

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30. 10. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.11.94**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/4440193**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 08. 97**  
(Věstník č. 8/97)

(86) PCT číslo: **PCT/EP95/04255**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/15121**

(21) Číslo dokumentu:

## 1256-97

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>:

**C 07 D 265/32**  
**C 07 D 498/04**  
**C 07 C 229/12**  
**C 07 C 271/22**  
**A 61 K 31/535**

// (C 07 D 498/04,  
C 07 D 265:00, C 07 D 209:00),  
(C 07 D 498/04, C 07 D 265:00,  
C 07 D 221:00)

(71) Přihlášovatel:

**BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,**  
Leverkusen, DE;

(72) Původce:

Plant Andrew, Leverkusen, DE;  
Scherkenbeck Jürgen, Wermelskirchen, DE;  
Jeschke Peter, Leverkusen, DE;  
Harder Achim, Köln, DE;  
Mencke Norbert, Leverkusen, DE;

(74) Zástupce:

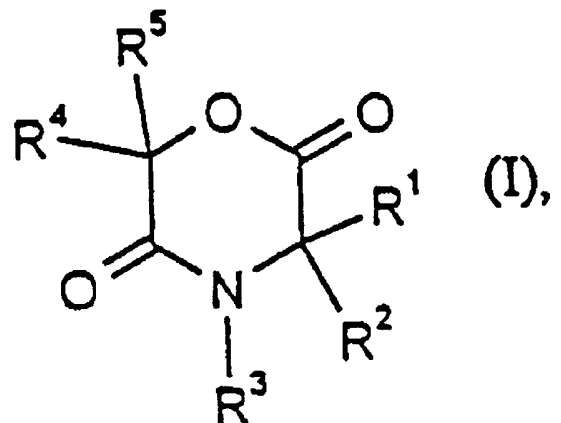
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,  
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Použití dioxomorfolinů pro potírání  
endoparasitů, nové dioxomorfoliny  
a způsob jejich výroby**

(57) Anotace:

Řešení se týká použití dioxomorfolinů obecného vzorce I, ve kterém mají substituenty významy uvedené v popisné části, pro potírání endoparasitů, nových dioxomorfolinů a způsobu jejich výroby.



CZ 1256-97 A3

1256-97

Č. j.	031835
DOŠLO	24. IV. 97
UŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	PŘÍL.

## Použití dioxomorfolinů pro potírání endoparasitů, nové dioxomorfoliny a způsob jejich výroby

### Oblast techniky

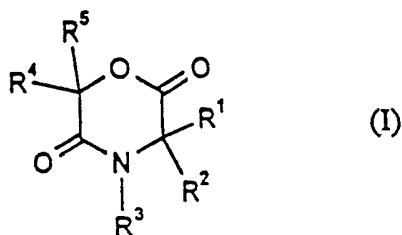
Vynález se týká použití dioxomorfolinů pro potírání endoparasitů, nové dioxomorfoliny a způsob jejich výroby.

### Dosavadní stav techniky

Určité dioxomorfoliny a způsob jejich výroby jsou již známé (viz například Liebigs Ann. Chem. 1952 (1982), Makromol. Chem., Rapid Commun., 6 (1985), 607; Tetrahedron, 37 (1981), 2797; WO 94/03441 A1), o použití těchto sloučenin proti endoparasitům však dosud nebylo nic zveřejněno.

### Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu je  
(1) použití dioxomorfolinů obecného vzorce I



ve kterém

$R^1$  a  $R^2$  značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo

rozvětvenou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované, nebo

$R^1$  a  $R^2$  značí společně spirocyklický zbytek, který je popřípadě substituovaný,

$R^3$  značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované, nebo

$R^2$  a  $R^3$  značí společně s atomy, na které jsou vázané, pětičlenný nebo šestičlenný kruh, který může být popřípadě substituovaný a

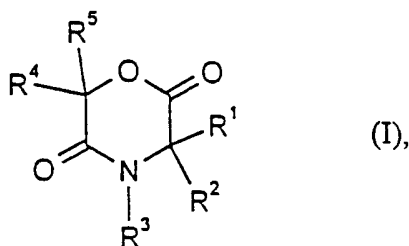
$R^4$  a  $R^5$  značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované, nebo

$R^4$  a  $R^5$  značí společně spirocyklický zbytek, který je popřípadě substituovaný,

jakož i jejich optických isomerů a racemátů,

pro potírání endoparasitů v medicíně a veterinární medicíně.

Výhodně se používají dioxomorfoliny obecného vzorce I



ve kterém

$R^1$  a  $R^2$  značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, halogenalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkanoyloxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu, merkaptoalkylovou skupinu, alkylthioalkylovou skupinu, alkylsulfinylalkylovou skupinu, alkylsulfonalkylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu, arylalkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylalkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu, guanidinoalkylovou skupinu, která může být popřípadě substituovaná jedním nebo dvěma benzyloxykarbonylovými zbytky nebo jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi alkylovými zbytky, alkoxykarbonylaminoalkylovou skupinu, 9-fluorenylmethoxykarbonyl (Fmoc) aminoalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou arylovou, arylalkylovou, heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou skupinu, nebo

$R^1$  a  $R^2$  značí společně spirocyklický zbytek,

$R^3$  značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou

skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované, nebo

$R^2$  a  $R^3$  značí společně s atomy, na které jsou vázané, pětičlenný nebo šestičlenný kruh, který může být popřípadě substituovaný a

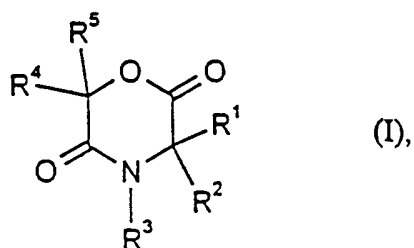
$R^4$  a  $R^5$  značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, halogenalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkanoyloxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu, merkaptoalkylovou skupinu, alkylthioalkylovou skupinu, alkylsulfinylalkylovou skupinu, alkylsulfonylalkylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu, arylalkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylalkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu, guanidinoalkylovou skupinu, která může být popřípadě substituovaná jedním nebo dvěma benzyloxykarbonylovými zbytky nebo jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi alkylovými zbytky, alkoxykarbonylaminoalkylovou skupinu, 9-fluorenylmethoxykarbonyl(Fmoc)aminoalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou arylovou, arylalkylovou, heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou skupinu, nebo

$R^4$  a  $R^5$  značí společně spirocyklický zbytek,

jakož i jejich optické isomery a racemáty,

pro potírání endoparasitů v medicíně a veterinární medicíně.

Předmětem předloženého vynálezu jsou dále  
(2) nové dioxomorfoliny obecného vzorce I



ve kterém

R<sup>1</sup> značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, halogenalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkanoyloxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu, merkaptoalkylovou skupinu, alkylthioalkylovou skupinu, alkylsulfinylalkylovou skupinu, alkylsulfonylalkylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu, arylalkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylalkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu, guanidinoalkylovou skupinu, která může být popřípadě substituovaná jedním nebo dvěma benzyloxykarbonylovými zbytky nebo jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi alkylovými zbytky, alkoxykarbonylaminoalkylovou skupinu, 9-fluorenylmethoxykarbonyl-(Fmoc)aminoalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou arylovou, arylalkylovou, heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou skupinu,

R<sup>2</sup> značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou

skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, halogenalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkanoyloxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu, merkaptoalkylovou skupinu, alkylthioalkylovou skupinu, alkylsulfinylalkylovou skupinu, alkylsulfonylalkylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu, arylalkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylalkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu, guanidinoalkylovou skupinu, která může být popřípadě substituovaná jedním nebo dvěma benzyloxykarbonylovými zbytky nebo jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi alkylovými zbytky, alkoxykarbonylaminoalkylovou skupinu, 9-fluorenylmetoxykarbonyl-(Fmoc)aminoalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou arylovou, arylalkylovou, heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou skupinu, nebo

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> značí společně spirocyklický zbytek,

R<sup>3</sup> značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované, nebo

R<sup>4</sup> značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, halogenalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkanoyloxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu, merkaptoalkylovou skupinu, alkylthioalkylovou skupinu, alkylsulfinylalkylovou skupinu,

alkylsulfonylalkylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu, arylalkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylalkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu, guanidinoalkylovou skupinu, která může být popřípadě substituovaná jedním nebo dvěma benzyloxykarbonylovými zbytky nebo jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi alkylovými zbytky, alkoxykarbonylaminoalkylovou skupinu, 9-fluorenylmethoxykarbonyl(Fmoc)aminoalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou arylovou, arylalkylovou, heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou skupinu,

R<sup>5</sup> značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, halogenalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkanoyloxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu, merkaptoalkylovou skupinu, alkylthioalkylovou skupinu, alkylsulfanylalkylovou skupinu, alkylsulfonylalkylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu, arylalkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylalkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu, guanidinoalkylovou skupinu, která může být popřípadě substituovaná jedním nebo dvěma benzyloxykarbonylovými zbytky nebo jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi alkylovými zbytky, alkoxykarbonylaminoalkylovou skupinu, 9-fluorenylmethoxykarbonyl(Fmoc)aminoalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou arylovou, arylalkylovou, heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou skupinu, nebo



$R^4$  a  $R^5$  značí společně spirocyklický zbytek,

a jejich optické isomery a racemáty, s tím opatřením, že pokud

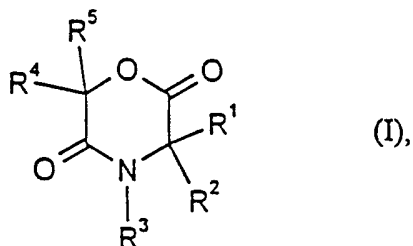
$R^2$  značí vodíkový atom, methylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo isopropylovou skupinu a

$R^3$  značí methylovou skupinu nebo alkylsubstituovanou fenylovou skupinu,

potom  $R^1$  značí jiné zbytky než vodíkový atom.

Dále je předmětem předloženého vynálezu

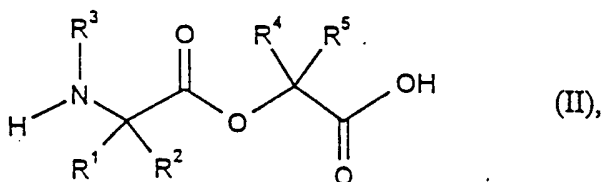
(3) způsob výroby nových dioxomorfolinů obecného vzorce I



ve kterém mají substituenty  $R^1$  až  $R^5$  význam uvedený výše v odstavci (2) ,

jehož podstata spočívá v tom, že se

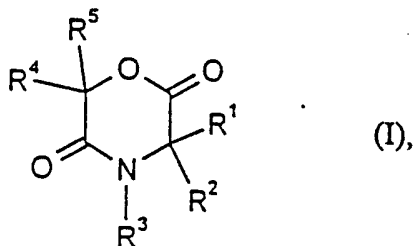
a) cyklisují depsipeptidy s otevřeným řetězcem obecného vzorce II



ve kterém mají substituenty  $R^1$  až  $R^5$  význam uvedený výše v odstavci (2) ,

za přítomnosti zředovacího činidla a za přítomnosti kopulačního činidla, nebo se

b) mohou reagovat sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

$R^3$  značí vodíkový atom a

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají výše uvedený význam,

se sloučeninami obecného vzorce III



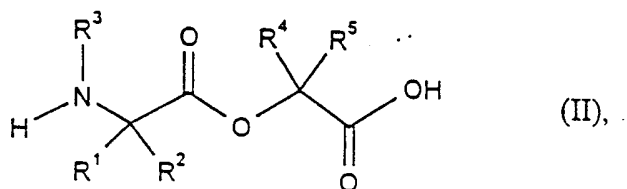
ve kterém

$R^3$  značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu, které mohou být popřípadě substituované a

X značí atom jodu, chloru nebo bromu,

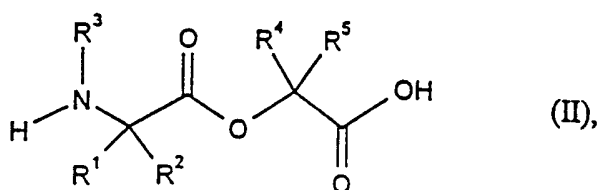
za přítomnosti zředovacího činidla a base.

Předmětem předloženého vynálezu jsou také  
(4) depsipeptidy s otevřeným řetězcem obecného vzorce II



ve kterém mají  $R^2$  až  $R^5$  významy uvedené v odstavci (2) .

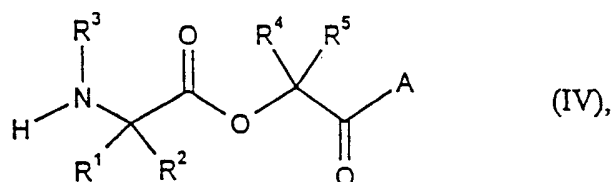
Dále je předmětem předloženého vynálezu  
(5) způsob výroby depsipeptidů obecného vzorce II



ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  významy uvedené v odstavci (2) ,

jehož odstavata spočívá v tom, že se

a) zmýdelní sloučeniny obecného vzorce IV



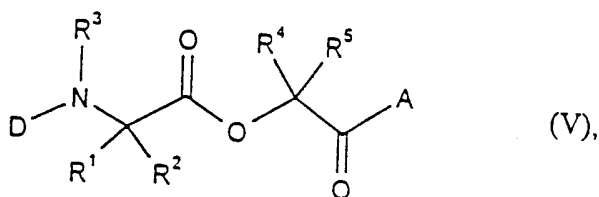
ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  výše uvedený význam a

A značí terc.-butoxyskupinu,

za přítomnosti zředovacího činidla a protonové kyseliny,

nebo se

b) zmýdelní sloučeniny obecného vzorce V



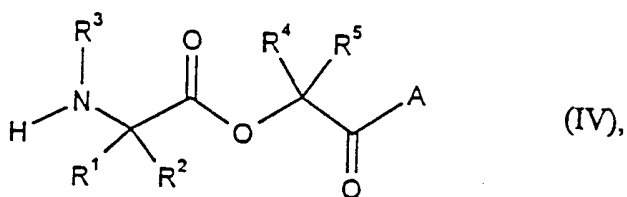
ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  výše uvedený význam,

A značí terc.-butoxyskupinu a

D značí terc.-butoxykarbonylovou skupinu ( $-\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ),

za přítomnosti zředovacího činidla a protonové kyseliny.

Předmětem předloženého vynálezu jsou dále  
(6) sloučeniny obecného vzorce IV

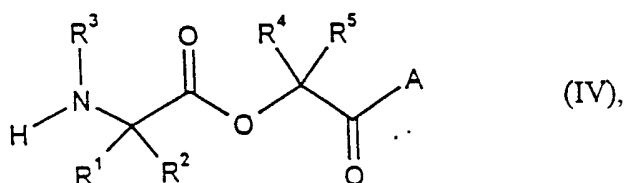


ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  výše uvedený význam a

A značí terc.-butoxyskupinu.

Také je předmětem předloženého vynálezu

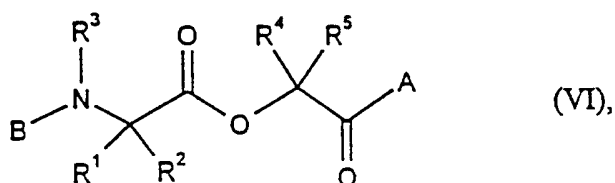
(7) způsob výroby sloučenin obecného vzorce IV



ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  výše uvedený význam a

A značí terc.-butoxyskupinu,

jehož podstata spočívá v tom, že se hydrogenolysují sloučeniny obecného vzorce VI



ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  výše uvedený význam,

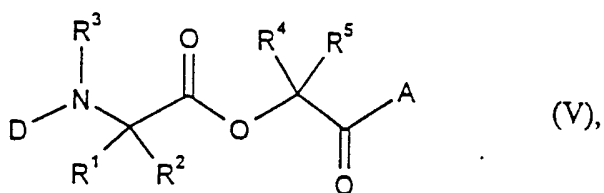
A značí terc.-butoxyskupinu a

B značí benzylovou skupinu,

za přítomnosti zředovacího činidla a katalysátoru.

Předmětem předloženého vynálezu jsou také

8) sloučeniny obecného vzorce V

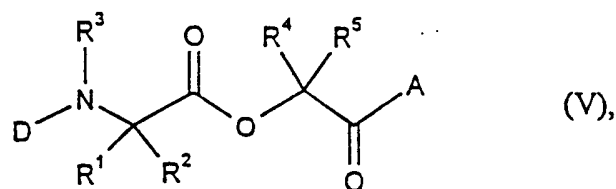


ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  výše uvedený význam,

A značí terc.-butoxyskupinu a

D značí terc.-butoxykarbonylovou skupinu.

Dále je předmětem předloženého vynálezu (9) způsob výroby sloučenin obecného vzorce V

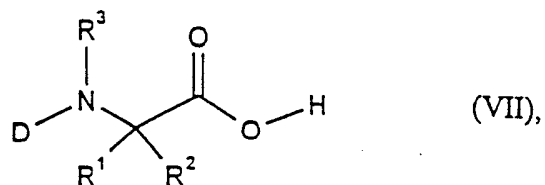


ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  výše uvedený význam,

A značí terc.-butoxyskupinu a

D značí terc.-butoxykarbonylovou skupinu,

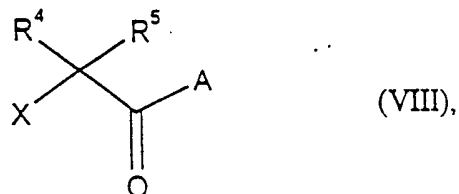
jehož podstata spočívá v tom, že se za přítomnosti zředovacího činidla nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce VII



ve kterém mají  $R^1$  až  $R^3$  výše uvedený význam a

D značí terc.-butoxykarbonylovou skupinu,

ve formě své soli s alkalickým kovem, výhodně své cesné soli a  $\alpha$ -halogenkarboxylová kyselina obecného vzorce VIII

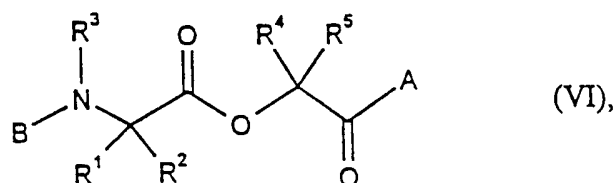


ve kterém mají  $R^4$  a  $R^5$  výše uvedený význam,

X značí atom chloru nebo bromu a

A značí terc.-butoxyskupinu.

Předmětem předloženého vynálezu jsou též (10) sloučeniny obecného vzorce VI

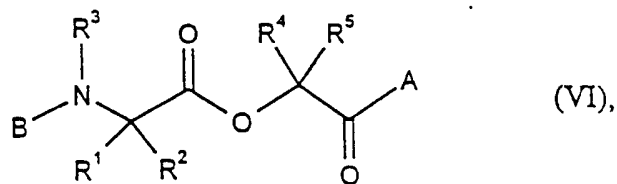


ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  výše uvedený význam,

A značí terc.-butoxyskupinu a

B značí benzylovou skupinu.

Konečně je předmětem předloženého vynálezu (11) způsob výroby sloučenin obecného vzorce VI

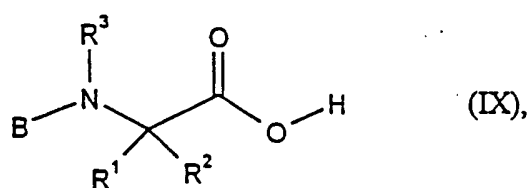


ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  výše uvedený význam,

A značí terc.-butoxyskupinu a

B značí benzylovou skupinu,

jehož podstata spočívá v tom, že se za přítomnosti zředova-  
cího činidla nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce IX

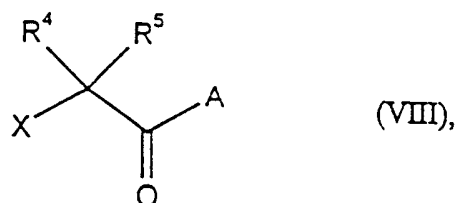


ve kterém mají  $R^1$  až  $R^3$  výše uvedený význam a

B značí benzylovou skupinu,

ve formě své soli s alkalickým kovem, výhodně cesné soli,

a  $\alpha$ -halogenkarboxylová kyselina obecného vzorce VIII



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

X značí atom chloru nebo bromu a

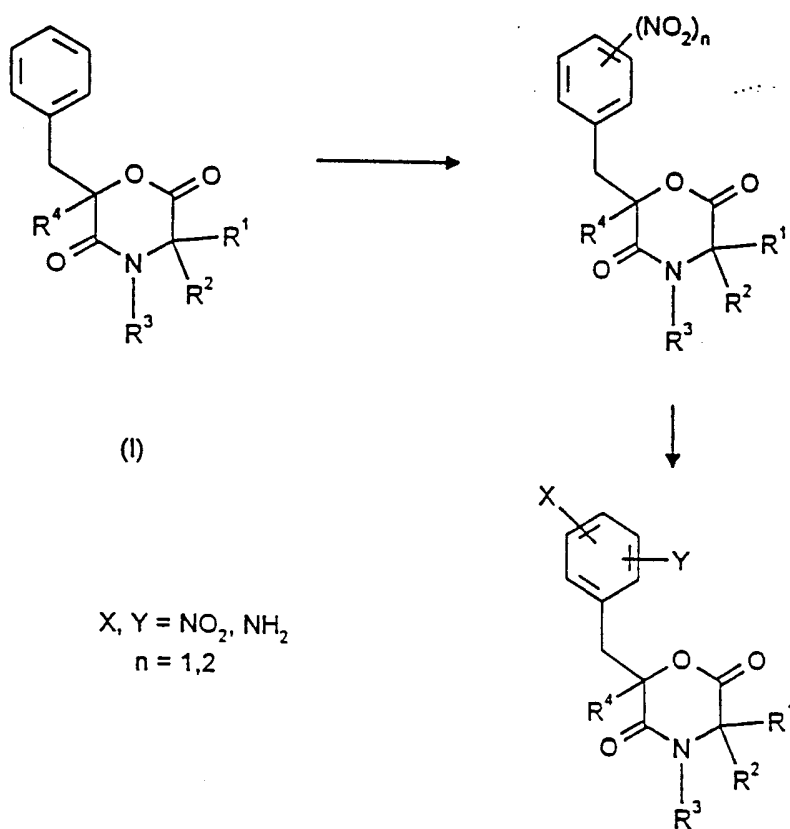
A značí terc.-butoxyskupinu.

Pro případ, že  $R^5$  značí benzylovou skupinu, může se

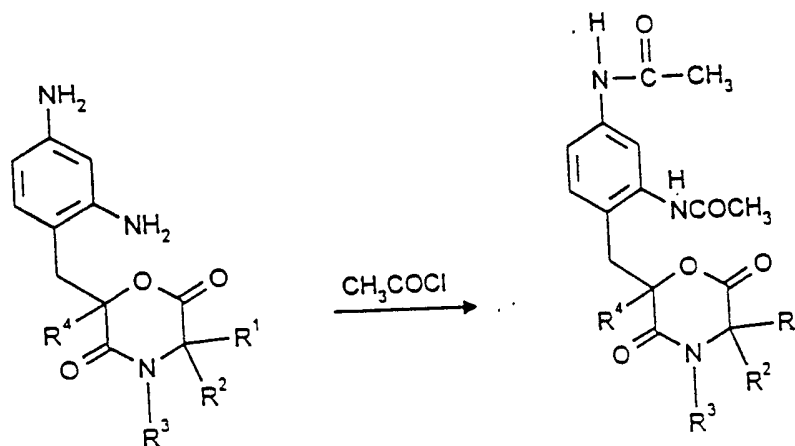


fenylový kruh derivatisovat pomocí obvyklých substitučních reakcí.

Jako příklad takovéto substituční reakce je možno uvést v následujícím popsanou nitraci. V uváděných vzorcích mají substituenty  $R^1$  až  $R^4$  významy uvedené výše v odstavci (1) .



Nitroskupina (I) se může redukovat na monoaminosubstituované, popřípadě bisaminosubstituované fenylderiváty. Tyto se mohou acylovat, popřípadě alkylovat, například následujícím způsobem :



Dioxomorfoliny obecného vzorce I , jakož i jejich adiční soli s kyselinami a komplexy kovových solí mají velmi dobré endoparasitické, obzvláště anthelmintické účinky a mohou se výhodně použít v oblasti veterinární medicíny. Překvapivě vykazují sloučeniny podle předloženého vynálezu při potírání červovitých onemocnění podstatně lepší účinnost než konstitučně podobné dříve známé sloučeniny stejného zaměření účinku.

Popřípadě substituovaná alkylová skupina nebo jako součást zbytku ve výše uvedených obecných vzorcích značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s výhodně 1 až 9 uhlíkovými atomy, obzvláště 1 až 5 uhlíkovými atomy. Například a jako výhodné je možno uvést popřípadě substituovanou metylovou, ethylovou, n-propylovou, i-propylovou, n-butylovou, i-butylovou a terc.-butylovou skupinu.

Popřípadě substituovaná alkenylová skupina nebo jako součást zbytku ve výše uvedených obecných vzorcích značí přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu s výhodně 2 až 20 uhlíkovými atomy, obzvláště 2 až 18 uhlíkovými atomy. Například a jako výhodné je možno uvést popřípadě substituovanou ethenylovou, 1-propenylovou, 2-propenylovou a 3-

-butenylovou skupinu.

Popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina ve výše uvedených obecných vzorcích značí monocyklickou, bicyklickou a tricyklickou cykloalkylovou skupinu s výhodně 3 až 10 uhlíkovými atomy, obzvláště se 3, 5 nebo 6 uhlíkovými atomy. Například a jako výhodné je možno uvést popřípadě substituovanou cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, cykloheptylovou skupinu, bicyklo[2.2.1]heptylovou skupinu, bicyklo[2.2.2]oktylovou skupinu a adamantylovou skupinu.

Popřípadě substituovaná alkoxykupina ve výše uvedených obecných vzorcích značí přímou nebo rozvětvenou alkoxykupinu s výhodně 1 až 6 uhlíkovými atomy, obzvláště 1 až 4 uhlíkovými atomy. Například a jako výhodné je možno uvést popřípadě substituovanou methoxykupinu, ethoxykupinu, n-propoxykupinu, i-propoxykupinu, n-butoxykupinu, i-butoxykupinu a terc.-butoxykupinu.

Popřípadě substituovaná alkylthioskupina ve výše uvedených obecných vzorcích značí přímou nebo rozvětvenou alkylthioskupinu s výhodně 1 až 6 uhlíkovými atomy, obzvláště 1 až 4 uhlíkovými atomy. Například a jako výhodné je možno uvést popřípadě substituovanou methylthioskupinu, ethylthioskupinu, n-propylthioskupinu, i-propylthioskupinu, n-butylthioskupinu, i-butylthioskupinu a terc.-butylthioskupinu.

Halogenalkylová skupina ve výše uvedených obecných vzorcích obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, výhodně 1 nebo 2 uhlíkové atomy a výhodně 1 až 9, obzvláště 1 až 5 stejných nebo různých atomů halogenu, přičemž jako halogeny se

vyskytuje výhodně fluor, chlor a brom, obzvláště fluor a chlor. Jako příklady je možno uvést trifluormethylovou skupinu, chlor-difluormethylovou skupinu, brommethylovou skupinu, 2,2,2-trifluorethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu a perfluor-terc.-butylovou skupinu.

Popřípadě substituovaná arylová skupina ve výše uvedených obecných vzorcích značí výhodně popřípadě substituovanou fenylovou nebo naftylovou skupinu, obzvláště fenylovou skupinu.

Popřípadě substituovaná arylalkylová skupina ve výše uvedených obecných vzorcích značí popřípadě v arylové části a/nebo alkylové části substituovanou aralkylovou skupinu s výhodně 6 nebo 10 uhlíkovými atomy, obzvláště 8 uhlíkovými atomy v arylové části (výhodně fenyl nebo naftyl, obzvláště fenyl) a s výhodně 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště 1 nebo 2 uhlíkovými atomy v alkylové části, přičemž alkylová část může být přímá nebo rozvětvená. Například a jako výhodnou je možno uvést popřípadě substituovanou benzylovou a fenylethylovou skupinu.

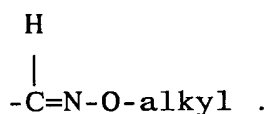
Popřípadě substituovaná heteroarylová skupina samotná nebo jako součást zbytku ve výše uvedených obecných vzorcích značí popřípadě substituovaný pětičlenný až sedmičlenný kruh s výhodně 1 až 3 , obzvláště 1 až 2 stejnými nebo různými heteroatomy. Jako heteroatomy jsou vhodné kyslík, síra nebo dusík. Například a jako výhodné je možno uvést popřípadě substituovanou furylovou skupinu, thienylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, 1,2,3-triazolylovou skupinu, 1,2,4-triazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, isoxazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, isothiazolylovou skupinu, 1,2,3-oxadiazolylovou skupinu, 1,3,4-

-oxadiazolylovou skupinu, 1,2,4-oxadiazolylovou skupinu, 1,2,5-oxadiazolylovou skupinu, azepinylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, isopyrrolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, 1,3,5-triazinylovou skupinu, 1,2,4-triazinylovou skupinu, 1,2,3-triazinylovou skupinu, 1,2,4-oxazinylovou skupinu, 1,3,2-oxazinylovou skupinu, 1,3,6-oxazinylovou skupinu, 1,2,6-oxazinylovou skupinu, oxepinylovou skupinu, thiepinylovou skupinu a 1,2,4-diazepinylovou skupinu.

Popřípadě substituované zbytky obecných vzorců mohou nést jeden nebo několik, výhodně 1 až 3, obzvláště 1 až 2 stejné nebo různé substituenty. Jako substituenty je možno příkladně a výhodně uvést :

alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště s 1 nebo 2 uhlíkovými atomy, jako je methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, i-propylová skupina, n-butylová skupina, i-butylová skupina a terc.-butylová skupina; alkoxykupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště s 1 nebo 2 uhlíkovými atomy, jako je methoxykupina, ethoxykupina, n-propoxykupina, i-propoxykupina, n-butoxykupina, i-butoxykupina a terc.-butoxykupina; alkylthioskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště s 1 nebo 2 uhlíkovými atomy, jako je methylthioskupina, ethylthioskupina, n-propylthioskupina, i-propylthioskupina, n-butylthioskupina, i-butylthioskupina a terc.-butylthioskupina; halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště s 1 nebo 2 uhlíkovými atomy a s výhodně 1 až 5 atomy halogenu, obzvláště s 1 až 3 atomy halogenu, přičemž atomy halogenu mohou být stejné nebo různé a v úvahu přichází výhodně fluor, chlor nebo brom, obzvláště fluor,

jako je difluormethylová skupina a trifluormethylová skupina; hydroxyskupinu; atom halogenu, výhodně atom fluoru, chloru, bromu a jodu, obzvláště fluoru, chloru a bromu; kyanoskupinu; nitroskupinu; aminoskupinu; monoalkylaminoskupinu a dialkylaminoskupinu s výhodně 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště s 1 nebo 2 uhlíkovými atomy v každé alkyllové skupině, jako je methylaminoskupina, methylethylaminoskupina, n-propylaminoskupina, i-propylaminoskupina a methyl-n-butylaminoskupina; acetylované aminosbytky, jako je alkylkarbonylaminoskupina s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo benzoylaminoskupina, které mohou být v acylové části substituované například halogenem, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo trifluormethylthioskupinou; acylové zbytky, jako je karboxylová skupina; karbalkoxyskupinu s výhodně 2 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště 2 nebo 3 uhlíkovými atomy, jako je karbomethoxyskupina a karbethoxyskupina; alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště 1 až 2 uhlíkovými atomy; halogenalkylsulfinylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště 1 až 2 uhlíkovými atomy a s 1 až 5 atomy halogenu, jako je trifluormethylsulfinylová skupina; sulfonylovou skupinu ( $-SO_3H$ ); alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště 1 nebo 2 uhlíkovými atomy, jako je methylsulfonylová skupina nebo ethylsulfonylová skupina; halogenalkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště 1 až 2 uhlíkovými atomy a s 1 až 5 atomy halogenu, jako je trifluormethylsulfonylová skupina a perfluor-t,n,s-butylsulfonylová skupina; arylsulfonylovou skupinu s výhodně 6 nebo 10 uhlíkovými atomy, jako je fenylsulfonylová skupina; acylovou skupinu; arylovou skupinu; aryloxyskupinu; heteroarylovou skupinu a heteroaryloxyskupinu, které samy mohou nést výše uvedené substituenty, jakož i formiminový zbytek vzorce



Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I , ve kterém

$R^3$  značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, obzvláště metylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, sek.-butylovou skupinu, terc.-butylovou skupinu, pentylovou skupinu, isopentylovou skupinu, sek.-pentylovou skupinu, hexylovou skupinu, isohexylovou skupinu, sek.-hexylovou skupinu, heptylovou skupinu, isoheptylovou skupinu, sek.-heptylovou skupinu, terc.-heptylovou skupinu, oktylovou skupinu, isooktylovou skupinu, sek.-oktylovou skupinu, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a s 1 až 5 atomy halogenu, obzvláště trichlormetylovou skupinu, trifluormetylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, chlor-fluorethylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, obzvláště hydroxymetylovou skupinu nebo 1-hydroxyethylovou skupinu, alkanoyloxyalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkanoylu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště acetoxymetylovou skupinu a 1-methoxyethylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště methoxymetylovou a 1-methoxyethylovou skupinu, arylalkoxyalkylovou skupinu, obzvláště benzyloxymetylovou skupinu a 1-benzyloxyethylovou skupinu, merkptoalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, obzvláště merkptometylovou skupinu, alkylthioalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylthioskupině a s 1 až 6 uhlí-

kovými atomy v alkylové skupině, obzvláště methylthioethyl- skupinu, alkylsulfinylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylsulfinylové skupině a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště methylsulfinylethylovou skupinu, alkylsulfonylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylsulfonylové skupině a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště methylsulfonylethylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště karboxymethylovou a karboxyethylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly a 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště methoxykarbonylmethylovou skupinu a ethoxykarbonylethylovou skupinu, arylalkoxykarbonylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště benzyloxykarbonylmethylovou skupinu, karbamoylalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště karbamoylmethylovou skupinu a karbamoylethylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, obzvláště aminopropylovou nebo aminobutylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylaminu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště methylaminopropylovou a methylaminobutylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v každém alkylaminu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště dimethylaminopropylovou a dimethylaminobutylovou skupinu, guanidoalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště guanidopropylovou skupinu, alkoxykarbonylaminoalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště terc.-bu-



toxykarbonylaminopropylovou skupinu a terc.-butoxykarbonylaminobutylovou skupinu, 9-fluorenylmethoxykarbonyl(Fmoc)aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště 9-fluorenyl-methoxykarbonyl(Fmoc)aminopropylovou skupinu a 9-fluorenylmethoxykarbonyl(Fmoc)aminobutylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, obzvláště cyklopentylovou, cyklohexylovou a cykloheptylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy v cykloalkylu a s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště cyklopentylmethylovou, cyklohexylmethylovou a cykloheptylmethylovou skupinu, fenylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště fenylmethylovou skupinu, které popřípadě mohou být substituované zbytky ze skupiny zahrnující atom fluoru, chloru, bromu a jodu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu, nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště methylovou skupinu, a

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  a  $R^5$  značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, obzvláště methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, sek.-butylovou skupinu, terc.-butylovou skupinu, pentylovou skupinu, isopentylovou skupinu, sek.-pentylovou skupinu, hexylovou skupinu, isohexylovou skupinu, sek.-hexylovou skupinu, heptylovou skupinu, isoheptylovou skupinu, sek.-heptylovou skupinu, terc.-heptylovou skupinu, oktylovou skupinu, isooktylovou skupinu, sek.-oktylovou skupinu, halogen-

alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a s 1 až 5 atomy halogenu, obzvláště trichlormethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, chlorfluorethylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, obzvláště hydroxymethylovou skupinu nebo 1-hydroxyethylovou skupinu, alkanoyloxyalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkanoylu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště acetoxymethylovou skupinu a 1-methoxyethylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště methoxymethylovou a 1-methoxyethylovou skupinu, arylalkoxyalkylovou skupinu, obzvláště benzyloxymethylovou skupinu a 1-benzyloxyethylovou skupinu, merkaptalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, obzvláště merkaptomethylovou skupinu, alkylthioalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylthioskupině a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylové skupině, obzvláště methylthioethylskupinu, alkylsulfinylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylsulfinylové skupině a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště methylsulfinylethylovou skupinu, alkylsulfonylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylsulfonylové skupině a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště methylsulfonylethylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště methoxykarbonylmethylovou skupinu a ethoxykarbonylethylovou skupinu, arylalkoxykarbonylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště benzyloxykarbonylmethylovou skupinu, karbamoylalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíko-

vými atomy v alkyly, obzvláště karbamoylmethylovou skupinu a karbamoylethylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, obzvláště aminopropylovou nebo aminobutylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylaminu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště methylaminopropylovou a methylaminobutylovou skupinu, dialkylaminoalkylvou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v každém alkylaminu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště dimethylaminopropylovou a dimethylaminobutylovou skupinu, alkenylovou skupinu se 2 až 8 uhlíkovými atomy, obzvláště vinylovou, allylovou a butenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, obzvláště cyklopentyllovou, cyklohexylovou a cykloheptylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy v cykloalkylu a s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště cyklopentylmethylovou, cyklohexylmethylovou a cykloheptylmethylovou skupinu, fenylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště fenylmethylovou skupinu, thienylmethylovou skupinu, thiazolylmethylovou skupinu a pyridylmethylovou skupinu, které popřípadě mohou být substituované zbytky ze skupiny zahrnující atom halogenu, obzvláště fluoru, chloru, bromu a jodu, hydroxyskupinu, sulfonylovou skupinu ( $\text{SO}_3\text{H}$ ), nitroskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v každém alkyly, například acetylaminoskupinu nebo benzoylaminoskupinu, které mohou být popřípadě v acylové části substituované jedním nebo několika stejnými nebo různými ýše uvedenými zbytky, alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu, nebo

alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště metylovou skupinu,

jakož i jejich optické isomery a racemáty.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I ,  
ve kterém

$R^3$  značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, obzvláště metylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, sek.-butylovou skupinu, terc.-butylovou skupinu, pentylovou skupinu, isopentylovou skupinu, sek.-pentylovou skupinu, hexylovou skupinu, isohexylovou skupinu, sek.-hexylovou skupinu, heptylovou skupinu, isoheptylovou skupinu, sek.-heptylovou skupinu, terc.-heptylovou skupinu, oktylovou skupinu, isooktylovou skupinu, sek.-oktylovou skupinu, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a s 1 až 5 atomy halogenu, obzvláště trichlormetylovou skupinu, trifluormetylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, chlor-fluorethylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, obzvláště hydroxymetylovou skupinu nebo 1-hydroxyethylovou skupinu, alkanoyloxyalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkanoylu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště acetoxymetylovou skupinu a 1-methoxyethylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště methoxymetylovou a 1-methoxyethylovou skupinu, arylalkoxyalkylovou skupinu, obzvláště benzyloxymetylovou skupinu a 1-benzyloxyethylovou skupinu, alkoxykarbonylamino-

alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště terc.-bu-oxykarbonylaminopropylovou skupinu a terc.-butoxy- karbonylaminobutylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, obzvláště cyklopentylovou, cyklohexylovou a cykloheptylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy v cykloalkyly a s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště cyklopentylmethylovou, cyklohexylmethylovou a cykloheptylmethylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště fenylmethylovou skupinu, které popřípadě mohou být substituované některým z výše uvedených zbytků a

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  a  $R^5$  značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, obzvláště methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, sek.-butylovou skupinu, terc.-butylovou skupinu, pentylovou skupinu, isopentylovou skupinu, sek.-pentylovou skupinu, hexylovou skupinu, isohexylovou skupinu, sek.-hexylovou skupinu, heptylovou skupinu, isoheptylovou skupinu, sek.-heptylovou skupinu, terc.-heptylovou skupinu, oktylovou skupinu, isooktylovou skupinu, sek.-oktylovou skupinu, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a s 1 až 5 atomy halogenu, obzvláště trichlormethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, chlorfluorethylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, obzvláště hydroxymethylovou skupinu nebo 1-hydroxyethylovou skupinu, arylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými

atomy v alkoxyly a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště benzyloxymethylovou skupinu a 1-benzyl-oxyethylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly a 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště methoxykarbonylmethylovou skupinu a ethoxykarbonylethylovou skupinu, aryl-alkoxykarbonylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště benzyloxykarbonylmethylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylaminu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště methylaminopropylovou a methylaminobutylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v každém alkylaminu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště dimethylaminopropylovou a dimethylaminobutylovou skupinu, alkenylovou skupinu se 2 až 8 uhlíkovými atomy, obzvláště vinylovou, allylovou a butenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, obzvláště cyklopentylovou, cyklohexylovou a cykloheptylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy v cykloalkyly a s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště cyklopentylmethylovou, cyklohexylmethylovou a cykloheptylmethylovou skupinu, fenylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště fenylmethylovou skupinu a thienylmethylovou skupinu, které popřípadě mohou být substituované jedním nebo několika z výše uvedených zbytků,

jakož i jejich optické isomery a racemáty.

Zcela obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I , ve kterém

$R^3$  značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, obzvláště methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, sek.-butylovou skupinu, terc.-butylovou skupinu, pentylovou skupinu, isopentylovou skupinu, sek.-pentylovou skupinu, hexylovou skupinu, isohexylovou skupinu, sek.-hexylovou skupinu, heptylovou skupinu, isoheptylovou skupinu, sek.-heptylovou skupinu, terc.-heptylovou skupinu, oktylovou skupinu, isooktylovou skupinu a sek.-oktylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy v cykloalkylu a s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště cyklohexylmethylovou skupinu a fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště fenylmethylovou skupinu a

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  a  $R^5$  značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, obzvláště methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, sek.-butylovou skupinu, terc.-butylovou skupinu, pentylovou skupinu, isopentylovou skupinu, sek.-pentylovou skupinu, hexylovou skupinu, isohexylovou skupinu, sek.-hexylovou skupinu, heptylovou skupinu, isoheptylovou skupinu, sek.-heptylovou skupinu, terc.-heptylovou skupinu, oktylovou skupinu, isooktylovou skupinu, sek.-oktylovou skupinu, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a s 1 až 5 atomy halogenu, obzvláště trichlormethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, chlorfluorethylovou skupinu, alkenylovou skupinu se 2 až 8 uhlíkovými atomy, obzvláště vinylovou

a allylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy v cykloalkylu a s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště cyklohexylmethylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště fenylmethylovou skupinu a thienylmethylovou skupinu, které popřípadě mohou být substituované jedním nebo několika stejnými nebo různými z výše uvedených zbytků,







jakož i jejich optické isomery a racemáty.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyskytovat a používat v opticky aktivních, stereoisomerních formách nebo jako racemické směsi. Výhodně se používají opticky aktivní, stereoisomerní formy sloučenin obecného vzorce I.

Jednotlivě je možno uvést následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém mají zbytky  $R^1$  až  $R^5$  následující významy :

$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$
<sup>i</sup> Bu	H	Me	H	<sup>i</sup> Bu
Me	Me	Me	H	<sup>i</sup> Bu
<sup>i</sup> Bu	H	Me	H	CF <sub>3</sub>
Me	Me	Me	H	Me
<sup>n</sup> Pr	H	Me	H	Me
<sup>n</sup> Pr	H	Bn	H	Me
<sup>n</sup> Pr	H	Me	H	Bn
<sup>n</sup> Pr	H	Bn	H	Bn



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
<sup>s</sup> Bu	H	Me	H	Me
<sup>s</sup> Bu	H	Bn	H	Me
<sup>s</sup> Bu	H	Bn	H	Bn
<sup>i</sup> Bu	H	Me	H	Ph
<sup>i</sup> Bu	H	Bn	H	Ph
<sup>i</sup> Bu	H	Bn	H	H
<sup>n</sup> Pr	H	Me	H	H
<sup>n</sup> Pr	H	Bn	H	H
<sup>i</sup> Bu	H	Me	H	<sup>n</sup> Pr
<sup>i</sup> Bu	H	Me	H	-CH <sub>2</sub> - 
<sup>i</sup> Bu	H	Me	H	-CH <sub>2</sub> - 
<sup>n</sup> Pr	H	Me	H	-CH <sub>2</sub> - 
Me	Me	Me	H	H
<sup>i</sup> Bu	H	Me	Me	Me
Me	Me	Me	Me	Me
-CH <sub>2</sub> - 	H	Me	H	Me
-CH <sub>2</sub> - 	H	Me	H	-CH <sub>2</sub> - 
H	<sup>i</sup> Bu	Me	H	H
H	<sup>i</sup> Bu	Me	H	Bn

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
H	<sup>i</sup> Bu	Me	H	Me
H	<sup>i</sup> Bu	Bn	H	Me

V této a v následujících tabulkách vždy značí :

Bu butylová skupina  
Me methylová skupina  
Bn benzylová skupina  
Pr propylová skupina  
Ph fenylová skupina.

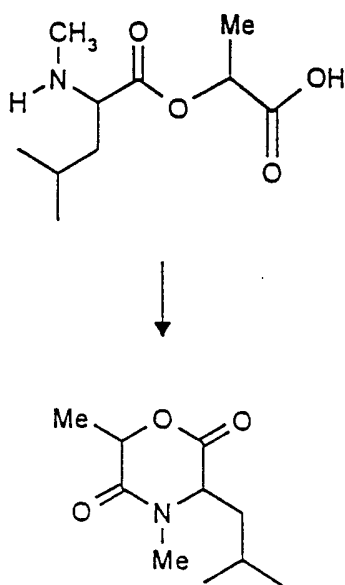
Z nových sloučenin obecného vzorce I jsou výhodné a obzvláště výhodné takové, ve kterých mají substituenty výše uvedené výhodné a obzvláště výhodné významy.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou částečně známé (viz výše) , nebo se mohou vyrobit pomocí uvedených způsobů.

Nové sloučeniny obecného vzorce I se dají vyrobit způsobem použitým U. Schmidtem a kol. pro makrocyclické peptidalkaloidy (viz například U. Schmidt a kol., *Synthesis* (1991), str. 294-300 [Didemnin A, B a C]; *Angew. Chem.* 96 (1984), str. 723-724 [Dolastatin 3]; *Angew. Chem.* 102 (1990), str. 562-563 [Fenestin A]; *Angew. Chem.* 97 (1985), str. 606-607 [Ulicyclamid]; *J. Org. Chem.* 47 (1982), str. 3261-3264 .

Nové sloučeniny obecného vzorce I se dají vyrobit způsobem, popsáním v odstavci (3) .

Když se při způsobu podle odstavce (3) pro výrobu nových dioxomorfolinů obecného vzorce I použije jako výchozí sloučenina obecného vzorce II kyselina N-methyl-L-leucyl-D-mléčná, tak se dá průběh způsobu znázornit pomocí následujícího reakčního schéma :









Depsipeptidy s otevřeným řetězcem, potřebné jako výchozí látky pro provedení způsobu podle odstavce (3)a), jsou obecně definované obecným vzorcem II . V tomto vzorci mají substituenty  $R^1$  až  $R^5$  výhodně takové významy, jaké již byly uváděny pro tyto substituenty jako výhodné v souvislosti s popisem sloučenin podle předloženého vynálezu obecného vzorce I .

Depsipeptidy obecného vzorce II , používané jako

výchozí materiál, jsou nové a jejich výroba je popsána dále.

Jednotlivě je možno uvést následující sloučeniny obecného vzorce II, ve kterých mají substituenty  $R^1$  až  $R^5$  následující významy :

$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$
<sup>i</sup> Bu	H	Me	H	<sup>i</sup> Bu
Me	Me	Me	H	<sup>i</sup> Bu
<sup>i</sup> Bu	H	Me	H	CF <sub>3</sub>
Me	Me	Me	H	Me
<sup>n</sup> Pr	H	Me	H	Me
<sup>n</sup> Pr	H	Bn	H	Me
<sup>n</sup> Pr	H	Me	H	Bn
<sup>n</sup> Pr	H	Bn	H	Bn
<sup>s</sup> Bu	H	Me	H	Me
<sup>s</sup> Bu	H	Bn	H	Me
<sup>s</sup> Bu	H	Bn	H	Bn
<sup>i</sup> Bu	H	Me	H	Ph
<sup>i</sup> Bu	H	Bn	H	Ph
<sup>i</sup> Bu	H	Bn	H	H
<sup>n</sup> Pr	H	Me	H	H

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
<sup>n</sup> Pr	H	Bn	H	H
<sup>i</sup> Bu	H	Me	H	<sup>n</sup> Pr
<sup>i</sup> Bu	H	Me	H	-CH <sub>2</sub> - 
<sup>i</sup> Bu	H	Me	H	-CH <sub>2</sub> - 
<sup>n</sup> Pr	H	Me	H	-CH <sub>2</sub> - 
Me	Me	Me	H	H
<sup>i</sup> Bu	H	Me	Me	Me
Me	Me	Me	Me	Me
-CH <sub>2</sub> - 	H	Me	H	Me
-CH <sub>2</sub> - 	H	Me	H	-CH <sub>2</sub> - 
H	<sup>i</sup> Bu	Me	H	H
H	<sup>i</sup> Bu	Me	H	Bn
H	<sup>i</sup> Bu	Me	H	Me
H	<sup>i</sup> Bu	Bn	H	Me

Při způsobu podle odstavce (3)a) se tetradepsipeptidy cyklisují za přítomnosti zředovacích činidel a vhodných kopulačních činidel.

Jako kopulační činidla jsou vhodné všechny sloučeniny, které se hodí pro připojení aminové vazby (viz například Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 15/2; Bodenzky a kol., Peptide Synthesis, 2. ed., Wiley und Sons, New York 1976).

Výhodně přicházejí v úvahu následující metody : Metoda aktivního esteru s pentafluorfenolem (PfP), N-hydroxysukcinimidem, 1-hydroxybenzotriazolem, kopulace s karbodiimidem, jako je dicyklohexylkarbodiimid nebo N'-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylkarbodiimid (EDC) , jakož i metoda směsného anhydridu nebo kopulace s fosfoniovými reagensy, jako je benzotriazol-1-yl-oxy-tris(dimethylaminofosfonium)-hexafluorfosfát (BOP) , chlorid kyseliny bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-fosfoniové (BOP-Cl) nebo s reagensy na bázi esterů kyseliny fosfonové, jako je diethylester kyseliny kyanfosfoniové (DEPC) a difenylfosforylazid (DPPA) .

Obzvláště výhodná je kopulace s chloridem kyseliny bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-fosfoniové (BOP-Cl) a N'-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylkarbodiimidem (EDC) za přítomnosti 1-Hydroxybenzotriazolu (HOBt).

Reakce se provádějí při teplotě v rozmezí 0 °C až 150 °C , výhodně 20 °C až 100 °C , obzvláště výhodně při teplotě místnosti.

Jako zředovací činidla přicházejí v úvahu všechna inertní organická rozpouštědla. K těmto patří obzvláště

alifatické a aromatické, popřípadě halogenované uhlovodíky, jako je například pentan, hexan, heptan, cyklohexan, petrol-ether, benzin, ligroin, benzen, toluen, methylenchlorid, ethylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, chlorbenzen a o-dichlorbenzen, dále ethery, jako je například diethylether, dibutylether, glykoldimethylether, diglykoldimethylether, tetrahydrofuran a dioxan, ketony, jako je například aceton, methylethylketon, methylisopropylketon a methylisobutylketon, estery, jako je například ethylester kyseliny octové a methylester kyseliny octové, nitrily, jako je například acetonitril, propionitril, benzonitril a dinitril kyseliny glutarové, amidy, jako je například dimethylformamid, dimethylacetamid a N-methylpyrrolidon, jakož i dimethylsulfoxid, tetramethylensulfon a triamid kyseliny hexamethylfosforečné.

Cyklisace se provádí za přítomnosti base.

Jako base přicházejí v úvahu anorganické a organické base. Jako tyto base je možno uvést hydroxidy, uhličitany, hydrogenuhličitany a alkoholáty alkalických kovů a kovů alkalických zemin a dále aminy, obzvláště terciární aminy, jako je například trimethylamin, triethylamin, N-methylmorfolin, pyridin, pikoliny, N-ethylpyrrolidin, diazabicyklo(4,3,0)undecen (DBU) , 1,4-diazabicyklo(2,2,2)oktan (DABCO) , diazabicyklo(3,2,0)nonen (DBN) a ethyl-diisopropylamin.

Sloučeniny obecného vzorce II a base se používají v poměru 1 : 1 až 1 : 2 . Výhodný je asi ekvimolární poměr.

Po proběhnutí reakce se rozpouštědlo oddestiluje

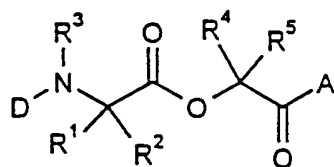
a sloučenina obecného vzorce I se obvyklým způsobem čistí, například chromatograficky.

Depsipeptidy obecného vzorce II, použité jako výchozí sloučeniny, se mohou vyrobit pomocí o sobě známých způsobů, například jak je popsáno H.-G. Lerchenem a H. Kunzem (Tetrahedron Lett. 26 (43)(1985), str. 5257-5260; 28 (17)(1987), str. 1873-1876) za použití esterifikační metody podle B. F. Gisina (Helv. Chim. Acta 56 (1973), str. 1476).

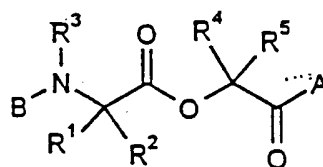
Aminokyseliny a deriváty 2-halogen-karboxylových kyselin, používané jako výchozí materiály, jsou částečně známé (viz například N-methyl-aminokyseliny : R. Bowmann a kol., J. Chem. Soc. (1950), str. 1346; J. R. Dermott a kol., Can. J. Chem. 51 (1973), str. 1915; H. Wurziger a kol., Kontakte (Merck Darmstadt) 3 (1987), str. 8; deriváty 2-halogenkarboxylových kyselin : S. M. Birnbaum a kol., J. Amer. Chem. Soc. 76 (1954), str. 6054; C. S. Rondestvedt Jr. a kol., Org. Reactions 11 (1960), str. 189 [Review]), nebo se mohou získat pomocí zde popsaných metod.

Depsipeptidy s otevřeným řetězcem obecného vzorce II se mohou získat způsobem, který je možno shrnout do následujících stupňů :

- a) Syntesa depsipeptidů vzorců V a VI způsobem podle odstavce (9) a (11) :



(V)

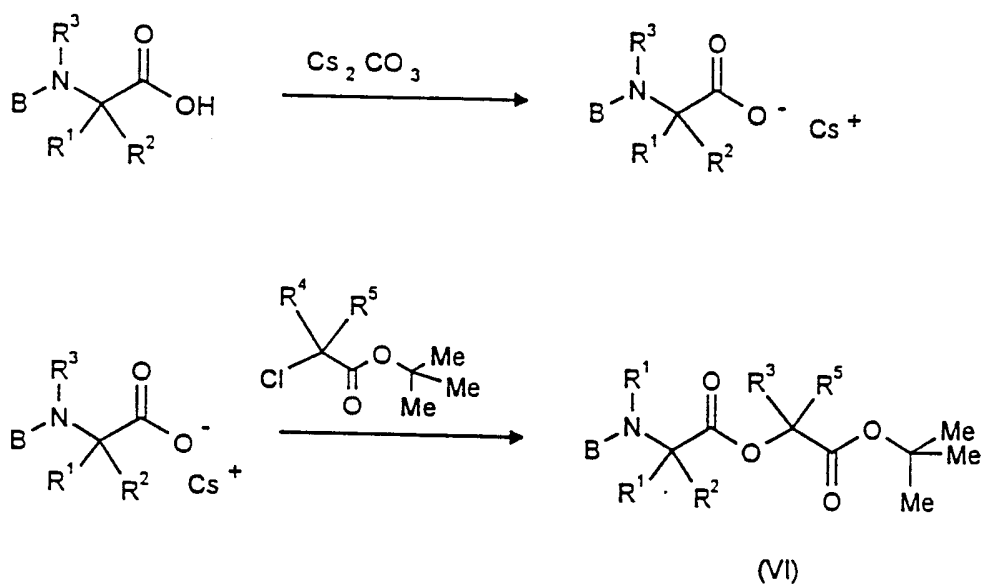


(VI)



příčemž B značí N-terminální ochrannou skupinu, jako je například benzylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina, nebo D značí butoxykarbonylovou skupinu a A značí C-terminální ochrannou skupinu, jako je například terc.-butoxyskupina.

Toto odpovídá pro vzorec VI například následujícímu reakčnímu schéma :

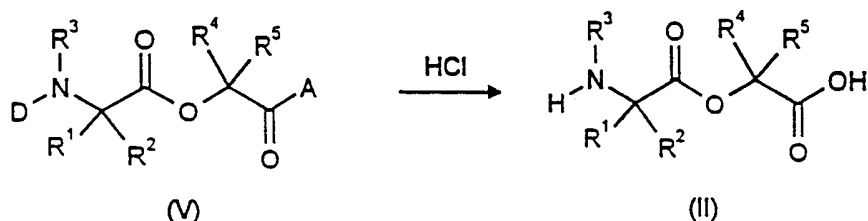


Výroba enantiomerně čistých sloučenin vzorců V a VI podle předloženého vynálezu může probíhat také přes dělení diastereomerů pomocí obvyklých metod, jako je například krystalisace, sloupcová chromatografie nebo Craigovým dělením. Který způsob je optimální, se musí zjišťovat případ od případu, mnohdy je ale účelné použít kombinace jednotlivých postupů.

Na konci tohoto stupně se může pro výrobu derivátů

sloučenin obecného vzorce VI provést odstranění N-terminální ochranné skupiny ze sloučeniny obecného vzorce VI o sobě známým způsobem, například katalytickou hydrogenací. Pro výrobu sloučenin obecného vzorce II se může provést o sobě známým způsobem odštěpení C-terminální ochranné skupiny z derivátů obecného vzorce IV .

Sloučeniny obecného vzorce II je možno také získat tak, že se provede současné odštěpení N-terminální a C-terminální ochranné skupiny z derivátů obecného vzorce V podle následujícího reakčního schéma :



Odštěpení N-terminální ochranné skupiny hydrogenolysou postupem podle odstavce (7) se obzvláště výhodně provádí pomocí hydrogenačních činidel, jako je vodík, za přítomnosti obvyklých hydrogenačních katalysátorů, jako je například Raneyův nikl, palladium a platina.

Způsob se výhodně provádí za přítomnosti zředovacích činidel. Jako zředovací činidla přicházejí v úvahu prakticky všechna inertní organická rozpouštědla. K těmto patří obzvláště alifatické a aromatické, popřípadě halogenované uhlovodíky, jako je například pentan, hexan, heptan, cyklohexan, petrolether, benzin, ligroin, benzen, toluen, xylen, methylenchlorid, ethylenchlorid, chloroform, tetra-chlormethan, chlorbenzen a o-dichlorbenzen, dále ethery,

jako je například diethylether, dibutylether, methyl-terc.-butylether glykoldimethylether, diglykoldimethylether, tetrahydrofuran a dioxan, estery, jako je například ethylester kyseliny octové a methylester kyseliny octové, nitrily, jako je například acetonitril a propionitril, amidy, jako je například dimethylformamid, dimethylacetamid a N-methylpyrrolidon, jakož i dimethylsulfoxid, tetramethylsulfon a triamid kyseliny hexamethylfosforečné a také alkoholy, jako je například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol, isopropylalkohol, butylalkohol, isobutylalkohol, sek.-butylalkohol, terc.-butylalkohol, pentylalkohol, isopentylalkohol, sek.-pentylalkohol a terc.-pentylalkohol, jakož i také voda.

Reakční teploty se mohou při způsobu podle předloženého vynálezu pohybovat v širokém rozmezí. Všeobecně se pracuje při teplotě v rozmezí  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ , výhodně v rozmezí  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Způsob se provádí všeobecně za normálního tlaku, je však ale také možné pracovat za tlaku zvýšeného, všeobecně v rozmezí 1,0 až 10,0 MPa.

Odštěpování C-terminálních ochranných skupin zmýdlením podle odstavců (5)a) a (5)b) se provádí výhodně za použití zředovacích činidel.

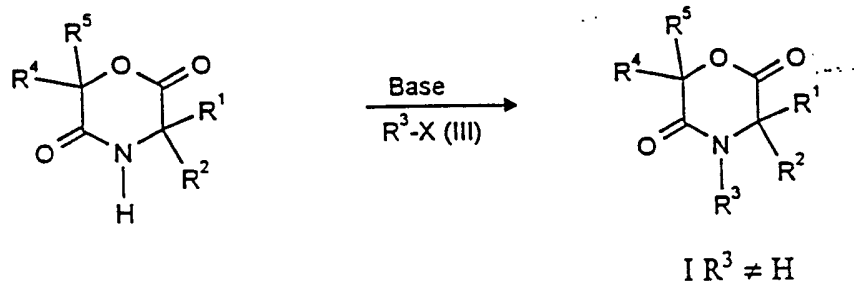
Jako zředovací činidla přicházejí v úvahu prakticky všechna inertní organická rozpouštědla. K těmto patří obzvláště alifatické a aromatické, popřípadě halogenované uhlovodíky, jako je například pentan, hexan, heptan, cyklohexan, petrolether, benzin, ligroin, benzen, toluen, xylen, methylenchlorid, ethylenchlorid, chloroform, tetra-

chlormethan, chlorbenzen a o-dichlorbenzen, dále ethery, jako je například diethylether, dibutylether, glykoldimethylether, diglykoldimethylether, tetrahydrofuran a dioxan, ketony, jako je například aceton, methylethylketon, methylisopropylketon a methylisobutylketon, estery, jako je například ethylester kyseliny octové a methylester kyseliny octové, nitrily, jako je například acetonitril a propionitril, amidy, jako je například dimethylformamid, dimethylacetamid a N-methylpyrrolidon, jakož i dimethylsulfoxid, tetramethylensulfon a triamid kyseliny hexamethylfosforečné.

Reakce se provádí za přítomnosti anorganických nebo organických protonových kyselin. Jako takové je možno uvést například kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu trifluorocetovou, kyselinu octovou a kyselinu mravenčí.

Reakce se provádí při teplotě v rozmezí  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , výhodně  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a za normálního nebo zvýšeného tlaku. Výhodně se pracuje za normálního tlaku.

Dioxomorfoliny, potřebné jako výchozí látky pro provádění způsobu podle odstavce (3)b) jsou známé (viz například WO 940 3441 A1; Tetrahedron Letters 1983, 24, 1921; Liebig's An. Chem. ; 1982, 1952; Biological and Biomechanical Performance of Biomaterials, 1986, 245, Eds P. Christel, A. Maunier, A. J. C. Lee).



Nové sloučeniny obecného vzorce I se dají vyrobit podle N. L. Benoitona a kol. způsobem, použitým pro N-methylaminokyseliny (Can. J. Chem., 1977, 55, 906; Can. J. Chem., 1973, 51, 1915).

Jako alkylační reagentie přicházejí v úvahu alkylhalogenidy, obzvláště alkyljodidy a alkylbromidy.

Reakce se provádí při teplotě v rozmezí 0 °C až 150 °C, výhodně 20 °C až 100 °C, obzvláště výhodně při teplotě místnosti.

Jako zředovací činidla přicházejí v úvahu prakticky všechna inertní organická rozpouštědla. K těmto patří obzvláště alifatické a aromatické, popřípadě halogenované uhlovodíky, jako je například pentan, hexan, heptan, cyklohexan, petrolether, benzin, ligroin, benzen, toluen, methylenchlorid, ethylenchlorid, chloroform, tetra-chlormethan, chlorbenzen a o-dichlorbenzen, dále ethery, jako je například diethylether, dibutylether, glykoldimethylether, diglykoldimethylether, tetrahydrofuran a dioxan, ketony, jako je například aceton, methylethylketon, methylisopropylketon a methylisobutylketon, estery, jako je například ethylester kyseliny octové a methylester kyseliny octové, nitrily, jako je například acetonitril a propionitril, benzonitril a dinitril kyseliny glutarové, amidy, jako je například dimethylformamid, dimethylacetamid a N-methylpyrrolidon, jakož i dimethylsulfoxid, tetramethylensulfon a triamid kyseliny hexamethylfosforečné.

Alkylace se provádí za přítomnosti base.

Jako base přicházejí v úvahu anorganické a organické base. Jako tyto base je možno uvést hydroxidy, uhličitany, hydrogenuhličitany a alkoholáty alkalických kovů a kovů alkalických zemin a dále aminy, obzvláště terciární aminy, jako je například trimethylamin, triethylamin, N-methylmorfolin, pyridin, pikoliny, N-ethylpyrrolidin, diazabicyklo(4,3,0)undecen (DBU) , 1,4-diazabicyklo(2,2,2)oktan (DABCO) , diazabicyklo(3,2,0)nonen (DBN) , ethyl-diisopropylamin, hydrid sodný, organokovové base, jako je například n-butyllithium, lithium-diisopropylamid (LDA) a lithium-tetramethylpiperidid (LTMP) .

Sloučeniny obecného vzorce II a base se používají v poměru 1 : 1 až 5 : 1 .

Po proběhnutí reakce se rozpouštědlo oddestiluje a sloučenina obecného vzorce I se obvyklým způsobem čistí, například chromatograficky.

Účinné látky jsou vhodné při dobré toxicitě pro teplokrevné pro potírání endoparasitů, kteří se vyskytují u lidí a při chovu a pěstování zvířat, jako jsou chovná zvířata, užitková zvířata, zvířata v zoologických zahradách, laboratorní a pokusná zvířata a zvířata chovaná pro potěšení. Jsou při tom účinné proti všem nebo jednotlivým vývojovým stadiím škůdců, jakož i proti resistantním a normálně citlivým druhům. Potíráním patogenních endoparasitů se mají potlačit onemocnění, případy úmrtí a snížení výkonu (například při produkci masa, mléka, vlny, kůže, vajec, medu a podobně) , takže použitím účinných látek je umožněné hospodárnější a jednodušší využití zvířat.

K patogenním endoparasitům se počítají Cestody, Trema-

tody, Nematody a Acantocephaly, obzvláště :

Ze třídy Pseudophylidea například :

Diphyllobothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp. a Diphlogonoporus spp..

Ze třídy Cyclophyllidea například :

Mesocestoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., Thysanosomsa spp., Thysaniezia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Andyra spp., Bertiella spp., Taenia spp., Echinococcus spp., Hydatigera spp., Davainea spp., Raillietina spp., Hymenolepis spp., Echinolepis spp., Echinocotyle spp., Diorchis spp., Dipylidium spp., Joyeuxiella spp. a Diplopylidiu spp..

Z podtřídy Monogenea například:

Gyrodactylus spp., Dactylogyrus spp. a Polystoma spp..

Z podtřídy Digenea například:

Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Austroilharzia spp., Gigantobilharzia spp., Leucochloridium spp., Brachylaima spp., Echinostoma spp., Echinoparyphium spp., Echinochasmus spp., Hypoderaeum spp., Fasciola spp., Fasciolides spp., Fasciolopsis spp., Cyclocoelum spp., Typhlocoelum spp., Paramphistomum spp., Calicophoron spp., Cotylophoron spp., Gigantocotyle spp., Fischoederius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp., Plagiorchis spp., Prosthogonimus spp., Dicrocoelium spp., Eurytrema spp., Troglotrema spp., Paragonimus spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis spp., Metorchis spp., Heterophyes spp. a Metagonismus spp..

Ze třídy Enoplida například:

Trichuris spp., Capillaria spp., Trichomosoides spp. a Trichinella spp..

Ze třídy Rhabditia například:

Micronema spp. a Strongyloides spp..

Ze třídy Strongylida například:

Strongylus spp., Triodontophorus spp., Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyalocephalus spp., Cyliodropharynx spp., Poterostomum spp., Cyclococercus spp., Cylicostephanus spp., Oesophagostomum spp., Chbertia spp., Stephanurus spp., Ancylostoma spp., Uncinaria spp., Bunostomum spp., Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostoma spp., Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., Protostrongylus spp., Neostrongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumostomum spp., Spicocaulus spp., elaphostomum spp., Parelaphostomum spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma spp., Angiostrongylus spp., Aelurostrongylus spp., Gylaroides spp., Parafilaroides spp., Trichostrongylus spp., Haemonchus spp., Ostartagia spp., Marshallagia spp., Cooperia spp., Nematodirus spp., Hyostrongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp. a Ollulanus spp..

Ze třídy Oxyodda například:

Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp., Syphacia spp., Aspiculuris spp. a Heterakis spp..

Ze třídy Ascaridida například:

Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Tarascaris spp., Anisakis spp. a Ascaridia spp..



Ze třídy Spirurida například:

Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia spp.,  
Gongylonema spp., Habronema spp., Parabronema spp., Draschia  
spp. a Dracunculus spp..

Ze třídy Filariida například:

Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa  
spp., Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp.,  
Wuchereria spp. a Onchocerca spp..

Ze třídy Gigantorhynchida například:

Filicollis spp., Moniliformis spp., Macracanthorhynchus spp.  
a Prosthenoorchis spp..

K chovným a užitkovým zvířatům patří savci, jako jsou například krávy, koně, ovce, prasata, kozy, velbloudi, vodní bůboly, oslí, králíci, daňci, sobi a kožešinová zvířata, jako jsou norci, činčily a mývali, dále ptáci, jako jsou například kuřata, husy, krůty a kachny, sladkovodní a mořské ryby, jako jsou například pstruzi, kapři a úhoři a také plazi a hmyz, například včely a bourec morušový.

K laboratorním a pokusným zvířatům patří myši, krysy, morčata, křečci, psi a kočky.

Ke zvířatům, chovaným pro potěšení, patří psi a kočky.

Aplikace účinných látek se může provádět jak profylakticky, tak také terapeuticky.

Aplikace účinných látek se provádí přímo nebo ve formě vhodných přípravků enterálně, parenterálně, dermálně, nasálně, zpracováním okolí nebo pomocí tvarových těles, ob-

sahujících účinnou látku, jako jsou například proužky, destičky, pásy, obojky, ušní známky, pásy na končetiny a značkovací zařízení.

Enterální aplikace účinné látky se provádí například orálně ve formě prášků, tablet, kapslí, past, nápojů, granulátů, orálně aplikovatelných roztoků, suspensí nebo emulzí, boli, medikovaného krmiva nebo pitné vody. Dermální aplikace se provádí například formou máčení (dippen), postříkování (sprej) nebo polévání (pour-on a spot-on). Par-enterální aplikace se provádí formou injekcí (intramuskulární, subcutánní, intravenosní, intraperitoneální) nebo implantáty.

Jako vhodné přípravky je možno uvést :

Roztoky, jako jsou injekční roztoky, orální roztoky, koncentráty pro orální aplikaci po zředění, roztoky pro použití na kůži nebo v tělních dutinách, polévací přípravky a želé ;

Emulse a suspence pro orální nebo dermální aplikaci, jakož i pro injekce, polopevné přípravky ;

Přípravky, u kterých je účinná látka zabudována v masťovém základu nebo v emulsním základu olej ve vodě nebo voda v oleji ;

Pevné přípravky, jako jsou prášky, premixy nebo koncentráty, granuláty, pelety, tablety, boli, kapsle ; aerosoly a inhaláty, tavarová tělesa s obsahem účinné látky.

Injekční roztoky se aplikují intravenosně, intramus-

kulárně a subcutánně.

Injekční roztoky se vyrobí tak, že se účinná látka rozpustí ve vhodném rozpouštědle a přidají se eventuelně přísady, jako jsou látky zprostředkující rozpouštění, kyseliny, base, pufovací soli, antioxidanty a konzervační prostředky. Získané roztoky se potom sterilně filtrují a plní.

Jako rozpouštědla je možno uvést fyziologicky přijatelná rozpouštědla, jako je například voda, alkoholy, jako je ethylalkohol, butylalkohol, benzylalkohol, glycerol, propylenglykol a dále polyethylenglykoly, N-methyl-pyrrolidon a jejich směsi.

Účinné látky se mohou případně také rozpustit ve fyziologicky přijatelných rostlinných nebo syntetických olejích, které jsou pro injekce vhodné.

Jako prostředky usnadňující rozpouštění je možno uvést rozpouštědla, která podporují rozpouštění účinné látky v hlavním rozpouštědle nebo zabraňují jejímu vysrážení. Jako příklady je možno uvést polyvinylpyrrolidon, polyoxyethylovaný ricinový olej a polyoxyethylovaný sorbitanester.

Konzervační činidla jsou například benzylalkohol, trichlorbutanol, estery kyseliny p-hydroxybenzoové a n-butylalkohol.

Orální roztoky se používají přímo. Koncentráty se orálně aplikují po předchozím naředění na požadovanou koncentraci. Orální roztoky a koncentráty se vyrábějí stejně jako je popsáno u injekčních roztoků, může se však vypustit

sterilní práce.

Roztoky pro aplikaci na kůži se nakapávají, natírají, vtírají, nastříkují nebo rozprašují. Tyto roztoky se vyrobí stejně, jako je popsáno u injekčních roztoků.

Může být výhodné při výrobě přidávat zahušťovací činidla. Jako zahušťovací činidla je možno uvést anorganická zahušťovací činidla, jako jsou bentonity, koloidní kyselina křemičitá nebo monostearát hlinitý, nebo organická zahušťovací činidla, jako jsou deriváty celulosy, polyvinylalkoholy a jejich kopolymery, akryláty a methakryláty.

Gely se nanášejí nebo natírají na kůži, nebo se vnášejí do tělních dutin. Tyto gely se vyrobí tak, že se připraví roztoky postupem popsaným u injekčních roztoků, a smísí se s takovým množstvím zahušťovacího činidla, že vznikne čirá hmota s mastí podobnou konsistencí. Jako zahušťovací činidla se používají činidla, která jsou uvedena výše.

Prostředky pro nalévání se nalijí nebo nastříkají na ohraničené oblasti kůže, přičemž účinná látka pronikne kůží a systemicky působí.

Prostředky pro nalévání se vyrobí tak, že se účinná látka rozpustí, suspenduje nebo emulguje ve vhodném pro kůži přijatelném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel. Případně se mohou přidat další pomocné látky, jako jsou barviva, resorpci podporující látky, antioxidanty, ocgranné prostředky vůči světlu a látky zprostředkující přilnavost.

Jako rozpouštědla je možno uvést vodu, alkanoly,

glykoly, polyethylenglykoly, glycerol, aromatické alkoholy, jako je například benzylalkohol, fenylethylalkohol nebo fenoxylethylalkohol, estery, jako je například ethylester kyseliny octové, butylester kyseliny octové a benzylester kyseliny benzoové, ethery, jako jsou například alkylen-glykolalkylethery, jako dipropylenglykolmonomethylether a diethylenglykolmonobutylether, ketony, jako je například aceton a methylethylketon, aromatické a/nebo alifatické uhlovodíky, rostlinné nebo syntetické oleje, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon a 2,2-dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan.

Barviva jsou všechna barviva, přípustná pro použití na zvířatech, která se dají rozpustit nebo suspendovat.

Jako resorpci podporující látky je možno uvést například dimethylsulfoxid, oleje, jako je isopropylmyristát a dipropylenglykolpelargonát, silikonové oleje, estery mastných kyselin, triglyceridy a mastné alkoholy.

Antioxidanty jsou siřičitany nebo meta-hydrogensířičitany, jako je meta-hydrogensířičitan draselný, kyselina askorbová, butylhydroxytoluen, butylhydroxyanisol nebo tokoferol.

Jako látku chránící vůči světlu je možno například uvést kyselinu novantisolovou.

Látky zprostředkující přilnavost jsou například deriváty celulosy, deriváty škrobu, polyakryláty, přírodní polymery, jako jsou algináty, nebo želatina.

Emulze se mohou aplikovat orálně, dermálně nebo jako

injekce.

Emulze jsou buď typu voda v oleji nebo typu olej ve vodě.

Uvedené emulze se vyrobí tak, že se účinná látka rozpustí buď v hydrofobní nebo v hydrofilní fázi a tato se homogenisuje za pomoci vhodných emulgátorů a popřípadě dalších pomocných látek, jako jsou barviva, resorpci podporující látky, konzervační látky, antioxidanty, ochranné látky vůči světlu a viskozitu zvyšující látky, s rozpouštědlem druhé fáze.

Jako hydrofobní fáze (oleje) je možno jmenovat parafinové oleje, silikonové oleje, přírodní rostlinné oleje, jako je například sezamový olej, mandlový olej a ricinový olej, syntetické glyceridy, jako je biglycerid kyseliny kaprylové a kaprinové, směsi triglyceridů s rostlinnými mastnými kyselinami s délkou řetězce s 8 až 12 uhlíkovými atomy nebo jinými speciálně zvolenými přírodními mastnými kyselinami, směsi parciálních glyceridů nasycených nebo nenasyce- ných, eventuálně také hydroxylové skupiny obsahujících mast- ných kyselin nebo monoglyceridy a diglyceridy mastných ky- selin s 8 až 10 uhlíkovými atomy.

Dále je možno jmenovat estery mastných kyselin, jako je například ethylstearát, di-n-butyryladipát, hexylester kyseliny laurinové, dipropylenglykolpelargonát, estery rozvětvených mastných kyselin se střední délkou řetězce s nasycenými mastnými alkoholy se 16 až 18 uhlíkovými atomy, isopropylmyristát, isopropylpalmitát, estery kyseliny kapryl/kaprinové s nasycenými mastnými alkoholy s délkou řetězce s 12 až 18 uhlíkovými atomy, oleylester kyseliny

olejové, decylester kyseliny olejové, ethyloleát, ethylester kyseliny mléčné, voskovité estery mastných kyselin, jako je umělý tuk mastné žlázy kachen, dibutylftalát, diisopropylester kyseliny adipové, směsi uvedených esterů a podobně.

Také je možno uvést mastné alkoholy, jako je isotri-decylalkohol, 2-oktyldodecylalkohol, cetylstearylalkohol nebo oleylalkohol a mastné kyseliny, jako je například kyselina olejová, nebo jejich směsi.

Jako hydrofilní fázi je možno uvést :  
vodu a alkoholy, jako je například propylenglykol, glycerol, sorbitol a jejich směsi.

Jako emulgátory se používají :  
neionogenní tensidy, například polyoxyetylovaný ricinový olej, polyoxyetylovaný sorbitanmonooleát, sorbitanmonostearát, glycerolmonostearát, polyoxyethylstearát nebo alkylfenolpolyglykolether ;

amfolytické tensidy, jako je například di-Na-N-lauryl- $\beta$ -iminodipropionát nebo lecitin ;

anionaktivní tensidy, jako je například Na-laurylsulfát, ethersulfáty mastných alkoholů nebo monoethanolaminová sůl esterů kyseliny mono/dialkylpolyglykoletherortofosforečné .

Jako další pomocné látky se mohou použít viskozitu zvyšující a emulze stabilisující látky, jako je například karboxymethylcelulosa, methylcelulosa a jiné deriváty celulosy a škrobu, polyakryláty, algináty, želatina, arabská guma, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, kopolymery

z methylvinyletheru a anhydridu kyseliny maleinové, polyethylenglykoly, vosky, koloidní kyselina křemičitá nebo směsi uvedených látek.

Suspense se mohou aplikovat orálně, dermálně nebo jako injekce. Vyrobit se tak, že se účinná látka suspenduje v nosné kapalině, popřípadě za přídavku dalších pomocných látek, jako jsou smáčedla, barviva, resorpci podporující látky, konservační látky, antioxidanty, ochranná činidla vůči působení světla a podobně.

Jako nosné kapaliny je možno použít všechna homogenní rozpouštědla a směsi rozpouštědel.

Jako smáčedla (dispergační činidla) je možno jmenovat již výše uvedené tensidy.

Jako další pomocné látky se mohou použít látky již výše uvedené.

Polopevné přípravky se mohou aplikovat orálně nebo dermálně. Liší se od výše popsaných suspensí a emulsí pouze svojí vyšší viskositou.

Pro výrobu pevných přípravků se účinná látka smísí s vhodným nosičem, popřípadě za přídavku pomocných látek, a převede se na požadovanou formu.

Jako nosiče je možno uvést všechny fyziologicky přijatelné pevné inertní látky. Jako takové slouží anorganické a organické látky. Anorganické látky jsou například chlorid sodný, uhličitany, jako je uhličitán vápenatý, hydrogenuhličitany, oxid hlinitý, kyselina křemičitá, jílové zeminy,



srážený nebo koloidní oxid křemičitý nebo fosforečnany.

Organické látky jsou například cukr, celulóza, živiny a krmiva, jako je sušené mléko, živočišná moučka a obilná mouka nebo šrot, nebo škrob.

Pomocné látky jsou konzervační činidla, antioxidanty, barviva a podobně, které již byly výše jmenovány.

Dalšími pomocnými látkami jsou maziva, jako je například stearát hořečnatý, kyselina stearová, mastek a bentonit, rozpadání podporující látky, jako jsou škroby nebo příčně zesítený polyvinylpyrrolidon, pojiva, jako je například škrob, želatina nebo lineární polyvinylpyrrolidon, jakož i suchá pojiva, jako je mikrokrystalická celulóza.

Účinné látky se mohou v přípravcích vyskytovat také ve směsi se synergisty nebo s jinými účinnými látkami, působícími proti patogenním endoparasitům. Takovéto účinné látky jsou například L-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazothiazol, benzimidazolkarbamát, praziquantel, pyrantel nebo febantel.

Přípravky vhodné k aplikaci obsahují účinnou látku v koncentracích 10 ppm až 20 % hmotnostních, výhodně 0,1 až 10 % hmotnostních.

Přípravky, které se před použitím ředí, obsahují účinnou látku v koncentraci 0,5 až 90 % hmotnostních, výhodně 5 až 50 % hmotnostních.

Všeobecně se ukázalo jako výhodné k dosažení účinných výsledků používat asi 1 až 100 mg účinné látky na jeden kilogram tělesné hmotnosti za den.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d A

Test na Nematody in vivo

Haemonchus contortus/ovce

Ovce, infikované experimentálně Haemonchus contortus, byly zpracovány po uplynutí prepatenční doby parazita. Účinná látka byla aplikována jako čistá substance orálně a/nebo intravenosně.

Stupeň účinku byl zjišťován tak, že se z trusu oddělila vyloučená vajíčka a kvantitativně se spočetla před a po zpracování.

Úplné zastavení vyměšování vajíček po zpracování znamená, že červi byli vyhnáni, nebo byli tak poškozeni, že již neprodukují žádná vajíčka (Dosis effectiva).

Zkoušené účinné látky a účinné dávky (Dosis effectiva) jsou patrné z následující tabulky :

T a b u l k a

Účinná látka příklad č.	účinná dávka v mg/kg
2	10
4	10
5	10
6	10

Výrobní příklady


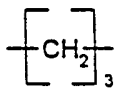
1. Předpis pro výrobu sloučenin obecného vzorce I podle odstavce (3)a)

K roztoku sloučeniny vzorce II (7,36 mmol) a Hüni-govy base (25,6 mmol) v dimethylformamidu (100 ml) se při teplotě 0 °C přidá BOP-Cl (8,76 mmol) a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Po této době se přidá to samé množství BOP-Cl a base a míchá se dalších 24 hodin. Dimethylformamid se potom ve vakuu odpaří a získaný zbytek se smísí s dichlormethanem. Roztok se postupně promyje 2 N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého a zahustí se. potom se získaný zbytek čistí chromatografií na sloupci za použití pohyblivé fáze cyklohexan-ethylacetát 5 : 1 . Získají se takto sloučeniny obecného vzorce I , ve kterém mají substituenty významy uvedené v následující tabulce.

T a b u l k a

Př.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> *	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	FAB-MS M/Z (%)
1	H	<sup>1</sup> Bu	Me	H	H	186 (M+H, 100)
2	H	<sup>1</sup> Bu	Me	H	Bn	276 (M+H, 100)
3	H	<sup>1</sup> Bu	Me	H	Me	200 (M+H, 100)
4	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	Bn	246 (M+H, 100)
5	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	Me	170 (M+H, 100)
6	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	Bn	260 (M+H, 100)
7	H	<sup>1</sup> Bu	Bn	H	Me	276 (M+H, 100)
8	H	<sup>1</sup> Bu	H	H	Me	186 (M+H, 100)
9	H	Bn	H	H	<sup>1</sup> Bu	262 (M+H, 100)
10	H	H	Me	H	<sup>1</sup> Bu	186 (M+H, 100)

T a b u l k a (pokračování)

Př.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> *	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	FAB-MS M/Z (%)
11	H	<sup>t</sup> Bu	H	H	Bn	262 (M+H, 100)
12	H	<sup>n</sup> Pr	Bn	H	Me	262 (M+H, 74)
13	H	<sup>t</sup> Bu	Me	H		282 (M+H, 100)
14	H	Bn	Me	H	Bn	310 (M+H, 94)
15	H	<sup>t</sup> Bu	Me	H	<sup>i</sup> Pr	228 (M+H, 100)
16	H	H	Me	H	Me	144 (M+H, 100)
17	H	<sup>t</sup> Bu	H	H	H	172 (M+H, 100)
18	H	Bn	H	H	<sup>i</sup> Pr	248 (M+H, 100)
19	H	<sup>n</sup> Pr	H	H	Me	172 (M+H, 100)
20	H			H	Ph	232 (M+H, 100)
21	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> OBn	236 (M+H, 100)
22	H	<sup>t</sup> Bu	H	H	Ph	248 (M+H, 100)

\* pro R<sup>3</sup> = H je BOP reagentie podle volby

2. Všeobecný předpis pro výrobu sloučenin vzorce I podle odstavce (3)b)

K roztoku sloučenin vzorce I (R<sup>3</sup>=H, 10 mmol) a III (80 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml) se při teplotě 0 °C přidá po částech hydrid sodný (30 mmol) a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Potom se roztok okyselí pomocí 5% vodné kyseliny citronové a dvakrát se extrahuje vždy 100 ml methylenchloridu. Organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve

vakuu se zahustí. Surový produkt se čistí pomocí sloupcové chromatografie s pohyblivou fází cyklohexan-ethylester kyseliny octové. Získají se takto sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém mají substituenty významy uvedené v následující tabulce .

T a b u l k a

Př.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	FAB-MS M/Z (%)
3	H	<sup>t</sup> Bu	Me	H	Me	200 (M+H, 100)
7	H	<sup>t</sup> Bu	Bn	H	Me	276 (M+H, 100)
23	H	<sup>t</sup> Bu	Et	H	Me	
24	H	<sup>t</sup> Bu	<sup>n</sup> Pr	H	Me	
25	H	Me	Me	H	Me	
26	H	Me	Et	H	Me	
27	H	<sup>t</sup> Bu	Bn	H	H	
28	H	<sup>t</sup> Bu	Et	H	H	
29	H	Me	Me	H	H	
30	H	Me	Et	H	H	

3. Předpis pro výrobu sloučenin vzorce I podle odstavce (5)a)

Do roztoku terc.-butylesteru obecného vzorce IV (1,61 mmol) v dichlormethanu (40 ml) se při teplotě 0 °C zavádí po dobu 1,5 hodiny plynný chlorovodík, načež se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se po dobu 12 hodin. Roztok se potom odpaří a za vysokého vakua se usuší. Ve vodě rozpuštěný zbytek se přikape do suspence basického iontoměniče (0,60 g) v 5 ml vody, míchá se po dobu 3 hodin, odfiltruje se a zahustí. Po usušení za vysokého vakua se produkt nechá dále reagovat bez dalšího čištění.

Podle tohoto předpisu se získají sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém mají substituenty významy, uvedené v následující tabulce.

T a b u l k a

Př.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
II-1	H	<sup>t</sup> Bu	Me	H	H
II-2	H	<sup>t</sup> Bu	Me	H	Bn
II-3	H	<sup>t</sup> Bu	Me	H	Me
II-4	H	<sup>t</sup> Bu	Bn	H	Me
II-5	H	H	Me	H	<sup>t</sup> Bu

4. Předpis pro výrobu sloučenin obecného vzorce II podle odstavce (5)b)

Do roztoku terc.-butylesteru obecného vzorce IV (1,61 mmol) v dichlormethanu (40 ml) se při teplotě 0 °C zavádí po dobu 1,5 hodiny plynný chlorovodík, načež se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se po dobu 12 hodin. Roztok se potom odpaří a za vysokého vakua se usuší. Ve vodě rozpuštěný zbytek se přikape do suspence basického iontoměniče (0,60 g) v 5 ml vody, míchá se po dobu 3 hodin, odfiltruje se a zahustí. Po usušení za vysokého vakua se produkt nechá dále reagovat bez dalšího čištění.

Podle tohoto předpisu se získají sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém mají substituenty významy, uvedené v následující tabulce.

T a b u l k a

Př.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
II-6	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	Bn
II-7	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	Me
II-8	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	Bn
II-9	H	<sup>t</sup> Bu	H	H	<sup>t</sup> Bu
II-10	H	Bn	H	H	<sup>t</sup> Bu



5. Předpis pro výrobu sloučenin obecného vzorce IV podle odstavce (7)

Roztok sloučeniny obecného vzorce VI (9,50 mmol) v dioxanu (50 mmol) se hydrogenuje za přítomnosti Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%; 600 mg) až do ukončení spotřeby vodíku (asi 2 hodiny). Po odfiltrování katalysátoru vypadává sloučenina vzorce VII v prakticky kvantitativním výtěžku a může se bez dalšího čištění nechat dále reagovat.

Podle tohoto předpisu se získají sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém mají substituenty významy, uvedené v následující tabulce.

T a b u l k a

Př.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
IV-1	H	<sup>t</sup> Bu	Me	H	H
IV-2	H	<sup>t</sup> Bu	Me	H	Bn
IV-3	H	<sup>t</sup> Bu	Me	H	Me
IV-4	H	<sup>t</sup> Bu	Bn	H	Me
IV-5	H	H	Me	H	<sup>t</sup> Bu

6. Předpis pro výrobu sloučenin obecného vzorce V podle odstavce (9)

Aminokyselina obecného vzorce VII (0,40 mol) se rozpustí ve 1400 ml ethylalkoholu a 800 ml vody, smísí se se 20% roztokem uhličitanu cesného (390 ml) a reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Potom se zahustí, získaný zbytek se rozpustí ve vodě (2000 ml) a lyofilisuje se. 0,40 mol této cesné soli se předloží do 1000 ml dimethylformamidu, při teplotě místnosti se smísí s 0,40 mol kyseliny chlorkarboxylové obecného vzorce VIII a reakční směs se míchá po dobu 20 hodin při teplotě místnosti. Získaný roztok se zahustí, zbytek se vlije do vody (1000 ml), čtyřikrát se extrahuje ethylestrem kyseliny octové, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se. Získaný zbytek se nechá bez dalšího čištění dále reagovat.

Podle tohoto předpisu se získají sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém mají substituenty významy, uvedené v následující tabulce.

T a b u l k a

Př.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
V-1	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	Bn
V-2	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	Me
V-3	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	Bn
V-4	H	<sup>1</sup> Bu	H	H	<sup>1</sup> Bu
V-5	H	Bn	H	H	<sup>1</sup> Bu

7. Předpis pro výrobu sloučenin obecného vzorce VI podle odstavce (11)

Aminokyselina obecného vzorce IX (0,40 mol) se rozpustí ve 1400 ml ethylalkoholu a 800 ml vody, smísí se se 20% roztokem uhličitanu cesného (390 ml) a reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Potom se zahustí, získaný zbytek se rozpustí ve vodě (2000 ml) a lyofilisuje se. 0,40 mol této cesné soli se předloží do 1000 ml dimethylformamidu, při teplotě místnosti se smísí s 0,40 mol kyseliny chlorkarboxylové obecného vzorce VIII a reakční směs se míchá po dobu 20 hodin při teplotě místnosti. Získaný roztok se zahustí, zbytek se vlije do vody (1000 ml), čtyřikrát se extrahuje ethylestrem kyseliny octové, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se. Získaný zbytek se nechá bez dalšího čištění dále reagovat.

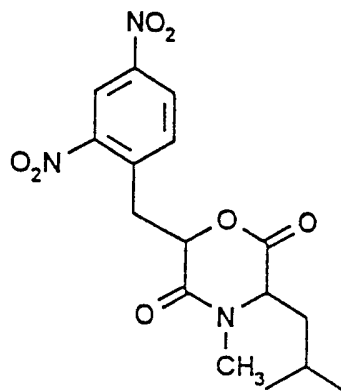
Podle tohoto předpisu se získají sloučeniny obecného vzorce VI, ve kterém mají substituenty významy, uvedené v následující tabulce.

T a b u l k a

Př.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
VI-1	H	<sup>1</sup> Bu	Me	H	H
VI-2	H	<sup>1</sup> Bu	Me	H	Bn
VI-3	H	<sup>1</sup> Bu	Me	H	Me
VI-4	H	<sup>1</sup> Bu	Bn	H	Me
VI-5	H	H	Me	H	<sup>1</sup> Bu

### Příklad provedení nitrace

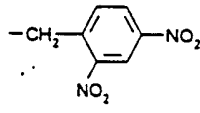
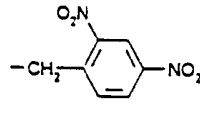
3-isobutyl-4-methyl-6-(2,4-dinitrofenyl)-methyl-morfolin-  
-2,5-dion



K roztoku ledem ochlazené kyseliny dusičné (20 ml, 98%) se přidá 3-isobutyl-4-methyl-6-benzyl-morfolin-2,5-dion (2,00 g, 7 mmol) a směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 0 °C a potom po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Získaný roztok se vlije na led, načechá se extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve vakuu se zahustí. Surový produkt se čistí pomocí sloupcové chromatografie za použití pohyblivé fáze Cyklohexan-ethylacetát (5 : 1) .  
Výtěžek : 1,26 g (56 % teorie).

Získají se takto sloučeniny obecného vzorce I , ve kterém mají substituenty významy uvedené v následující tabulce.

T a b u l k a

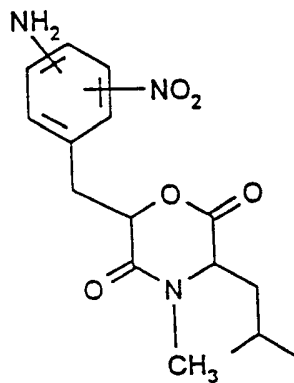
Př.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	FAB-MS M/Z (%)
31	H	<sup>1</sup> Bu	Me	H		366 (M+H, 14)
32	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H		336 (M+H, 14)

Příklad redukce nitroskupiny na fenylovém kruhu

P ř í k l a d 33

3-isobutyl-4-methyl-6-(2-amino-4-nitrofenyl)-methyl-morfo-  
lin-2,5-dion a

3-isobutyl-4-methyl-6-(4-amino-2-nitrofenyl)-methyl-morfo-  
lin-2,5-dion



3-isobutyl-4-methyl-6-(2,4-dinitrofenyl)-methyl-  
-morfolin-2,5-dion (0,50 g, 1,37 mmol) se hydrogenuje  
v dioxanum (40 ml) za přítomnosti Pd(OH)<sub>2</sub> (20%) dokud

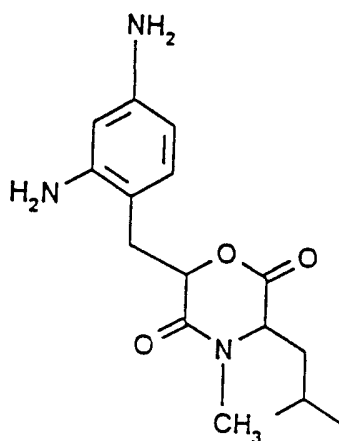
není výchozí materiál již detekovatelný pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Katalysátor se potom odfiltruje a rozpouštědlo se ve vakuu odpaří. Surové produkty se potom čistí pomocí sloupcové chromatografie.

Celkový výtěžek : 0,20 g (49 % teorie)

FAB-MS M/Z (%) 336 (M+H, 14) .

#### P ř í k l a d 34

3-isobutyl-4-methyl-6-(2,4-diaminofenyl)-methyl-morfolin-2,5-dion



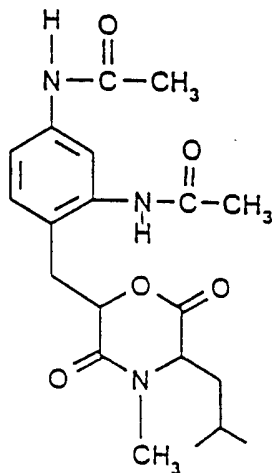
3-isobutyl-4-methyl-6-(2,4-dinitrofenyl)-methyl-morfolin-2,5-dion (1,20 g, 3,28 mmol) se hydrogenuje v methylalkoholu (116 ml) a vodě (1,16 ml) za přítomnosti Ranezova niklu (3,8 g) až do ukončení příjmu vodíku. Katalysátor se potom odfiltruje a rozpouštědlo se ve vakuu odpaří.

Výtěžek : 0,84 g (84 % teorie)

FAB-MS M/Z (%) 306 (M+H, 40) .

P ř í k l a d 35

3-isobutyl-4-methyl-6-(2,4-diacetamidofenyl)-methyl-morfolin-2,5-dion



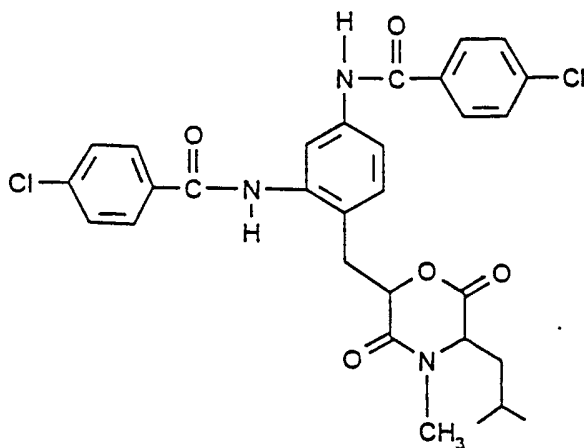
Do dichlormethanu (20 ml) se předloží 3-isobutyl-4-methyl-6-(2,4-diaminofenyl)-methyl-morfolin-2,5-dion (34) (0,50 g, 1,7 mmol) a triethylamin (0,50 ml, 3,6 mmol), při teplotě 20 °C se přikape acetylchlorid (0,26 ml, 3,6 mmol) a tento roztok se zahřívá po dobu 24 hodin k varu pod zpětným chladičem. Získaný roztok se potom zředí dichlormethanem (50 ml) a postupně se promyje kyselinou chlorovodíkovou (2 ml, 10 ml) a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se odpaří. Surový produkt se čistí pomocí sloupcové chromatografie (pohyblivá fáze : ethylacetát/cyklohexan 1 : 10) .

Výtěžek : 0,40 g (63 % teorie)

FAB-MS M/Z (%) 390 (M+H, 38) .

P ř í k l a d 36

3-isobutyl-4-methyl-6-[2,4-bis(4-chlorbenzamido)-fenyl]-  
-methyl-morfolin-2,5-dion



V názvu uvedená sloučenina se vyrobí ze sloučeniny  
z příkladu 34 (0,50 g) a 4-chlorbenzoylchloridum (0,46 ml)  
analogicky jako je popsáno v příkladě 35 .

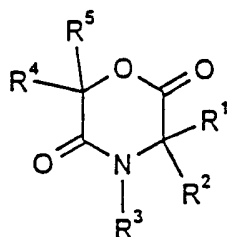
Výtěžek : 0,45 g (43 % teorie)

FAB-MS M/Z (%) 582 (M+H, 10) .



P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1.      Použití dioxomorfolinů obecného vzorce I



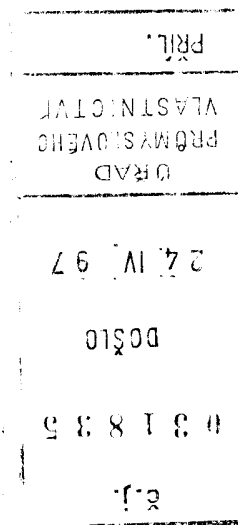
ve kterém

$R^1$  a  $R^2$       značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované, nebo

$R^1$  a  $R^2$       značí společně spirocyklický zbytek, který je popřípadě substituovaný,

$R^3$               značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované, nebo

$R^2$  a  $R^3$       značí společně s atomy, na které jsou vázané, pětičlenný nebo šestičlenný kruh, který může být popřípadě substituovaný a



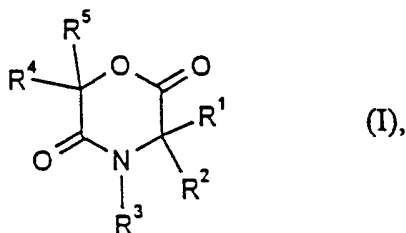
$R^4$  a  $R^5$  značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované, nebo

$R^4$  a  $R^5$  značí společně spirocyklický zbytek, který je popřípadě substituovaný,

jakož i jejich optických isomerů a racemátů,

pro potírání endoparasitů v medicíně a veterinární medicíně.

## 2. Použití dioxomorfolinů obecného vzorce I



ve kterém

$R^1$  a  $R^2$  značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, halogenalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkanoyloxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu, merkaptoalkylovou skupinu, alkylthioalkylovou skupinu, alkylsulfinylalkylovou skupinu, alkylsulfonylalkylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou

skupinu, arylalkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylalkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu, guanidinoalkylovou skupinu, která může být popřípadě substituovaná jedním nebo dvěma benzyloxykarbonylovými zbytky nebo jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi alkylovými zbytky, alkoxykarbonylaminoalkylovou skupinu, 9-fluorenylmethoxykarbonyl(Fmoc)aminoalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou arylovou, arylalkylovou, heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou skupinu, nebo

$R^1$  a  $R^2$  značí společně spirocyklický zbytek,

$R^3$  značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované, nebo

$R^2$  a  $R^3$  značí společně s atomy, na které jsou vázané, pětičlenný nebo šestičlenný kruh, který může být popřípadě substituovaný a

$R^4$  a  $R^5$  značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, halogenalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkanoyloxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu, merkaptoalkylovou skupinu, alkylthioalkylovou skupinu, alkylsulfinylalkylovou skupinu, alkylsulfonilalkylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou

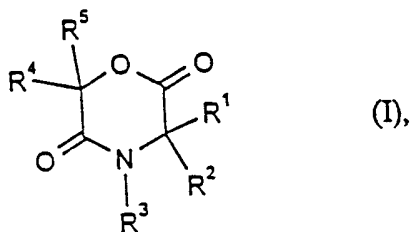
skupinu, arylalkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylalkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu, guanidinoalkylovou skupinu, která může být popřípadě substituovaná jedním nebo dvěma benzyloxykarbonylovými zbytky nebo jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi alkylovými zbytky, alkoxykarbonylaminoalkylovou skupinu, 9-fluorenylmethoxykarbonyl(Fmoc)aminoalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou arylovou, arylalkylovou, heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou skupinu, nebo

$R^4$  a  $R^5$  značí společně spirocyklický zbytek,

jakož i jejich optických isomerů a racemátů,

pro potírání endoparasitů v medicíně a veterinární medicíně.

### 3. Nové dioxomorfoliny obecného vzorce I



ve kterém

$R^1$  značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, halogenalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkanoyloxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu, merkaptoalkylovou skupinu, alkylthioalkylovou

skupinu, alkylsulfinylalkylovou skupinu, alkylsulfonylalkylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu, arylalkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylalkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu, guanidinoalkylovou skupinu, která může být popřípadě substituovaná jedním nebo dvěma benzyloxykarbonylovými zbytky nebo jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi alkylovými zbytky, alkoxykarbonylaminoalkylovou skupinu, 9-fluorenylmethoxykarbonyl-(Fmoc)aminoalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou arylovou, arylalkylovou, heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou skupinu,

R<sup>2</sup> značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, halogenalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkanoyloxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu, merkaptoalkylovou skupinu, alkylthioalkylovou skupinu, alkylsulfinylalkylovou skupinu, alkylsulfonylalkylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu, arylalkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylalkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu, guanidinoalkylovou skupinu, která může být popřípadě substituovaná jedním nebo dvěma benzyloxykarbonylovými zbytky nebo jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi alkylovými zbytky, alkoxykarbonylaminoalkylovou skupinu, 9-fluorenylmethoxykarbonyl-(Fmoc)aminoalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou arylovou, arylalkylovou,

heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou skupinu, nebo

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> značí společně spirocyklický zbytek,

R<sup>3</sup> značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované, nebo

R<sup>4</sup> značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, halogenalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkanoyloxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu, merkaptoalkylovou skupinu, alkylthioalkylovou skupinu, alkylsulfinylalkylovou skupinu, alkylsulfonylalkylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu, arylalkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylalkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu, guanidinoalkylovou skupinu, která může být popřípadě substituovaná jedním nebo dvěma benzyloxykarbonylovými zbytky nebo jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi alkylovými zbytky, alkoxykarbonylaminoalkylovou skupinu, 9-fluorenylmethoxykarbonyl(Fmoc)aminoalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou arylovou, arylalkylovou, heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou skupinu,

R<sup>5</sup> značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, halogenalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkanoyloxyalky-

lovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu, merkaptoalkylovou skupinu, alkylthioalkylovou skupinu, alkylsulfanylalkylovou skupinu, alkylsulfonylalkylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu, arylalkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylalkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu, guanidinoalkylovou skupinu, která může být popřípadě substituovaná jedním nebo dvěma benzyloxykarbonylovými zbytky nebo jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi alkylovými zbytky, alkoxykarbonylaminoalkylovou skupinu, 9-fluorenylmethoxykarbonyl(Fmoc)aminoalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou arylovou, arylalkylovou, heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou skupinu, nebo

$R^4$  a  $R^5$  značí společně spirocyklický zbytek,

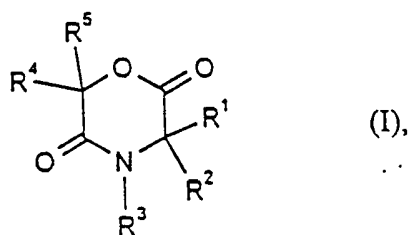
a jejich optické isomery a racemáty, s tím opatřením, že pokud

$R^2$  značí vodíkový atom, methylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo isopropylovou skupinu a

$R^3$  značí methylovou skupinu nebo alkylsubstituovanou fenyllovou skupinu,

potom  $R^1$  značí jiné zbytky než vodíkový atom.

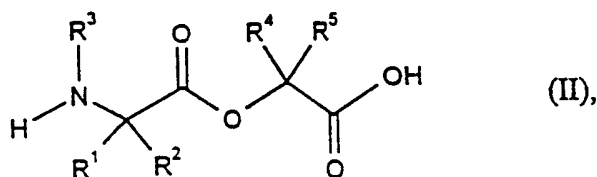
4. Způsob výroby nových dioxomorfolinů obecného vzorce I podle nároku 2 ,



ve kterém mají substituenty  $R^1$  až  $R^5$  význam uvedený v nároku 3 ,

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

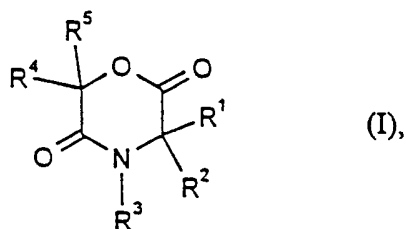
a) cyklisují depsipeptidy s otevřeným řetězcem obecného vzorce II



ve kterém mají substituenty  $R^1$  až  $R^5$  význam uvedený výše v nároku 3 ,

za přítomnosti zředovacího činidla a za přítomnosti kopulačního činidla, nebo se

b) mechájí reagovat sloučeniny obecného vzorce I



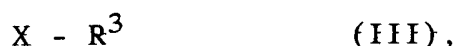


ve kterém

$R^3$  značí vodíkový atom a

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají výše uvedený význam,

se sloučeninami obecného vzorce III



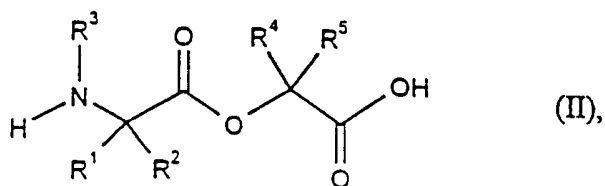
ve kterém

$R^3$  značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu, které mohou být popřípadě substituované a

X značí atom jodu, chloru nebo bromu,

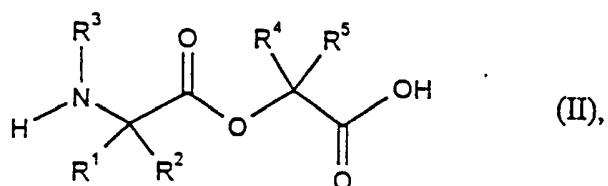
za přítomnosti zředovacího činidla a base.

5. Depsipeptidy s otevřeným řetězcem obecného vzorce II



ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  výše uvedený význam .

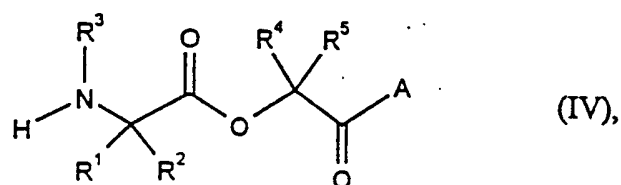
6. Způsob výroby depsipeptidů obecného vzorce II



ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  významy uvedené v nároku 3 ,

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

a) zmýdelní sloučeniny obecného vzorce IV



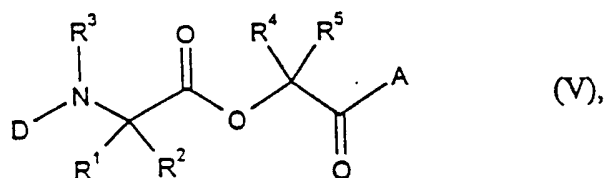
ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  výše uvedený význam a

A značí terc.-butoxyskupinu,

za přítomnosti zředovacího činidla a protonové kyseliny,

nebo se

b) zmýdelní sloučeniny obecného vzorce V



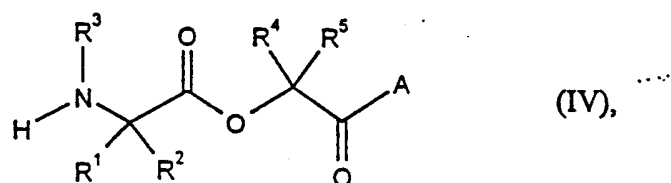
ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  výše uvedený význam,

A značí terc.-butoxyskupinu a

D značí terc.-butoxykarbonylovou skupinu ( $-\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ),

za přítomnosti zředovacího činidla a protonové kyseliny.

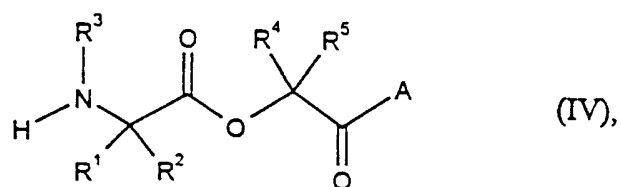
7. Sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  v nároku 3 uvedený význam a

A značí terc.-butoxyskupinu.

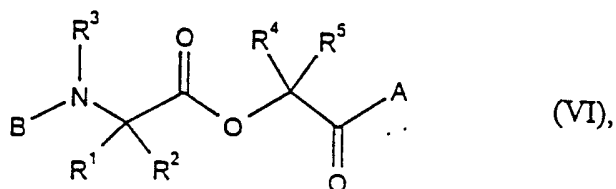
8. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce IV



ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  výše uvedený význam a

A značí terc.-butoxyskupinu,

v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se hydrogenolysují  
sloučeniny obecného vzorce VI



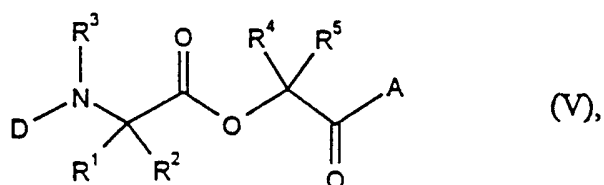
ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  výše uvedený význam,

A značí terc.-butoxyskupinu a

B značí benzylovou skupinu,

za přítomnosti zředovacího činidla a katalysátoru.

9. Sloučeniny obecného vzorce V

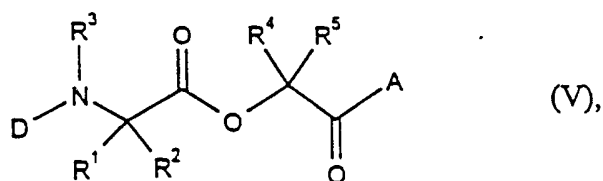


ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  v nároku 3 uvedený význam,

A značí terc.-butoxyskupinu a

D značí terc.-butoxykarbonylovou skupinu.

10. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce V

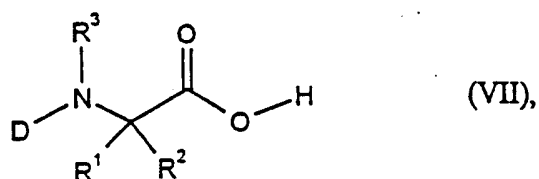


ve kterém mají R<sup>1</sup> až R<sup>5</sup> v nároku 3 uvedený význam,

A značí terc.-butoxyskupinu a

D značí terc.-butoxykarbonylovou skupinu,

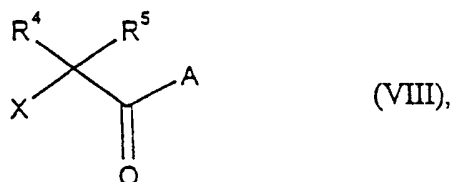
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se za přítomnosti zředovacího činidla nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce VII



ve kterém mají R<sup>1</sup> až R<sup>3</sup> výše uvedený význam a

D značí terc.-butoxykarbonylovou skupinu,

ve formě své soli s alkalickým kovem, výhodně své cesné soli a α-halogenkarboxylová kyselina obecného vzorce VIII

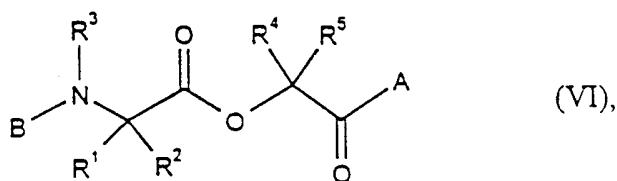


ve kterém mají  $R^4$  a  $R^5$  výše uvedený význam,

X značí atom chloru nebo bromu a

A značí terc.-butoxyskupinu.

11. Sloučeniny obecného vzorce VI

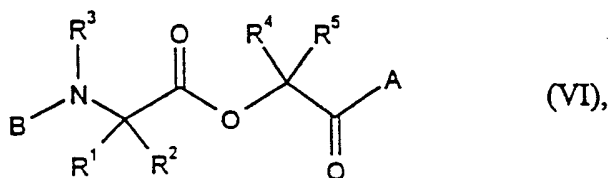


ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  v nároku 3 uvedený význam,

A značí terc.-butoxyskupinu a

B značí benzylovou skupinu.

12. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce VI

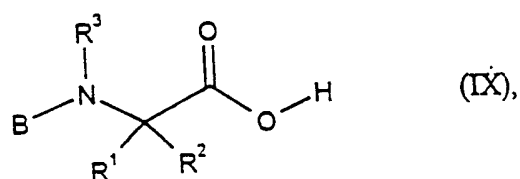


ve kterém mají  $R^1$  až  $R^5$  v nároku 3 uvedený význam,

A značí terc.-butoxyskupinu a

B značí benzylovou skupinu,

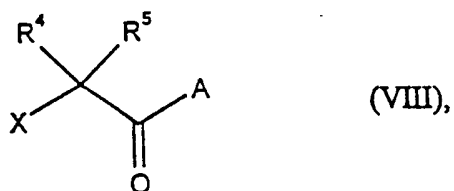
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se za přítomnosti zředovacího činidla nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce IX



ve kterém mají R<sup>1</sup> až R<sup>3</sup> výše uvedený význam a

B značí benzylovou skupinu,

ve formě své soli s alkalickým kovem, výhodně cesné soli, a α-halogenkarboxylová kyselina obecného vzorce VIII



ve kterém mají R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> výše uvedený význam,

X značí atom chloru nebo bromu a

A značí terc.-butoxyskupinu.

13. Endoparasitocidní prostředek,  
v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň  
jeden dioxomorfolin obecného vzorce I podle nároku 1 .

14. Způsob výroby endoparasitocidních prostředků,  
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se dioxomorfoliny  
obecného vzorce I podle nároku 1 smísí s plnidly a/nebo  
povrchově aktivními činidly.

15. Použití dioxomorfolinů obecného vzorce I podle ná-  
roku 1 pro výrobu endoparasitocidních prostředků.