

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2002-918**
(22) Přihlášeno: **31.08.2000**
(30) Právo přednosti: **13.09.1999 DE 19943635**
(40) Zveřejněno: **11.09.2002**
(**Věstník č. 9/2002**)
(47) Uděleno: **01.12.2010**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **12.01.2011**
(**Věstník č. 2/2011**)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2000/008469**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/019780**

(11) Číslo dokumentu:

302 250

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07C 229/38 (2006.01)
C07C 229/00 (2006.01)
C07D 239/30 (2006.01)
C07D 277/24 (2006.01)
C07D 271/04 (2006.01)
C07D 285/06 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/24 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 345 068 A.

Adrian J. Hobbs: „Soluble guanylate cyclase: an old therapeutic target re-visited“, British Journal of Pharmacology (2002), 136, 637-640.

(73) Majitel patentu:

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft, Berlin, DE

(72) Původce:

Alonso-Alija Cristina, Haan, DE
Heil Markus, Leichlingen, DE
Flubacher Dietmar, Breisach, DE
Naab Paul, Wuppertal, DE
Pernerstorfer Josef, Wuppertal, DE
Stasch Johannes-Peter, Solingen, DE
Wunder Frank, Wuppertal, DE
Dembowsky Klaus, Boston, MA, US
Perzborn Elisabeth, Wuppertal, DE
Stahl Elke, Bergisch Gladbach, DE

(74) Zástupce:

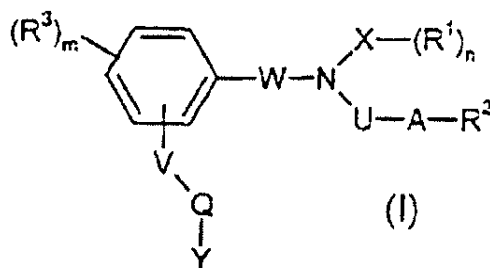
Společná advokátní kancelář Všetečka Zelený Švorčík
Kalenský a partneři, JUDr. Miloš Všetečka, Hálkova 2,
Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

Deriváty aminoalkankarboxylové kyseliny s farmaceutickými vlastnostmi, způsob jejich výroby, léčiva tyto látky obsahující a jejich použití

(57) Anotace:

Řešení se týká derivátů aminoalkankarboxylové kyseliny obecného vzorce I, ve kterém mají substituenty specifické významy, s farmaceutickými vlastnostmi, které stimulují rozpustné guanylatecyklázy novým mechanismem účinku, probíhajícím bez účasti hemové skupiny enzymu; způsobu jejich výroby, léčiv tyto látky obsahujících a jejich použití v léčivech, obzvláště jako léčiv pro ošetření onemocnění srdečního krevního oběhu.



CZ 302250 B6

Deriváty aminoalkankarboxylové kyseliny s farmaceutickými vlastnostmi, způsob jejich výroby, léčiva tyto látky obsahující a jejich použití

5 Oblast techniky

Vynález se týká derivátů aminoalkankarboxylové kyseliny s farmaceutickými vlastnostmi, které stimulují rozpustné guanylátcyklázy novým mechanismem účinku, probíhajícím bez účasti hemové skupiny enzymu, způsobu jejich výroby, léčiv tyto látky obsahujících a jejich použití v léčivech, obzvláště jako léčiv pro ošetření onemocnění srdečního krevního oběhu.

10 Dosavadní stav techniky

15 Jedním z nejdůležitějších buněčných přenosových systémů v buňkách savců je cyklický guanosinmonofosfát (cGMP). Společně s oxidem dusnatým (NO), který se uvolňuje z endothelu a přenáší hormonální a mechanické signály, tvoří systém NO/cGMP. Guanylátcyklázy katalyzují biosyntézu cGMP z guanosintrifosfátu (GTP). Dosud známí zástupci této třídy se dají rozdělit jak podle strukturních znaků, tak také podle druhu ligandů na dvě skupiny: partikulární, natriuretic-
20 kými peptidy stimulovatelné guanylátcyklázy a rozpustné, pomocí NO stimulovatelné guanylát-
cyklázy. Rozpustné guanylátcyklázy sestávají ze dvou podjednotek a obsahují vysoce pravděpo-
dobně hem pro heterodimer, který je částí regulatorického centra. Tento má centrální význam pro
aktivační mechanismus. NO se může vázat na atom železa hemu a tak se může aktivita enzymu
významně zvýšit. Preparáty bez hemu se naproti tomu nedají pomocí NO stimulovat. Také oxid
25 uhelnatý je schopen navázání na centrální atom železa hemu, přičemž stimulace pomocí CO je
podstatně nižší, než stimulace pomocí NO.

Tvorbou cGMP a z toho vyplývající regulací fosfodiesteráz, iontových kanálů a proteinkináz
hraje guanylátcykláza rozhodující roli při různých fyziologických procesech, obzvláště při rela-
30 xaci a proliferaci buněk hladkého svalstva, agregaci a adhesi krevních destiček a přenosu neuro-
nálních signálů, jakož i při onemocněních, které jsou způsobeny poruchami výše uvedených
pochodů. Za patofyziologických podmínek může být NO/cGMP–systém suprimován, což může
vést například k vysokému krevnímu tlaku, aktivaci destiček, zvýšené proliferaci buněk, endo-
theliální dysfunkci, atherosklerose, angině pectoris, srdeční insuficienci, thrombózám, případům
35 mrtvice a infarktu myokardu.

Pro ovlivnění cGMP–signální cesty v organismech zaměřená NO–nezávislá možnost ošetření
takovéhoto onemocnění je na základě očekávatelné vysoké účinnosti a nepatrných vedlejších
účinků diskutovatelnou otázkou.

40 Pro terapeutickou stimulaci rozpustné guanylátcyklázy byly dosud používány výhradně sloučeniny,
jako jsou organické nitráty, jejichž účinek je založen na NO. Tento se tvoří biokonverzí
a aktivuje guanylátcyklázu napadením na centrálním atomu železa hemu. Vedle vedlejších účinků
patří k rozhodujícím nevýhodám tohoto způsobu ošetření vznik tolerance.

45 V posledních letech byly popsány látky, které stimulují rozpustné guanylátcyklázy přímo, to zna-
mená bez předchozího uvolňování NO, jako je například 3–(5′–hydroxymethyl–2′–furyl)–1–
benzylindazol (YC–1, Wu a kol., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch a kol., Br. J. Pharmacol. 120
(1997), 681), mastné kyseliny (Goldberg a kol., J. Biol. Chem. 252 (1997), 1279), difenyl-
50 jodoniumhexafluorofosfát (Pettibone a kol., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), isoliquiritigenin
(Yu a kol., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587), jakož i různé substituované deriváty pyrazolu
(WO 98/16223, WO 98/16507 a WO 98/23619).

55 Dosud známé stimulatory rozpustné guanylátcyklázy stimulují enzym buď přímo přes hemovou
skupinu (oxid uhelnatý, oxid dusnatý nebo difenyljodoniumhexafluorofosfát) interakcí s centrální-

ním železem hemové skupiny a z toho danou změnou konformace, vedoucí ke zvýšení enzymové aktivity (Gerzer a kol., FEBS Lett., 132 (1981), 71), nebo přes na hemu závislý mechanismus, který je nezávislý na NO, ale vede k potenciaci stimulačního účinku NO nebo CO (například YC-1, Hoenicka a kol., J. Mol. Med. (1999) 14; nebo deriváty pyrazolu, popsané ve WO 98/16223, WO 98/16507 a WO 98/23619).

V literatuře hájený stimulační účinek isoliquiritigeninu a mastných kyselin, jako je například kyselina arachidonová, prostaglandinendoperoxidů a hydroperoxidů mastných kyselin, na rozpustné guanylátcyklázy nemohl být potvrzen (viz například Hoenicka a kol., J. Mol. Med. 77 (1999), 14).

Když se odstraní z rozpustné guanylátcyklázy hemová skupina, vykazuje enzym vždy ještě dokazatelnou katalytickou basální aktivitu, to znamená, že jako před tím tvoří cGMP. Zbývá katalytická basální aktivita enzymu bez hemu není stimulovatelná žádným z výše uvedených známých stimulatorů.

Byla popsána stimulace rozpustné guanylátcyklázy bez hemu protoporphyrinem IX (Ignarro a kol., Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35). Ovšem na protoporphyrin IX je možno pohlížet jako na mimik pro NO-hem-addukt a proto přidavek protoporphyrinu IX k rozpustné guanylátcykláze může vést ke tvorbě NO-stimulované hem-obsahující rozpustné guanylátcyklázy odpovídající struktury enzymu. Toto je také doloženo skutečností, že stimulační účinek protoporphyrinu IX je zvýšen výše popsaným NO-nezávislým ale hem-závislým stimulatorem YC-1 (Mülsch a kol., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355, R47).

Dosud tedy nebyly popsány žádné sloučeniny, které mohou stimulovat rozpustnou guanylátcyklázu nezávisle na v enzymu přítomné hem-skupině.

Úkolem předloženého vynálezu tedy je nalezení léčiva pro ošetření onemocnění srdečního oběhového systému nebo jiných onemocnění, léčitelných ovlivněním cGMP-signální cesty v organech.

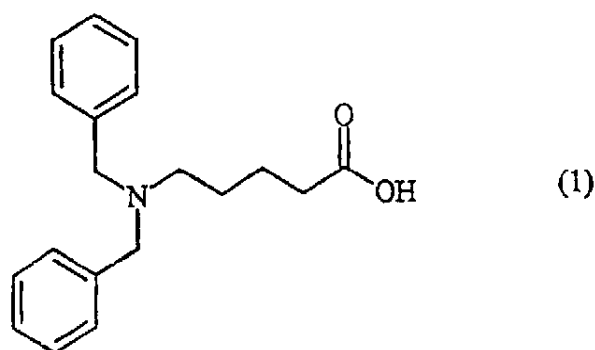
Podstata vynálezu

Výše uvedený úkol je vyřešen použitím sloučenin pro výrobu léčiv, které jsou schopné stimulovat rozpustné guanylátcyklázy také nezávisle na NO a na hem-skupině, nacházející se v enzymu.

Překvapivě bylo zjištěno, že existují sloučeniny, které mohou stimulovat rozpustnou guanylátcyklázu také nezávisle na hem-skupině, nacházející se v enzymu. Biologická aktivita těchto stimulatorů spočívá v úplně novém mechanismu stimulace rozpustné guanylátcyklázy. Na rozdíl od výše popsaných, ze stavu techniky jako stimulatory rozpustné guanylátcyklázy známých sloučenin, jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu schopné stimulovat jak hem-obsahující, tak také hem-neobsahující formu rozpustné guanylátcyklázy. Stimulace enzymu probíhá u těchto nových stimulatorů tedy přes hem-nezávislou cestu, což je také doloženo tím, že nové stimulatory jednak nevykazují na hem obsahujícím enzymu žádný synergický účinek s NO a jednak se účinek těchto nových stimulatorů nedá blokovat hem-závislým inhibitorem rozpustné guanylátcyklázy 1H-1,2,4-oxadiazol-(4,3a)-chinoxalin-1-onem (ODQ).

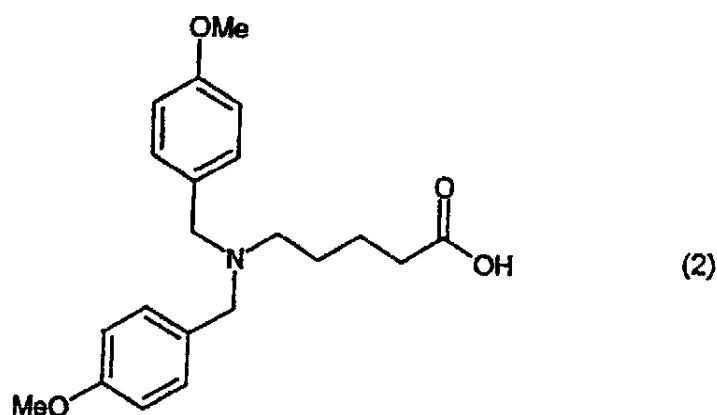
Toto představuje nové terapeutické použití pro ošetření onemocnění srdečního krevního oběhu a jiná onemocnění, léčitelná přes ovlivnění cGMP-signální cesty v organech.

V EP-A-0 345 068 je mimo jiné popsána aminoalkankarboxylová kyselina vzorce 1



jako meziprodukt při syntéze GABA-agonistů.

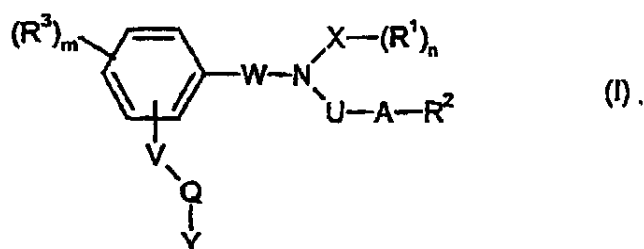
5 Ve WO 93/00359 je popsána aminoalkankarboxylová kyselina vzorce 2



jako intermediát při peptidové syntéze, jakož i její použití jako účinné látky pro ošetření onemocnění centrálního nervového systému.

10 V žádném z obou těchto spisů však není popsáno, že by takovéto aminoalkankarboxylové kyseliny mohly způsobovat stimulující efekt na rozpustnou guanylátcyklázu, nezávislý na v enzymu se nacházející hem-skupině.

15 Předmětem předloženého vynálezu jsou pro stimulaci rozpustné guanylátcyklázy, nezávislou na v enzymu se nacházející hem-skupině, deriváty aminoalkankarboxylové kyseliny obecného vzorce I



ve kterém

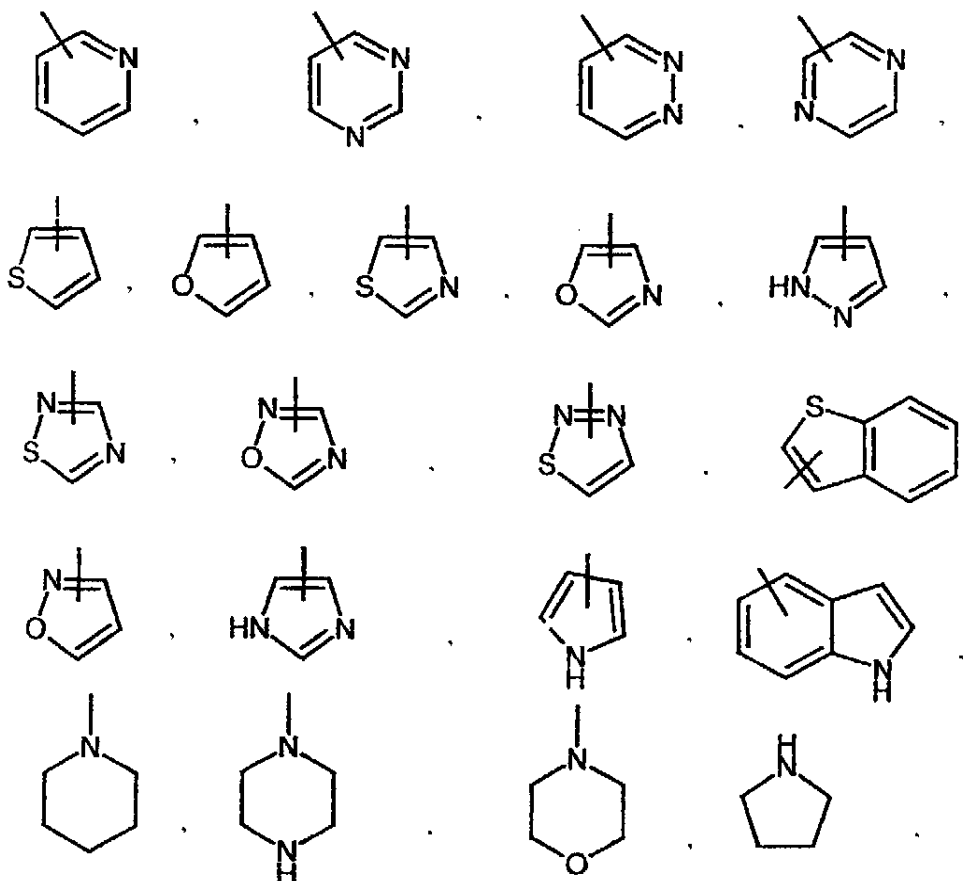
20

V značí kyslíkový atom,

Q chybí nebo značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 9 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkindiylovou sku-

pinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, které mohou být jednoduše substituované atomem halogenu,

- 5 Y značí vodíkový atom, skupinu NR^8R^9 , cyklohexylovou skupinu fenylovou skupinu, naftylou skupinu nebo heterocyklus ze skupiny zahrnující



které mohou být také vázané přes dusík,

- 10 přičemž cyklické zbytky mohou být jednou až třikrát substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou, přímou nebo rozvětvenou alkinylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nitroskupinou nebo skupinou SR^6 , NR^8R^9 , $\text{NR}^7\text{COR}^{10}$ nebo $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, přičemž

15 R^6 značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

20 R^7 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

25 R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

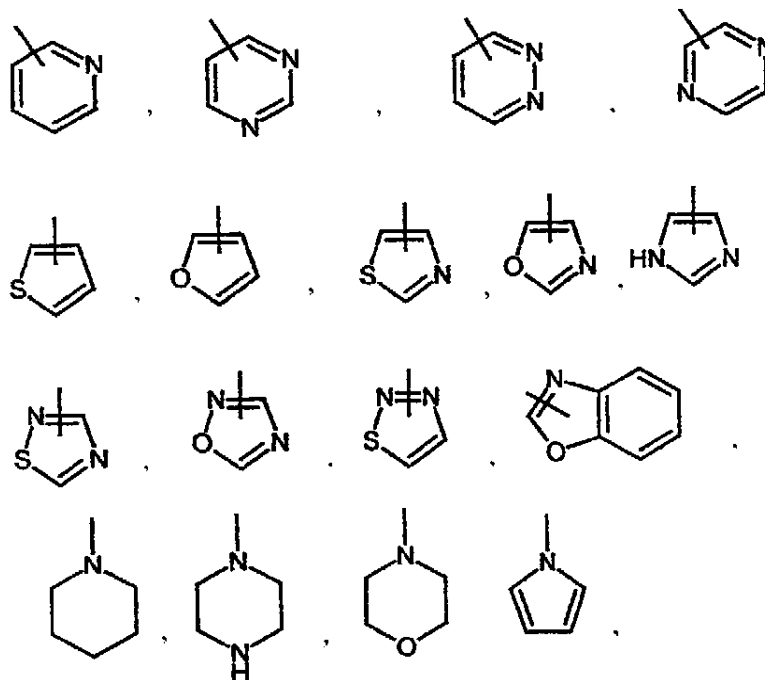
přičemž fenylový zbytek může být jednou až třikrát substituovaný atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-

propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou, nebo dva substituenty z R^8 a R^9 nebo R^{11} a R^{12} mohou být spolu spojeny za tvorby pětičlenného nebo šestičlenného kruhu, který může být přerušen atomem kyslíku nebo dusíku a

R^{10} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

příčemž fenylový zbytek může být substituovaný jednou až třikrát atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

a/ nebo mohou být cyklické zbytky substituované jednou až třikrát fenylovou skupinou nebo heterocyklem ze skupiny zahrnující



které mohou být vázané přímo nebo přes skupinu zahrnující O, S, SO, SO₂, NR⁴, SO₂NR⁷, CONR⁷, přímou nebo rozvětvenou alkylenovou, přímou nebo rozvětvenou alkendylovou, přímou nebo rozvětvenou alkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou oxyalkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou sulfonylalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou thioalkylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy a mohou být substituované jednou až třikrát přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo skupinou SCH₃, OCF₃, NR⁸R⁹ nebo NR¹⁴COR¹⁷, přičemž

R^{14} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy a

5 R¹⁷ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, které mohou být popřípadě dále substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

15 a/ nebo mohou být cyklické zbytky anelované s aromatickým nebo nasyceným karbocyklem s 1 až 10 uhlíkovými atomy nebo aromatickým nebo nasyceným heterocyklem s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík,

R³ značí vodíkový atom nebo atom fluoru,

20 m značí celé číslo 1 až 4,

W značí skupinu -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- nebo -CH=CHCH₂-,

U značí skupinu -CH₂-,

25 A značí fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo thiazolylovou skupinu, které mohou být popřípadě jednou až třikrát substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, methoxyskupinou nebo ethoxyskupinou,

30 R² značí skupinu COOR²⁴, přičemž

R²⁴ značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

35 X značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkendylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, které mohou obsahovat jednu až tři skupiny ze skupiny zahrnující fenylovou skupinu, fenyloxyskupinu nebo skupinu O, CO nebo CONR³⁰, přičemž

40 R³⁰ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

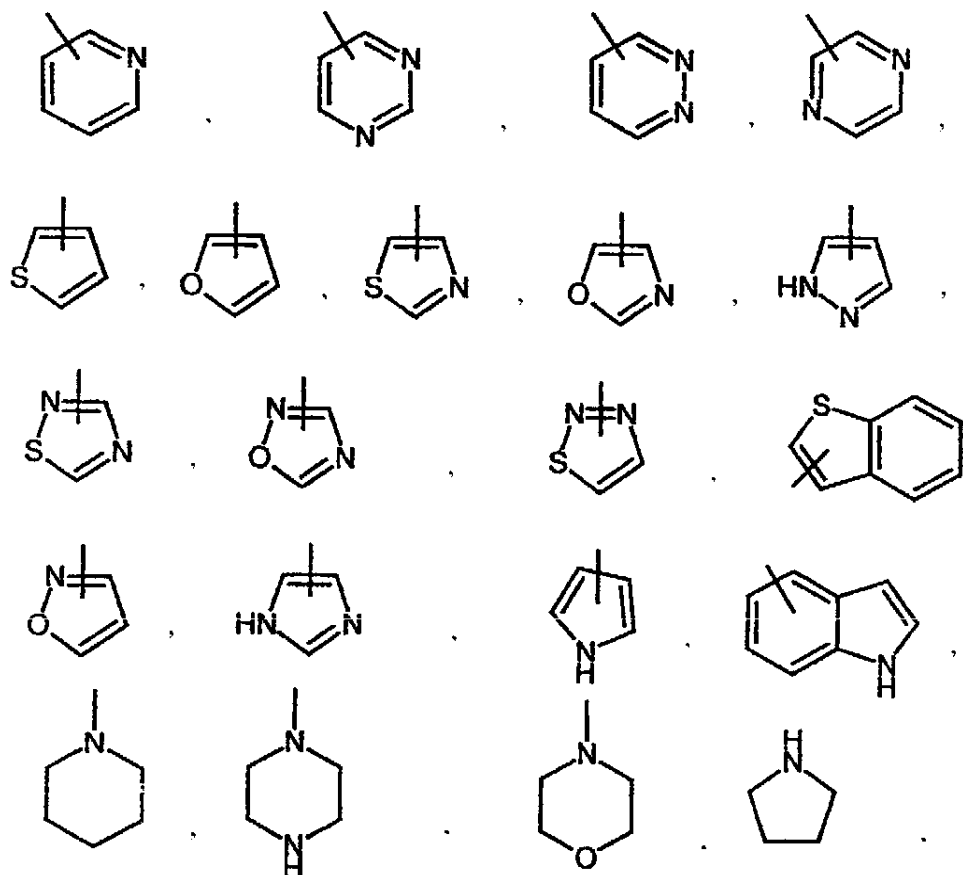
n značí číslo 1 nebo 2 a

45 R¹ značí skupinu COOR³⁵, přičemž

R³⁵ značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- V značí kyslíkový atom,
- 5 Q značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 9 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkindiylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, které mohou být jednoduše substituované atomem halogenu,
- 10 Y značí vodíkový atom, cyklohexylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo heterocyklus ze skupiny zahrnující



příčemž cyklické zbytky mohou být jednou až třikrát substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou, přímou nebo rozvětvenou alkinylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nitroskupinou nebo skupinou SR^6 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} nebo $CONR^{11}R^{12}$, přičemž

- 15 R^6 značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,
- 20 R^7 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,
- 25

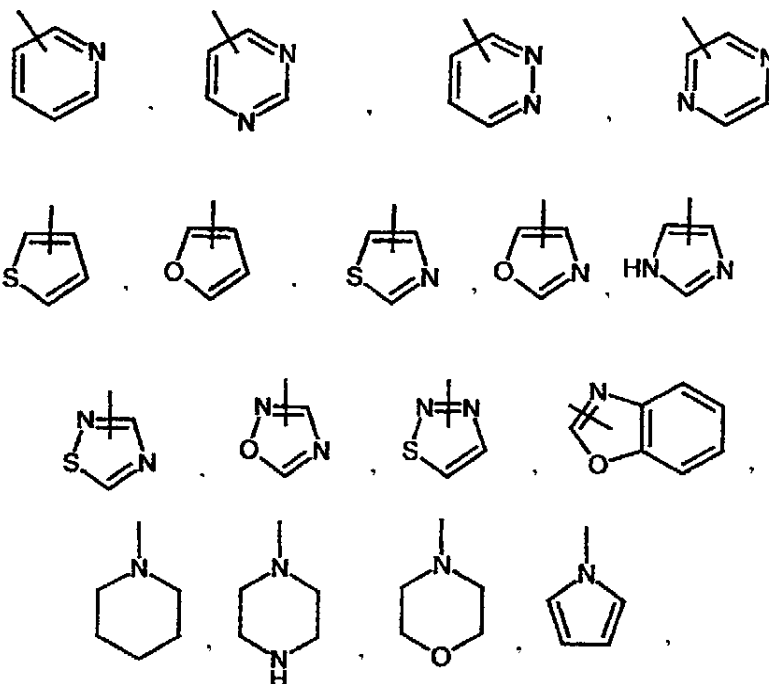
R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

5 přičemž fenylový zbytek může být jednou až třikrát substituovaný atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinu, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou, nebo mohou dva substituenty z R^8 a R^9 nebo R^{11} a R^{12} mohou být spolu spojeny za tvorby pětičlenného nebo šestičlenného kruhu, který může být přerušen atomem kyslíku nebo dusíku a

10 R^{10} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

15 přičemž fenylový zbytek může být substituovaný jednou až třikrát atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinu, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

20 a/nebo mohou být cyklické zbytky substituované jednou až třikrát fenylovou skupinou nebo heterocyklem ze skupiny zahrnující



30 které mohou být vázané přímo nebo přes skupinu zahrnující O, S, SO, SO₂ přímou nebo rozvětvenou alkylenovou, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou, přímou nebo rozvětvenou alkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou oxyalkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou sulfonylalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou thioalkylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy a mohou být substituované jednou až třikrát přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

kyanoskupinou, nitroskupinou nebo skupinou SCH_3 , OCF_3 , NR^8R^9 nebo $\text{NR}^{14}\text{COR}^{17}$,
příčemž

5 R^{14} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými
atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy a

10 R^{17} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými
atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, arylo-
vou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými
atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo cyklo-
alkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, které mohou být popřípadě dále substi-
15 tuované atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, metylovou skupinou,
ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou
skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou,
methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupi-
nou, trifluormetylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

20 a/nebo mohou být cyklické zbytky anelované s aromatickým nebo nasyceným karbocyklem
s 1 až 10 uhlíkovými atomy nebo aromatickým nebo nasyceným heterocyklem s 1 až 9
uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík,

R^3 značí vodíkový atom nebo atom fluoru,

25 m značí celé číslo 1 až 2,

W značí skupinu $-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

U značí skupinu $-\text{CH}_2-$,

30 A značí fenylovou skupinu, která může být popřípadě jednou až třikrát substituovaná methy-
lovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-
butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou,
trifluormetylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou nebo atomem fluoru, chlo-
ru nebo bromu,

35 R^2 značí skupinu COOR^{24} , přičemž

40 R^{24} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíko-
vými atomy,

X značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo přímou
nebo rozvětvenou alkendylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, které mohou obsahovat
jednu až tři skupiny ze skupiny zahrnující fenyloxyskupinu nebo skupinu O, CO nebo
45 CONR^{30} , přičemž

R^{30} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými
atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

n značí číslo 1 nebo 2 a

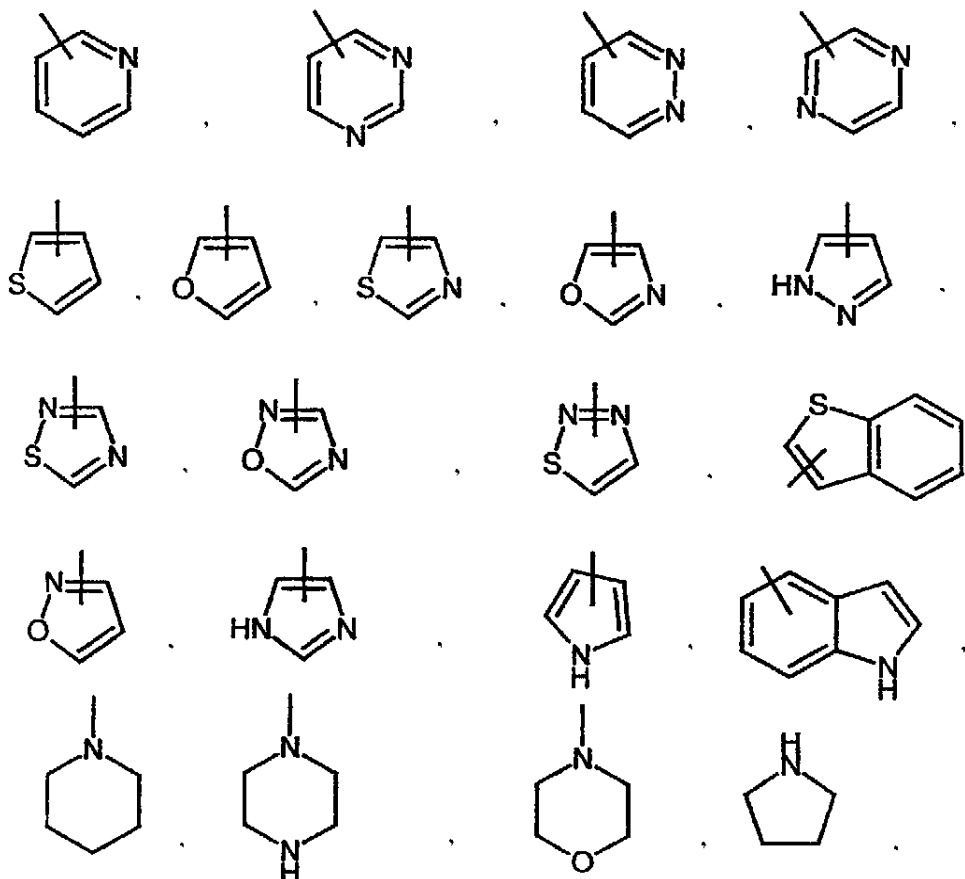
50 R^1 značí skupinu COOR^{35} , přičemž

R^{35} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíko-
vými atomy.

55

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- V značí kyslíkový atom,
 5 Q značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 9 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkindiylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, které mohou být jednoduše substituované atomem halogenu,
 10 Y značí vodíkový atom, cyklohexylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo heterocyklus ze skupiny zahrnující



- příčemž cyklické zbytky mohou být jednou až třikrát substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou, přímou nebo rozvětvenou alkinylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou,
 15 přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nitroskupinou nebo skupinou SR^6 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} nebo $CONR^{11}R^{12}$, přičemž

- 20 R^6 značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

- 25 R^7 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

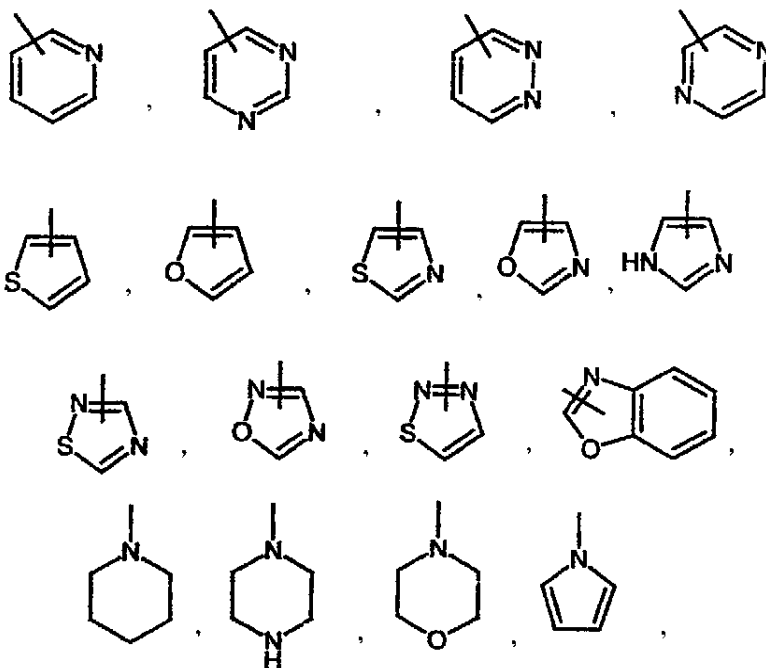
R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

5
10
15
přičemž fenylový zbytek může být jednou až třikrát substituovaný atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinu, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou, nebo mohou dva substituenty z R^8 a R^9 nebo R^{11} a R^{12} mohou být spolu spojeny za tvorby pětičlenného nebo šestičlenného kruhu, který může být přerušen atomem kyslíku nebo dusíku a

R^{10} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

15
20
přičemž fenylový zbytek může být substituovaný jednou až třikrát atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinu, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

a/nebo mohou být cyklické zbytky substituované jednou až třikrát fenylovou skupinou nebo heterocyklem ze skupiny zahrnující



25

30

35

30
35
které mohou být vázané přímo nebo přes skupinu zahrnující O, S, SO, SO₂ přímou nebo rozvětvenou alkylenovou, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou, přímou nebo rozvětvenou alkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou oxyalkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou sulfonylalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou thioalkylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy a mohou být substituované jednou až třikrát přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo skupinou SCH₃, OCF₃, NR⁸R⁹ nebo NR¹⁴COR¹⁷, přičemž

R¹⁴ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy a

5 R¹⁷ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, které mohou být popřípadě dále substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

15 a/nebo mohou být cyklické zbytky anelované s aromatickým nebo nasyceným karbocyklem s 1 až 10 uhlíkovými atomy nebo aromatickým nebo nasyceným heterocyklem s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík,

20 R³ značí vodíkový atom nebo atom fluoru,

m značí celé číslo 1 až 2,

W značí skupinu -CH₂- nebo -CH₂CH₂-,

25 U značí skupinu -CH₂-,

A značí fenylovou skupinu, která může být popřípadě jednou až třikrát substituovaná methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou nebo atomem fluoru, chloru nebo bromu,

35 R² značí skupinu COOH

X značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, které mohou obsahovat jednu až tři skupiny ze skupiny zahrnující fenyloxyskupinu nebo skupinu O, CO nebo CONR³⁰, přičemž

40 R³⁰ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

n značí číslo 1 nebo 2 a

45 R¹ značí skupinu COOH.

Zcela obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

50 V značí kyslíkový atom,

Q značí methylenovou skupinu,

55 Y značí fenylovou skupinu, která je substituovaná zbytkem ze skupiny zahrnující 2-fenylethylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, 4-chlorfenylovou skupinu, 4-methoxyfenylo-

vou skupinu, 4-trifluormethylfenylovou skupinu, 4-kyanofenylovou skupinu, 4-chlor-fenoxylovou skupinu, 4-methoxyfenoxyskupinu, 4-trifluormethylfenoxyskupinu, 4-kyano-fenoxyskupinu a 4-methylfenylovou skupinu,

5 R^3 značí vodíkový atom nebo atom fluoru,

m značí celé číslo 1 až 2,

W značí skupinu skupinu $-CH_2CH_2-$,

10 U značí skupinu $-CH_2-$,

A značí fenylovou skupinu,

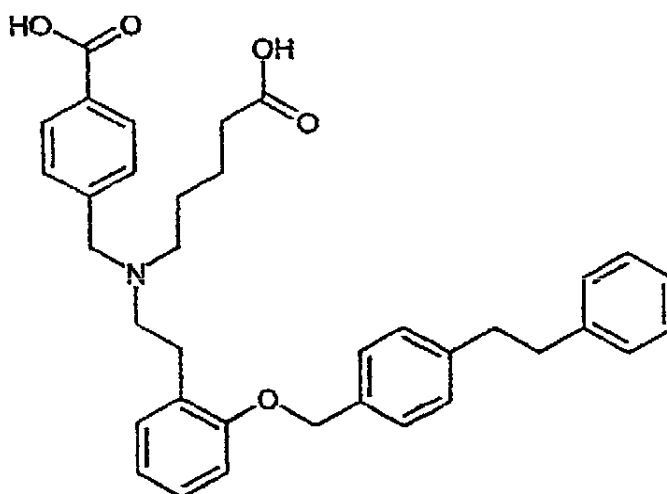
15 R^2 značí skupinu COOH, přičemž R^2 je uspořádán v poloze 4 ke zbytku U,

X značí skupinu $(CH_2)_4$ a

R^1 značí skupinu COOH.

20

Obzvláště je třeba vyzdvihnout sloučeninu obecného vzorce I s následující strukturou



25 Sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I se mohou vyskytovat také ve formě svých solí. Všeobecně je možno uvést soli s organickými nebo anorganickými bázemi nebo kyselinami.

30 V rámci předloženého vynálezu jsou výhodné fyziologicky neškodné soli. Fyziologicky neškodné soli sloučenin podle předloženého vynálezu mohou být soli látek podle předloženého vynálezu s minerálními kyselinami, karboxylovými kyselinami nebo sulfonovými kyselinami. Obzvláště výhodné jsou například soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou ethansulfonovou, kyselinou p-toluensulfonovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou naftalendisulfonovou, kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou mléčnou, kyselinou vinnou, kyselinou citronovou, kyselinou fumarovou, kyselinou maleinovou a kyselinou benzoovou.

35

Fyziologicky neškodné soli mohou být rovněž kovové nebo amoniové soli sloučeniny podle předloženého vynálezu, které mají volnou karboxylovou skupinu. Obzvláště výhodné jsou soli sodné, draselné, hořečnaté nebo vápenaté, jakož i amoniové soli, které jsou odvozené od amoniaku nebo organických aminů, jako je například ethylamin, diethylamin, triethylamin, diethanol-

amin, triethanolamin, dicyklohexylamin, dimethylaminoethanol, arginin, lysin nebo ethylendi-amin.

5 Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou existovat ve stereoizomerních formách, které se vyskytují buď jako obraz a zrcadlový obraz (enantiomery), nebo ne jako obraz a zrcadlový obraz (diastereomery). Vynález se týká jak enantiomerů nebo diastereomerů, tak také jejich odpovídajících směsí. Racemické formy se dají stejně jako diastereomery známým způsobem, například štěpením racemátu nebo chromatografickým dělením, rozdělit na stereoizomerně jednotné sou-
10 částí. Dvojně vazby, přítomné ve sloučeninách podle předloženého vynálezu, se mohou vyskyto-
vat v cis- nebo trans-konfiguraci.

V rámci předloženého vynálezu mají substituenty, pokud není uvedeno jinak, všeobecně následující významy:

15 Alkylová skupina značí všeobecně přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s 1 až 20 uhlíkovými atomy. Například je možno uvést methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, isobutylovou, pentylovou, isopentylovou, hexylovou, isohexylovou, heptylovou, isoheptylovou, oktylovou, isooktylovou, nonylovou, decylovou, dodecylovou nebo eikosylovou skupinu.

20 Alkylenová skupina značí všeobecně přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový můstek s 1 až 20 uhlíkovými atomy. Například je možno uvést methylenovou, ethylenovou, propylenovou, α -methylethylenovou, β -methylethylenovou, α -ethylethylenovou, β -ethylethylenovou, butylenovou, α -methylpropylenovou, β -methylpropylenovou, gama-methylpropylenovou, α -ethylpropylenovou, β -ethylpropylenovou, gama-ethylpropylenovou, pentylenovou, hexylenovou, heptyle-
25 novou, oktylenovou, nonylenovou, decylenovou, dodecylenovou a eikosylenovou skupinu.

Alkenylová skupina značí všeobecně přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek se 2 až 20 uhlíkovými atomy a s jednou nebo více, výhodně s jednou nebo dvěma dvojnými vazbami. Například je možno uvést allylovou, propenylovou, isopropenylovou, butenylovou, isobutenylovou, pentenylovou, isopentenylovou, hexenylovou, isohexenylovou, heptenylovou, isoheptenylovou, oktenylovou nebo isooktenylenovou skupinu.

Alkinylová skupina značí všeobecně přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek se 2 až 20 uhlíkovými atomy a s jednou nebo více, výhodně s jednou nebo dvěma trojnými vazbami. Například je možno uvést ethinylovou, 2-butylylovou, 2-pentylylovou a 2-hexinylovou skupinu.

Alkendiyllová skupina značí všeobecně přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový můstek se 2 až 20 uhlíkovými atomy a s jednou nebo více, výhodně s jednou nebo dvěma dvojnými vazbami. Například je možno uvést ethen-1,2-diylovou, propen-1,3-diylovou, propen-1,2-diylovou, 1-
40 buten-1,4-diylovou, 1-buten-1,3-diylovou, 1-buten-1,2-diylovou, 2-buten-1,4-diylovou, 2-
buten-1,-diylovou a 2-buten-2,3-diylovou skupinu.

Alkindiyllová skupina značí všeobecně přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový můstek se 2 až 20 uhlíkovými atomy a s jednou nebo více, výhodně s jednou nebo dvěma trojnými vazbami. Například je možno uvést ethin-1,2-diylovou, propin-1,3-diylovou, 1-butin-1,4-diylovou, 1-
45 butin-1,3-diylovou a 2-butin-1,4-diylovou skupinu.

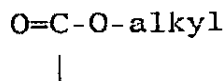
Acylová skupina značí všeobecně přímou nebo rozvětvenou nízkou alkylovou skupinu s 1 až 9 uhlíkovými atomy, která je vázaná přes karbonylovou skupinu. Například je možno uvést acetylovou, ethylkarbonylovou, propylkarbonylovou, isopropylkarbonylovou, butylkarbonylovou a isobutylkarbonylovou skupinu.

Alkoxylová skupina značí všeobecně přes kyslíkový atom vázaný přímý nebo rozvětvený uhlo-
55 vodíkový zbytek s 1 až 14 uhlíkovými atomy. Například je možno uvést methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, isopropoxyskupinu, butoxyskupinu, isobutoxyskupinu, pentoxy-

skupinu, isopentoxyskupinu, hexoxyskupinu, isohexoxyskupinu, heptoxyskupinu, isoheptoxyskupinu, oktoxyskupinu nebo isooktoxyskupinu. Výrazy „alkoxyskupina“ a „alkyloxyskupina“ jsou synonyma.

- 5 Alkoxyalkylová skupina značí všeobecně alkylový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, který je substituovaný alkoxykupinou s až 8 uhlíkovými atomy.

Alkoxykarbonylová skupina může být například znázorněna vzorcem



- 10 Alkyl zde značí všeobecně přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s 1 až 13 uhlíkovými atomy. Například je možno uvést následující alkoxykarbonylové zbytky: methoxykarbonylovou, ethoxykarbonylovou, propoxykarbonylovou, isopropoxykarbonylovou, butoxykarbonylovou nebo isobutoxykarbonylovou skupinu.
- 15 Cykloalkylová skupina značí všeobecně cyklický uhlovodíkový zbytek se 3 až 8 uhlíkovými atomy. Výhodně je možno uvést cyklopropylovou, cyklopentylovou a cyklohexylovou skupinu, jako příklady je možno uvést cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou a cyklooktylovou skupinu.
- 20 Cykloalkoxylová skupina značí v rámci předloženého vynálezu alkoxyzbytek, jehož uhlovodíkový zbytek je cykloalkylový zbytek. Cykloalkylový zbytek má všeobecně až 8 uhlíkových atomů. Jako příklady je možno uvést cyklopropyloxyskupinu a cyklohexyloxyskupinu. Výrazy „cykloalkoxyskupina“ a „cykloalkyloxyskupina“ jsou synonyma.
- 25 Arylová skupina značí všeobecně aromatický zbytek se 6 až 10 uhlíkovými atomy. Výhodně arylové zbytky jsou fenylová a naftylová skupina.

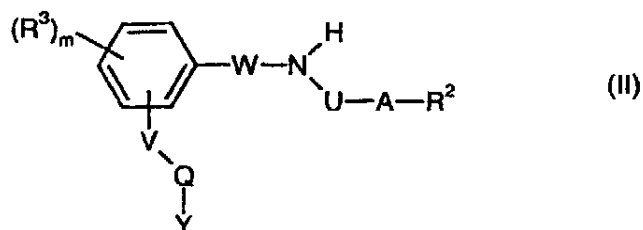
Atom halogenu značí v rámci předloženého vynálezu atom fluoru, chloru, bromu a jodu.

- 30 Heterocyklus značí v rámci předloženého vynálezu všeobecně nasycený, nenasycený nebo aromatický tříčlenný až desetičlenný, například pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklus, který může obsahovat až tři heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík a který v případě dusíkového atomu může být také přes tento vázán. Jako příklady je možno uvést oxadiazolylovou, thiadiazolylovou, pyrazolylovou, pyridylovou, pyrimidinylovou, pyridazinylovou, pyrazinylovou, thienylovou, furylovou, pyrrolylovou, pyrrolidinylovou, piperazinylovou, tetrahydropyranolylovou, tetrahydrofuranolylovou, 1,2,3-triazolylovou, thiazolylovou, oxazolylovou, imidazolylovou, morfolinylovou nebo piperidylovou skupinu. Výhodná je thiazolylová, furylová, oxazolylová, pyrazolylová, triazolylová, pyridylová, pyrimidinylová, pyridazinylová a tetrahydropyranolylová skupina. Výraz „heteroarylová skupina“ značí aromatický heterocyklický zbytek.
- 40

- U heterocyklenových struktur, uváděných v předložené přihlášce, je naznačována pouze vazba k sousední skupině, například u heterocyklenových struktur, které přicházejí v úvahu pro Y, vazba k jednotce Q. Nezávisle na tom však tyto heterocyklenové struktury mohou, jak je uvedeno,
- 45 nést další substituenty.

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

(A) nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce II



se sloučeninami obecného vzorce III



přičemž R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A a m mají výše uvedené významy a

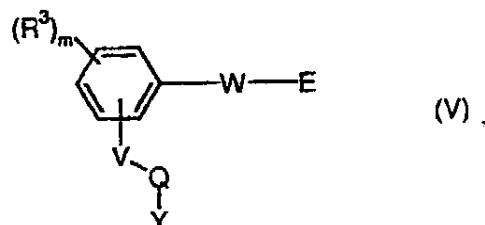
10 E značí buď odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za přítomnosti báze, nebo popřípadě aktivovanou hydroxyfunkci;

nebo se

(B) nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce IV



se sloučeninami obecného vzorce V

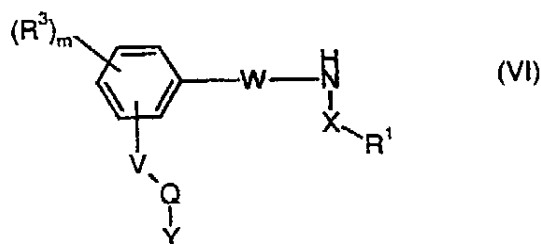


přičemž R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A a m mají výše uvedené významy a

20 E značí buď odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za přítomnosti báze, nebo popřípadě aktivovanou hydroxyfunkci;

nebo se

25 (C) nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce VI



se sloučeninami obecného vzorce VII

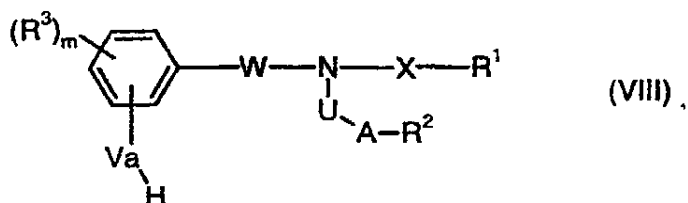


příčemž R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A a m mají výše uvedené významy a

5 E značí buď odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za přítomnosti báze, nebo popřípadě aktivovanou hydroxyfunkci;

nebo se

(D) nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce VIII



10

ve kterém

Va značí atom kyslíku

15

a R^1 , R^2 , R^3 , Q, Y, W, X, U, A a m mají výše uvedené významy,

se sloučeninami obecného vzorce IX



20

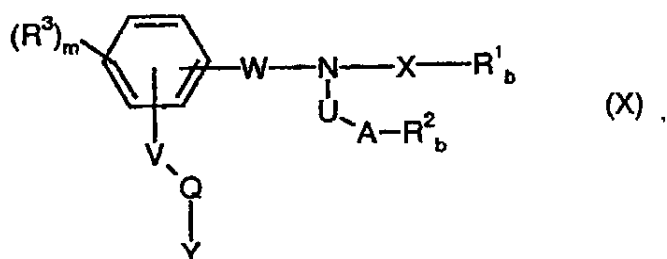
ve kterém mají Q a Y výše uvedené významy a

E značí buď odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za přítomnosti base, nebo popřípadě aktivovanou hydroxyfunkci;

25

nebo se

(E) sloučeniny obecného vzorce X



30

ve kterém R^1 , V, Q, Y, W, X, U, A a m mají výše uvedené významy a

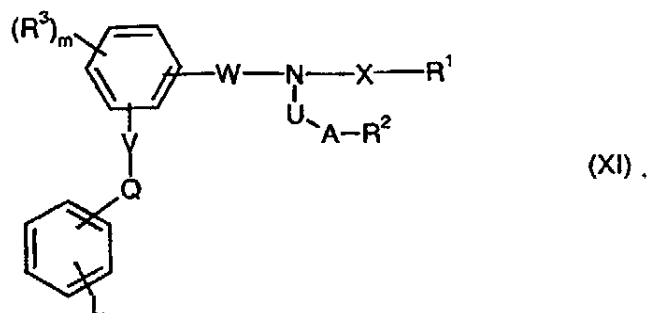
R^1_b a R^2_b značí nezávisle na sobě skupinu CN nebo COOalk, přičemž alk značí přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy,

35

převedenou s vodnými roztoky silných kyselin nebo silných bází na odpovídající volné karboxylové kyseliny;

nebo se

(F) sloučeniny obecného vzorce XI



ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, W, X, U, A a m mají výše uvedené významy, a

L značí atom bromu nebo jodu nebo skupinu CF_3SO_2-O ,

nechají reagovat se sloučeninami obecného vzorce XII



ve kterém

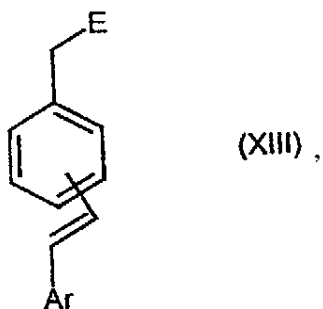
M značí arylovou nebo heteroarylovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkenylovou nebo alkinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo arylalkylovou, arylalkenylovou nebo arylalkinylovou skupinu a

Z značí skupinu $-B(OH)_2$, $-C\equiv CH$, $-CH=CH_2$ nebo $-Sn(nBu)_3$,

za přítomnosti palladiové sloučeniny, popřípadě přidavně za přítomnosti redukčního činidla a dalších přísad a za přítomnosti báze;

nebo se

(G) sloučeniny obecného vzorce XIII

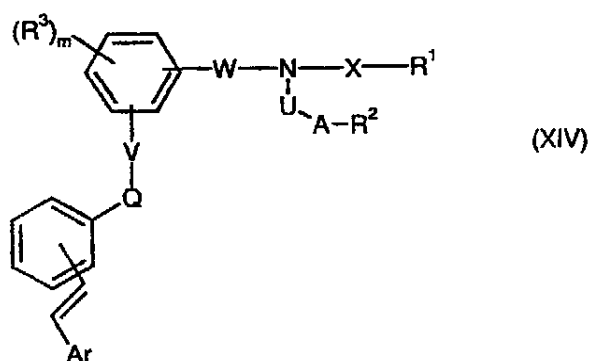


ve kterém

Ar značí arylovou nebo heteroarylovou skupinu a

E značí odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za přítomnosti báze,

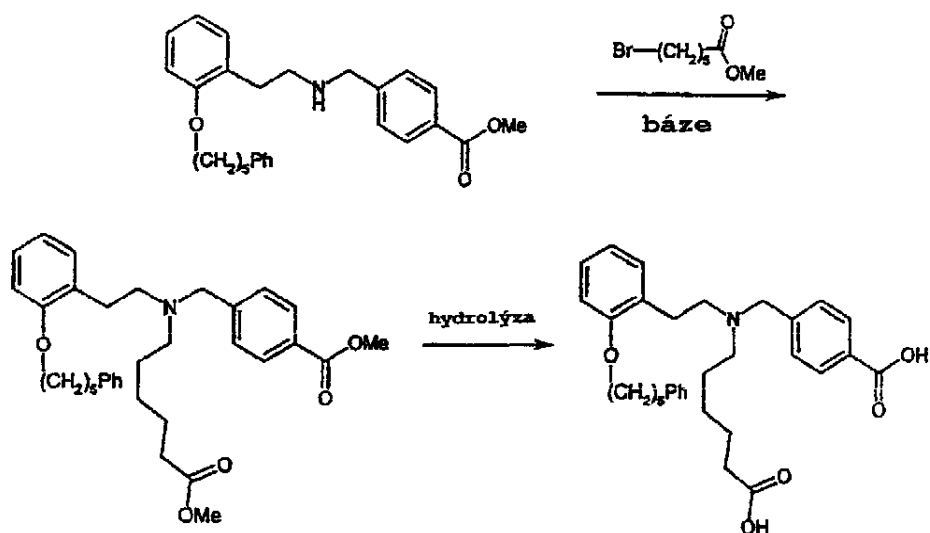
nechají reagovat podle způsobu (D) se sloučeninami obecného vzorce VIII a takto získané sloučeniny obecného vzorce XIV



se hydrogenují vodíkem za přítomnosti katalyzátoru.

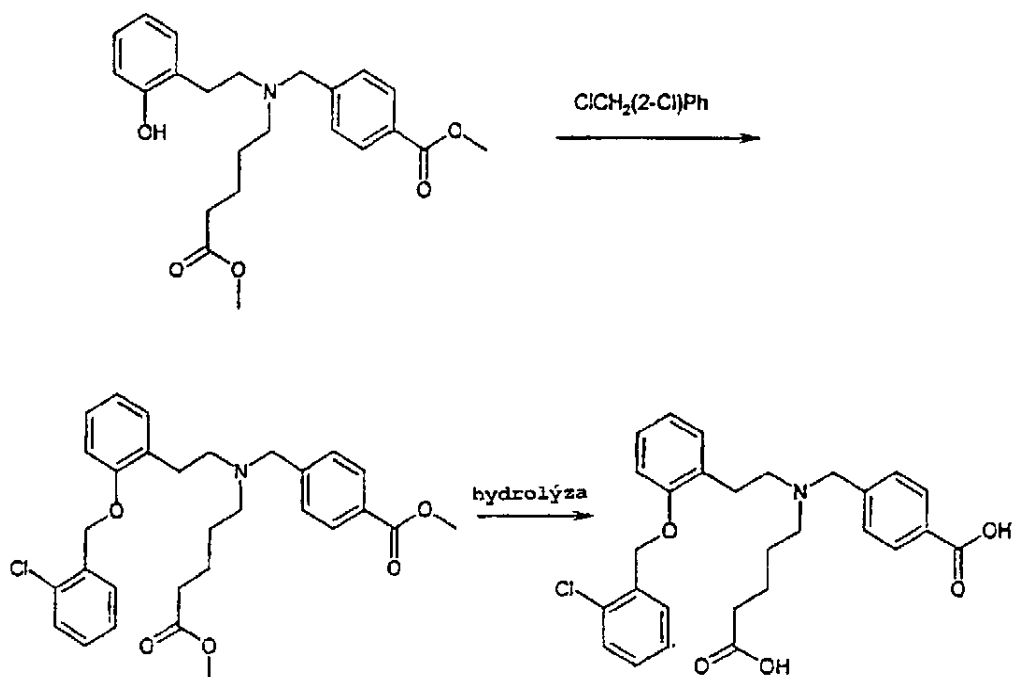
5 Způsoby výroby sloučenin obecného vzorce I podle předloženého vynálezu jsou dále znázorněny pomocí příkladných, ne však omezujících, forem provedení.

Příklad reakční sekvence podle způsobu A/B



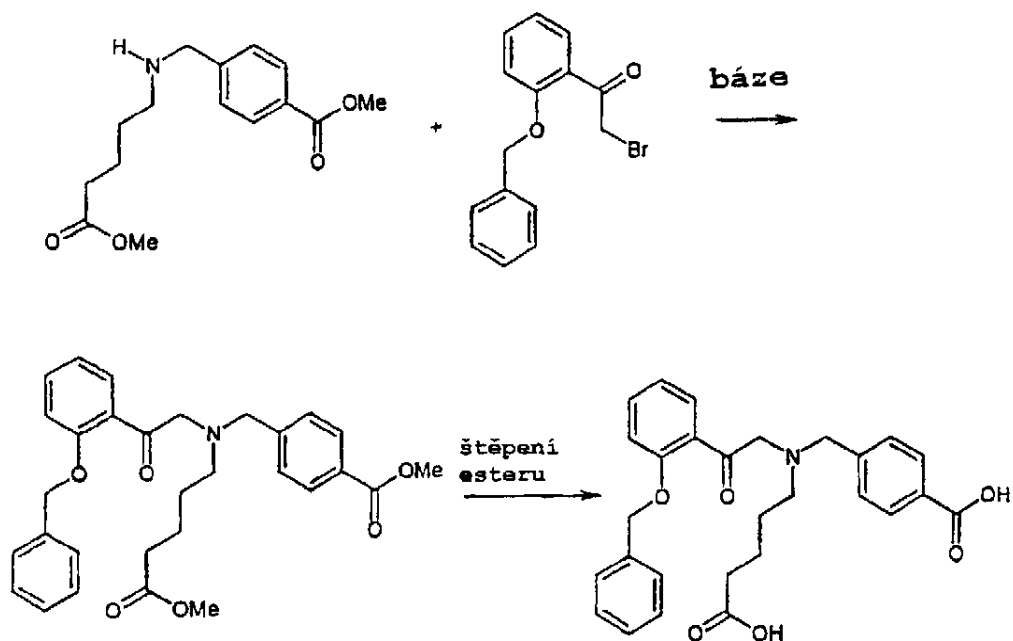
10 Když sloučenina obecného vzorce VIII značí například methyl-4-[[2-methoxyfenethyl)-amino]methyl}benzoát a sloučenina obecného vzorce IX 2-chlorfenylmethylchlorid, tak se dá způsob D, popřípadě E znázornit pomocí následujícího schématu.

Příklad reakční sekvence podle způsobu D/E



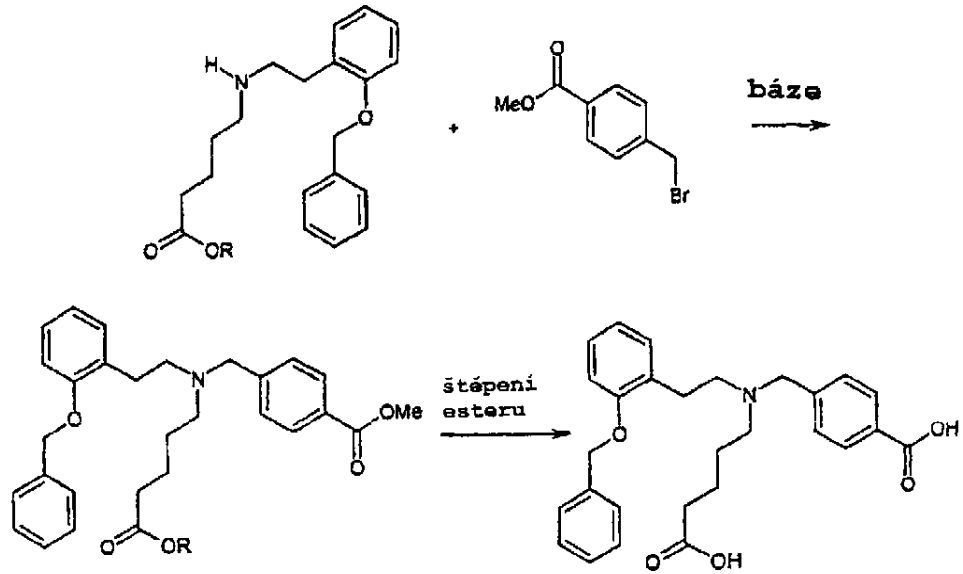
5 Když značí sloučenina obecného vzorce IV například methyl-4-[[5-methoxy-5-oxopentyl)-amino]methyl]benzoát a sloučenina obecného vzorce V 1-[2-(benzyloxy)fenyl]-2-bromo-1-ethanon, tak se dá způsob B, popřípadě E, znázornit pomocí následujícího reakčního schématu.

Příklad reakční sekvence podle způsobu B/E



10 Když značí například sloučenina obecného vzorce VI methyl-5-[[2-(benzyloxy)fenethyl]-amino]pentanoát a sloučenina obecného vzorce VII methyl-4-(brommethyl)benzoát, tak se dá způsob C, popřípadě E, znázornit pomocí následujícího reakčního schématu.

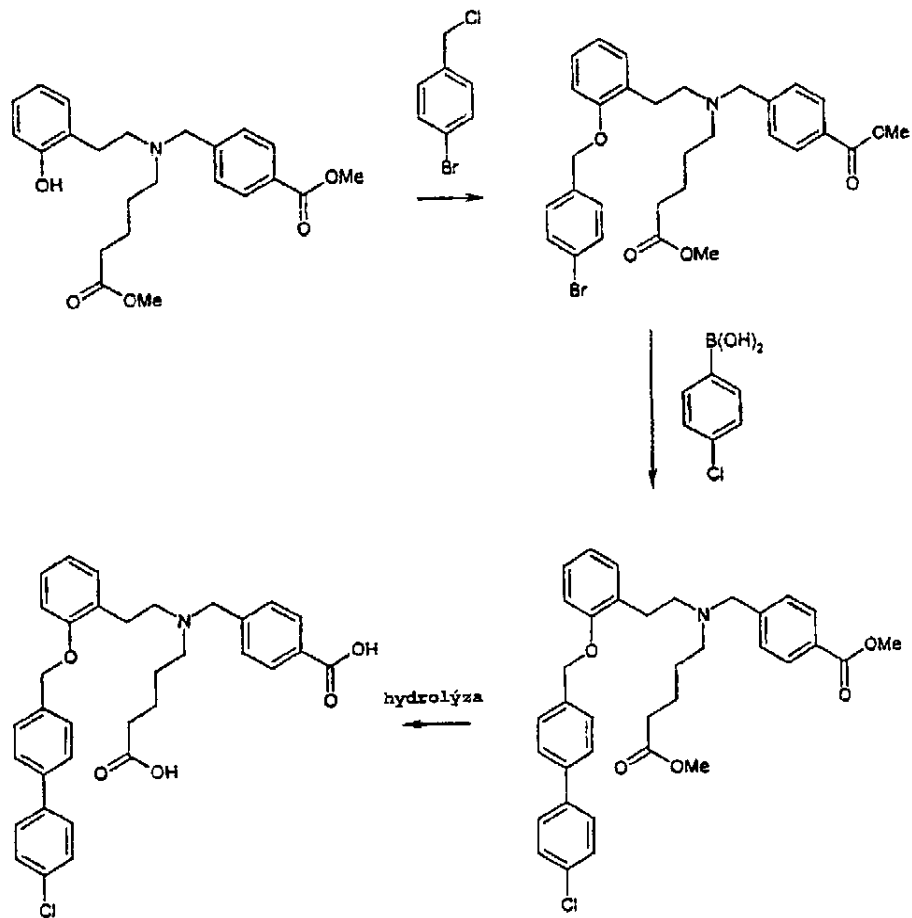
Příklad reakční sekvence podle způsobu C/E



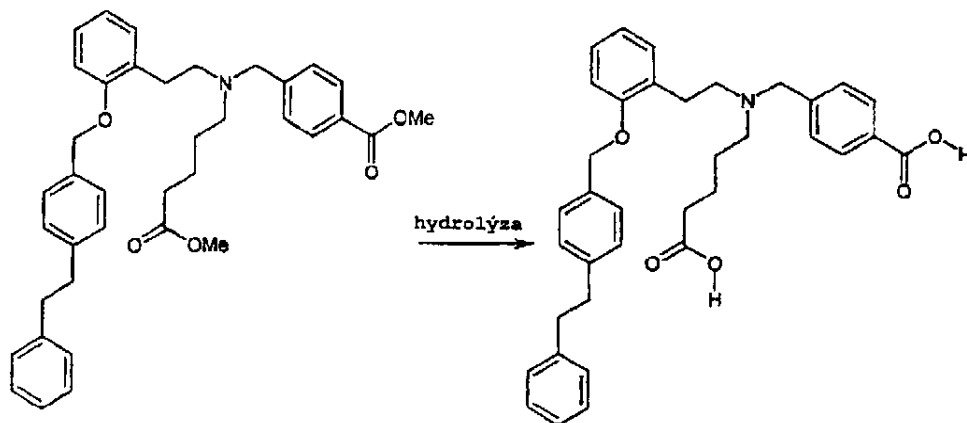
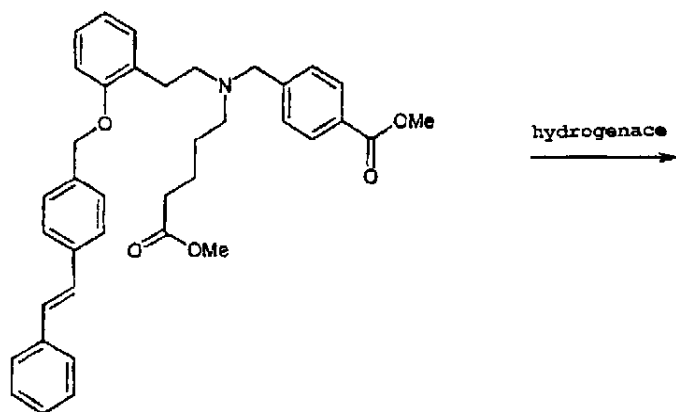
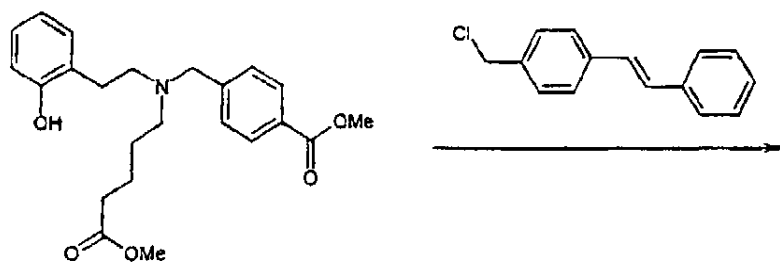
Výhodně R značí t-butylovou skupinu.

5

Příklad reakční sekvence podle způsobu D/F/E



Příklad reakční sekvence podle způsobu D/G/E



Rozpouštědla výhodná pro způsoby podle předloženého vynálezu jsou obvyklá organická rozpouštědla, která se za daných reakčních podmínek nemění, nebo voda. Výhodně se mohou pro způsoby podle předloženého vynálezu použít ethery, jako je diethylether, butylmethylether, dioxan, tetrahydrofuran, glykoldimethylether nebo diethylenglykoldimethylether, uhlovodíky, jako je benzen, toluen, xylen nebo petrolether, amidy, jako je dimethylformamid nebo hexamethylfosfortriamid nebo 1,3-dimethyl-imidazolidin-2-on, 1,3-dimethyl-tetrahydropyrimidin-2-on, acetonitril, ethylester kyseliny octové nebo dimethylsulfoxid. Je samozřejmě také možné použít také směsi výše uvedených rozpouštědel.

Báze, výhodné pro způsob podle předloženého vynálezu, zahrnují bazické sloučeniny, obvykle používané pro bazické reakce. Výhodně se mohou použít hydridy alkalických kovů, jako je například hydrid sodný nebo hydrid draselný, alkoholáty alkalických kovů, jako je methanolát sodný, ethanolát sodný, methanolát draselný, ethanolát draselný nebo terc-butylát draselný, uhličitany, jako je uhličitán sodný, uhličitán cesný nebo uhličitán draselný, amidy, jako je amid sod-

ny nebo lithiumdiisopropylamid, organolithné sloučeniny, jako je fenyllithium, butyllithium nebo methyllithium, nebo natriumhexamethyldisilazan.

Způsoby A až C podle předloženého vynálezu se mohou provádět výhodně v acetonitrilu reakcí sloučenin II a III, IV a V, popřípadě VI a VII, za přítomnosti báze, jako je uhličitán sodný, triethylamin, DABCO, uhličitán draselný, hydroxid draselný, hydroxid sodný nebo hydrid sodný. Reakce se mohou provádět všeobecně při teplotě v rozmezí $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $90\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakce se mohou provádět za normálního tlaku, zvýšeného nebo sníženého tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa. Obvykle se reakce provádějí za normálního tlaku.

Při způsobech A až C se sloučenina vzorce I získá nukleofilní substitucí odštěpitelné skupiny E v některé ze sloučenin vzorce III, V nebo VII aminofunkcí některé ze sloučenin vzorce II, IV nebo VI. Jako odštěpitelné skupiny E při tom přicházejí například v úvahu: atom halogenu, tosylát, mesylát nebo hydroxyfunkce, aktivovaná reageniemi, jako je diisopropylazodikarboxylát/ PPh_3 (Mitsunobuova reakce). Způsob D podle předloženého vynálezu se může výhodně provádět v acetonitrilu reakcí sloučenin vzorce VIII a IX za přítomnosti báze, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, triethylamin, DABCO, uhličitán draselný, hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydrid sodný. Reakce se může provádět všeobecně při teplotě v rozmezí $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $90\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakce se může provádět za normálního tlaku, zvýšeného nebo sníženého tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa. Všeobecně se reakce provádí za normálního tlaku.

Při způsobu D podle předloženého vynálezu se sloučenina obecného vzorce I získá nukleofilní substitucí odštěpitelné skupiny E ve sloučenině vzorce IX hydroxyfunkcí nebo thiolovou funkcí sloučeniny vzorce VIII. Jako odštěpitelné skupiny E při tom přicházejí například v úvahu: atom halogenu, tosylát, mesylát nebo hydroxyfunkce, aktivovaná reageniemi, jako je diisopropylazodikarboxylát/ PPh_3 (Mitsunobuova reakce).

Při způsobu E podle předloženého vynálezu se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 značí volnou karboxylovou funkci, získá převedením esterové a/nebo nitrilové funkce sloučeniny vzorce X na odpovídající volné karboxylové funkce. Tato reakce se může provádět například přidáním vodných roztoků silných kyselin, jako je například kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová, nebo silných bází, jako je například hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid lithný. Reakce se může provádět v některém z výše uvedených organických rozpouštědel, ve vodě nebo ve směsích organických rozpouštědel nebo ve směsích organických rozpouštědel a vody. Výhodné je podle předloženého vynálezu například provádění reakce ve směsi vody a methylalkoholu nebo dioxanu. Reakce se může provádět všeobecně při teplotě v rozmezí $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $90\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakce se může provádět za normálního tlaku, zvýšeného nebo sníženého tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa. Všeobecně se reakce provádí za normálního tlaku.

Při způsobu F podle předloženého vynálezu se sloučenina obecného vzorce I získá reakcí sloučeniny obecného vzorce XI, která obsahuje substituovatelnou skupinu L, se sloučeninou obecného vzorce XII za přítomnosti palladiové sloučeniny, jakož i popřípadě redukčního činidla a dalších přísad v bazickém mediu. Reakce představuje formálně redukční kopolaci sloučenin vzorců XI a XII, jak je například popsáno v publikaci L. S. Hegeudus, *Organometalics in Synthesis*, M. Schlosser, Ed., Wiley & Sons, 1994.

Jako substituovatelná skupina L u sloučenin obecného vzorce XI se může například použít halogenový zbytek, jako je brom nebo jod nebo obvyklé odštěpitelné skupiny, jako je například trifalátový zbytek.

Sloučeniny obecného vzorce XII obsahují reaktivní skupinu Z, která může být zvolena ze skupiny zahrnující $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ nebo $-\text{Sn}(\text{nBu})_3$.

Jako palladiová sloučenina se může použít palladnatá sloučenina, jako je například $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ nebo $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ nebo sloučenina palladia(0), jako je například $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ nebo $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Pokud je zapotřebí, může se do reakční směsi přidat ještě dodatečně redukční činidlo, jako je například trifenylofosfin, nebo jiné přísady, jako je například bromid měďný, NBu_4NCl , chlorid lithný nebo fosforečnan stříbrný (viz například T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 2667–2670; T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 1287–1289; S. Bräse, A. deMejiere v „*Metalcatalyzed cross-coupling reactions*“, Ed. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim 1998, 99–166).

Reakce se provádí za přítomnosti obvyklé báze, jako je například uhličitan sodný, hydroxid sodný nebo triethylamin. Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu výše uvedená organická rozpouštědla, přičemž obzvláště výhodné jsou ethery, jako je například dimethoxyethan. Reakce se může provádět všeobecně při teplotě v rozmezí $-20\text{ }^\circ\text{C}$ až $90\text{ }^\circ\text{C}$, výhodně $0\text{ }^\circ\text{C}$ až $90\text{ }^\circ\text{C}$. Reakce se může provádět za normálního tlaku, zvýšeného nebo sníženého tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa. Všeobecně se reakce provádí za normálního tlaku.

Při způsobu G podle předloženého vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I získají tak, že se sloučeniny obecného vzorce XIII, které obsahují odštěpitelnou skupinu E, nechají reagovat se sloučeninami obecného vzorce VIII podle postupu D a takto získané sloučeniny obecného vzorce XIV se potom hydrogenují.

První krok způsobu G se provádí tedy analogicky jako způsob D, přičemž se zde nechají reagovat namísto sloučenin obecného vzorce IX sloučeniny obecného vzorce XIII s alkoholy nebo thioley obecného vzorce VIII. Získají se tak nenasycené sloučeniny obecného vzorce XIV, které se pomocí obvyklých hydrogenačních postupů převedou na sloučeniny obecného vzorce I.

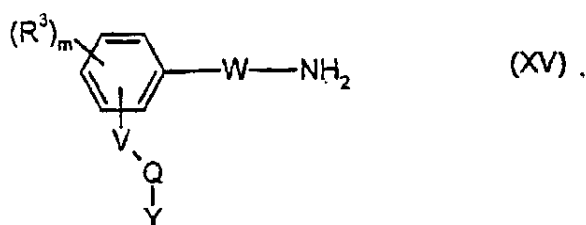
Výhodná je podle předloženého vynálezu hydrogenace sloučenin obecného vzorce XIV vodíkem za přítomnosti katalyzátoru, jako je například palladium na uhlí nebo PtO.

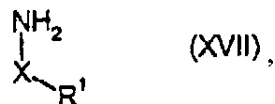
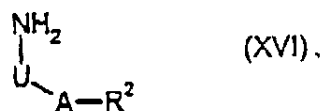
Způsob G se může provádět v některém z výše uvedených organických rozpouštědel. Výhodný je při tom ethylester kyseliny octové. Reakce se může provádět všeobecně při teplotě v rozmezí $-20\text{ }^\circ\text{C}$ až $90\text{ }^\circ\text{C}$, výhodně $0\text{ }^\circ\text{C}$ až $90\text{ }^\circ\text{C}$. Reakce se může provádět za normálního tlaku, zvýšeného nebo sníženého tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa. Všeobecně se reakce provádí za normálního tlaku.

Aminy obecných vzorců II, IV a VI jsou nové a jsou rovněž předmětem předloženého vynálezu.

Nové sloučeniny obecného vzorce II, IV a VI je možno získat známými způsoby pomocí následujících metod:

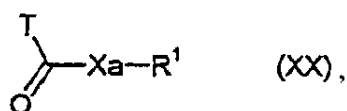
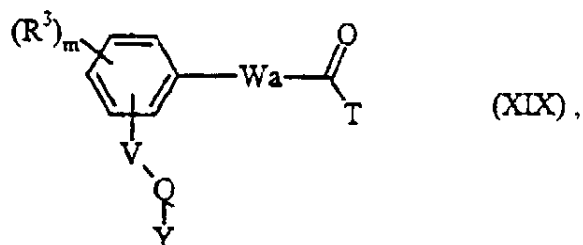
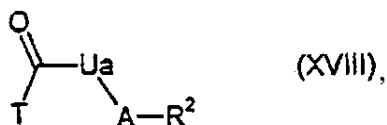
a) reakcí aminů obecného vzorce XV, XVI a XVII





příčemž zbytky R_1 , R^2 , R^3 , m , V , Q , U , W , X , Y a A mají výše uvedené významy,

s karbonylovými sloučeninami obecného vzorce XVIII, XIX a XX



5

příčemž

Ua , Wa a Xa mají významy U , W a X , avšak jsou o jednu uhlíkovou jednotku zkrácené a

10 T značí vodíkový atom nebo alkylovou funkci s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která také může být spojena s Ua nebo Xa na cyklus,

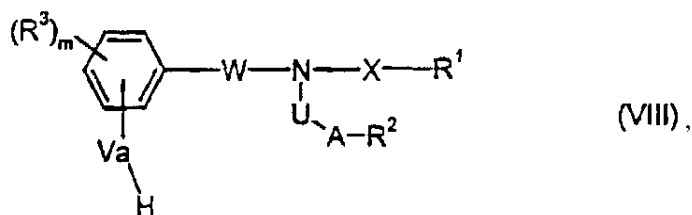
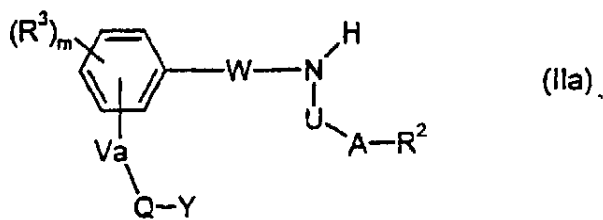
a ostatní zbytky mají významy uvedené výše,

15 nejprve na Schiffovy báze a tyto se potom redukují pomocí běžných redukčních činidel, jako je například NaBH_4 , $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ a podobně nebo se nechají reagovat přímo za podmínek reduktivní alkylace za přítomnosti redukčního činidla, jako je například $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, NaCH_2BH_3 nebo $\text{NaH}(\text{OAc})_3$ (viz například Patai, Ed., *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, str. 276–293 a zde citovaná literatura);

20

b) reakcí aminů obecného vzorce XV, XVI a XVII se sloučeninami obecného vzorce III, V a VII (viz například J. March, *Advanced Organic Chemistry*, fourth Edition, Wiley, 1992, str. 411 a zde citovaná literatura).

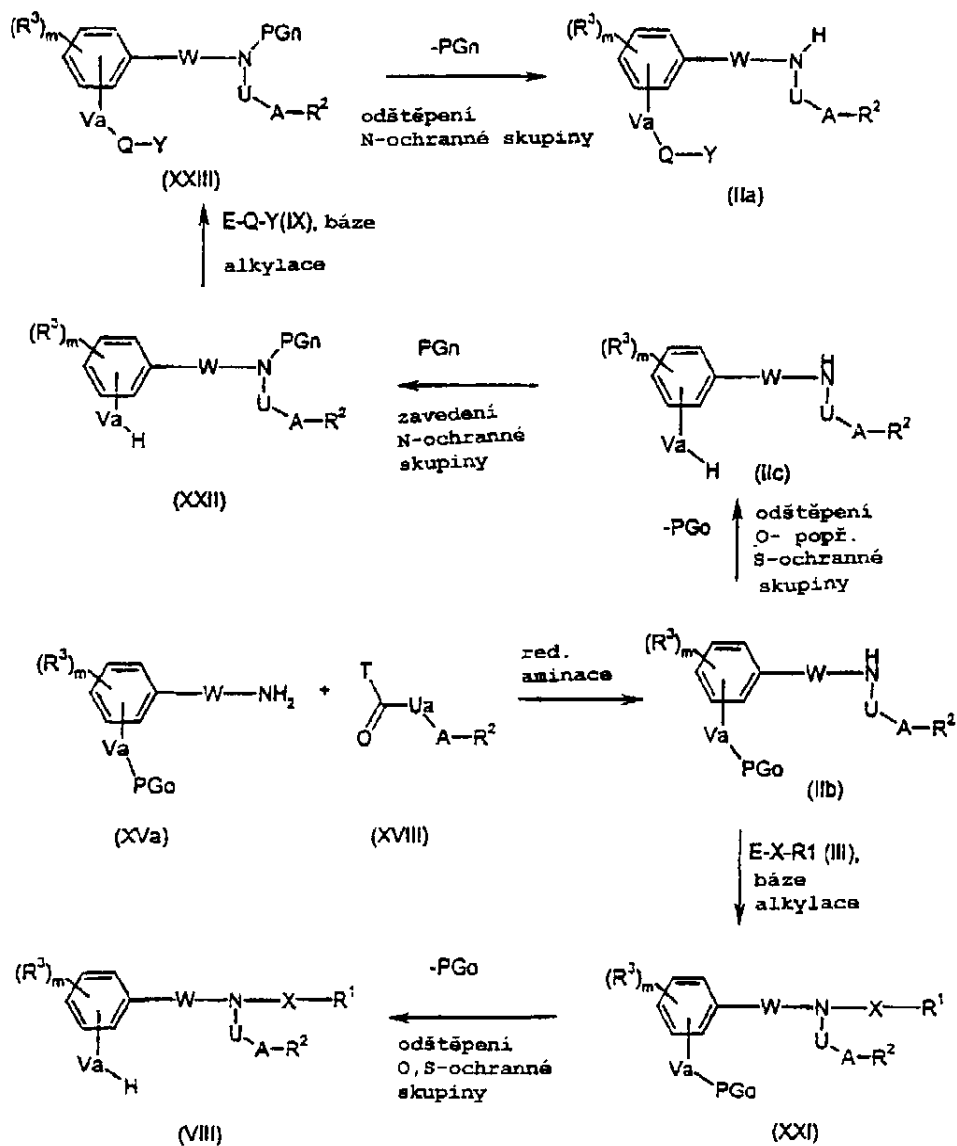
Sloučeniny obecného vzorce IIa, popřípadě sloučeniny obecného vzorce VIII



ve kterých Va značí atom kyslíku nebo síry,

5

se mohou získat známými způsoby pomocí následujícího reakčního schématu:



Ve výše uvedeném schéma značí PGo obvyklou ochrannou skupinu pro fenol, popřípadě thiofenol, jako je například CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{SiMe}_3$ a SiMe_3 , PGn ochrannou skupinu pro aminoskupinu, jako je například tBuOCO , T značí vodíkový atom nebo alkylovou funkci s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která může být také spojena s Ua na cyklus a Ua má význam U, je však o jednu CH_2 -skupinu zkrácen. Ostatní zbytky mají významy uvedené výše.

Sloučenina obecného vzorce IIb se získá například tak, že se nechá zreagovat nejprve sloučenina XVa se sloučeninou obecného vzorce XVIII na Schiffovu bázi a tato se potom pomocí obvyklých redukčních činidel, jako je například NaBH_4 , $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ a podobně, redukuje, nebo se přímo nechá reagovat za podmínek reduktivní alkylace za přítomnosti redukčního činidla, jako je například $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, NaCNBH_3 nebo $\text{NaH}(\text{OAc})_3$. Sloučenina IIb se může reakcí se sloučeninou obecného vzorce III za přítomnosti báze převést na sloučeninu obecného vzorce XXI (viz způsob A).

Ochranné skupiny kyslíku, popřípadě síry, ve sloučeninách obecného vzorce IIb nebo XXI se mohou pomocí vhodných reagentů odštěpit (viz například T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, second edition, New York, 1991). Když značí například ve sloučeninách vzorce IIb nebo XXI skupina $-\text{Va}-\text{PGo}$ skupinu $-\text{O}-\text{CH}_3$, tak se dá methylová skupina odštěpit za tvorby fenolu bromidem boritým v methylenchloridu při teplotě v rozmezí -70°C až 20°C , trimethylsilyljodidem v chloroformu při teplotě v rozmezí 25°C až 50 nebo natriumethylthiolátem v dimethylformamidu při teplotě 150°C .

Sloučenina obecného vzorce XXIII se dá z takto získané sloučeniny obecného vzorce IIc získat chráněním aminofunkce (viz například T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, second edition, New York, 1991) a následující reakcí takto získané aminochráněné sloučeniny obecného vzorce XXII se sloučeninou obecného vzorce IX (viz způsob D).

N-ochranná skupina, jako u sloučeniny obecného vzorce XXII, se může zavést a opět odstranit pomocí běžných metod (viz například T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, second edition, New York, 1991). Když značí například ve vzorci XXII PGn například tBuOCO , tak se dá zavést ochranná skupina reakcí aminu s terc-butylesterem kyseliny pyrouhličité v polárních nebo nepolárních rozpouštědlech při teplotě v rozmezí 0°C až 25°C . Odštěpení ochranné skupiny na sloučeninu obecného vzorce IIa se může provést různými kyselinami, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina trifluoroctová při teplotě v rozmezí 0°C až 25°C (viz výše citovaná literatura).

Sloučeniny obecného vzorce III jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetizovat (viz například J. Chem. Soc. 1958, 3065).

Sloučeniny obecného vzorce V jsou z literatury známé nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetizovat (viz například J. Med. Chem. 1989, 32, 1757; J. Chem. Sect. B 1985, 24, 1015; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1973, 92, 1281; Tetrahedron Lett. 1986, 37, 4327).

Sloučeniny obecného vzorce VII jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetizovat (viz například J. Org. Chem. 1959, 24, 1952; Collect. Czech. Chem. Commun 1974, 39, 3527; Helv. Chim. Acta 1975, 58, 682; Liebigs Ann. Chem. 1981, 623).

Sloučeniny obecného vzorce IX jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetizovat (viz například J. Prakt. Chem. 1960, 341; Farmaco d. Sci. 1956, 378; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1984, 19, 205; Bul. Soc. Chim. Fr. 1951, 97; Liebigs Ann. Chem. 1954, 586, 52; EP-A-0 334 137). Obzvláště se mohou 4-chlor-methylbifenylové sloučeniny, které nesou další substituenty v poloze 4', vyrobit kopulací 4-($\text{B}(\text{OH}_2)-\text{Ph}-\text{CHO}$) s odpovídajícími v poloze 4 substituovanými bromfenylovými sloučeninami za přítomnosti palladiových katalyzátorů, jako je například $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ nebo $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ a uhlíči-

tanu sodného na odpovídající bifenylové sloučeniny a následující redukcí na alkohol s NaBH_4 a převedením na odpovídající chlorid například pomocí SOCl_2 .

Když značí ve vzorcích III, V, VII a IX E atom halogenu, mohou se sloučeniny vyrobit také pomocí všeobecně známých způsobů, například reakcí alkoholu s chloračným činidlem, jako je například thionylchlorid nebo sulfurylchlorid (viz například J. March, *Advanced Organic chemistry*, fourth Edition, Wiley, 1992, str. 1274, popřípadě zde citovaná literatura).

Aminy obecného vzorce XV jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetizovat (viz například *Tetrahedron* 1997, 53, 2075; *J. Med. Chem.* 1984, 27, 1321; *WO 97/29079*; *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5396). Například se mohou tyto sloučeniny získat z odpovídajících halogenidsloučenin a obzvláště chloridsloučenin, u kterých je namísto zbytků W-NH_2 sloučenin vzorce XV skupina W'-Hal , přičemž W' značí o jeden uhlíkový atom zkrácený zbytek W, substitucí halogenidového zbytku kyanoskupinou za získání odpovídajících nitrilových sloučenin a redukcí nitrilové skupiny nebo reakcí odpovídajících aldehydových sloučenin, u kterých je namísto zbytků W-NH_2 sloučenin vzorce XV skupina W'-CHO , přičemž W' značí o jeden uhlíkový atom zkrácený zbytek W, s nitromethanem a následující redukcí.

Aminy obecného vzorce XVI jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetizovat (viz například *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 6801; *Chem. Lett.* 1984, 1733; *J. Med. Chem.* 1998, 41, 5219; *DE-2 059 922*).

Aminy obecného vzorce XVII jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetizovat (viz například *J. Org. Chem.* 1968, 33, 1581; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1973, 46, 968; *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 1510; *J. Org. Chem.* 1961, 26, 2507; *Synth. Commun.* 1989, 19, 1787).

Aminy vzorců XV, XVI a XVII se mohou také vyrobit pomocí všeobecně známých metod, například redukcí odpovídajícího nitrilu, reakcí odpovídajícího halogenidu s ftalimidem a následující reakcí s hydrazinem nebo přesmykem acylazidů za přítomnosti vody (viz například J. March, *Advanced Organic Chemistry*, fourth Edition, Wiley, 1992, str. 1276, popřípadě zde citovaná literatura).

Karbonylové sloučeniny obecného vzorce XVIII jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetizovat (viz například *J. Med. Chem.* 1989, 32, 1277; *Chem. Ber.* 1938, 71, 355; *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1996, 123, 679).

Karbonylové sloučeniny obecného vzorce XIX jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetizovat (viz například *WO 96/11902*; *DE-2 209 128*; *Synthesis* 1995, 1135; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1985, 58, 2192).

Karbonylové sloučeniny obecného vzorce XX jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetizovat (viz například *Synthesis* 1983, 942; *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 8158).

Karbonylové sloučeniny obecného vzorce XVIII, XIX a XX je možno také vyrobit pomocí všeobecně známých způsobů, například oxidací alkoholů, redukcí chloridů kyselin nebo redukcí nitrilů (viz například J. March, *Advanced Organic Chemistry*, fourth Edition, Wiley, 1992, str. 1270, popřípadě zde citovaná literatura).

Sloučeniny obecného vzorce XII jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetizovat (viz například pro aromatické boronové kyseliny: *J. Chem. Soc. C* 1966, 566; *J. Org. Chem.*, 38, 1973, 4016; nebo pro tributylcináté sloučeniny: *Tetrahedron Lett.* 31, 1990, 1347).

Sloučeniny obecného vzorce XIII jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomoci z literatury známých způsobů syntetizovat (viz například J. Chem. Soc. Chem. Commun., 17, 1994, 1919).

5

Sloučeniny podle předloženého vynálezu, obzvláště sloučeniny obecného vzorce I, vykazují nepředpokladatelné, cenné farmakologické spektrum účinku.

10

Sloučeniny podle předloženého vynálezu, obzvláště sloučeniny obecného vzorce I, vedou k relaxaci cév, inhibici agregace trombocytů a ke snížení krevního tlaku, jakož i ke zvýšení koronárního průtoku krve. Tyto účinky jsou zprostředkovány přes přímou stimulaci rozpustné guanylát-cyklázy a intracelulárním zvýšením cGMP.

15

Tyto sloučeniny se mohou tedy použít v léčivech pro ošetření kardiovaskulárních onemocnění, jako například pro ošetření vysokého krevního tlaku a srdeční insuficience, stabilní a instabilní anginy pectoris, periferních a kardiálních cévních onemocnění, arythmií, pro ošetření tromboembolických onemocnění a ischemií, jako je infarkt myokardu, mozkové mrtvice, transitorických a ischemických ataků, poruch periferního prokrvení, potlačení restenos, jako po thrombolysních terapiích, percutání transluminální angioplastii (PTA), percutání transluminální koronární angioplastii (PTCA) a bypassu, jakož i pro ošetření arteriosklerosy, fibrotických onemocnění, jako je fibrosa jater nebo fibrosa plic, astmatických onemocnění a nemocí urogenitálního systému, jako je například hypertrofie prostaty, erektilní dysfunkce, ženské sexuální dysfunkce a inkontinence, jakož i pro ošetření glaukomu.

20

25

Sloučeniny, popsané v předloženém vynálezu, obzvláště sloučeniny obecného vzorce I, představují také účinné látky pro ošetření onemocnění v centrálním nervovém systému, která se vyznačují poruchami NO/cGMP-systému. Obzvláště jsou vhodné pro odstranění kognitivního deficitu, pro zlepšení výkonu učení a paměti a pro ošetření Alzheimerovy nemoci. Jsou vhodné také pro ošetření onemocnění centrálního nervového systému, jako jsou stavy strachu, napětí a deprese, centrálním nervovým systémem způsobených sexuálních dysfunkcí a poruch spánku, jakož i pro regulaci poruch přijímání potravy, poživatin a návykových látek.

30

Dále jsou účinné látky vhodné také pro regulaci cerebrálního prokrvení a představují tedy účinný prostředek pro ošetření migrén.

35

Také jsou vhodné pro profylaxi a ošetření následků případů mozkových infarktů (Apoplexia cerebri), jako jsou případy mrtvice, cerebrálních ischemií a lebečního mozkového trauma. Rovněž se mohou sloučeniny podle předloženého vynálezu, obzvláště sloučeniny obecného vzorce I, použít pro ošetření bolestivých stavů.

40

K tomu mají sloučeniny podle předloženého vynálezu antiinflamatorický účinek a mohou se tedy použít jako záněty potlačující prostředek.

Cévy relaxující účinek in vitro

45

Králci se narkotizují intravenózní injekcí thiopental-natria, popřípadě se usmrtí (asi 50 mg/kg) a odkrví se. Arteria saphena se vyjme a rozdělí se na 3 mm široké kroužky. Kroužky se jednotlivě montují trianglovitý, na konci otevřený pár háčků z 0,3 mm silného speciálního drátu (Remanium^R). Každý kroužek se dá jednotlivě za předpětí do 5 ml orgánové lázně s oxidem uhličitým zaplynovaným Krebs-Heseleitovým roztokem o složení (mM): NaCl: 119; KCl: 4,8; CaCl₂ x 2 H₂O: 1; MgSO₄ x 7 H₂O: 1,4; KH₂PO₄: 1,2; NaHCO₃: 25; glukosa: 10 o teplotě 37 °C. Kontrakční síla se zjišťuje pomocí Staham UC2-Zellen, zesiluje se a pomocí A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) se digitalizuje a paralelně se registruje na čárovém zapisovači. Kontrakce se indikuje přídatkem fenylephrinu.

50

55

Po několika kontrolních cyklech (obvykle 4) se při každém dalším provedení přidává zkoumaná látka ve vzrůstající dávce a dosažená kontrakce se srovnává s výškou kontrakce, dosažené při posledním provedení. Z toho se vypočte koncentrace, která je zapotřebí k tomu, aby se kontrakce, dosažená v předchozí kontrole, redukovala na 50 % (IC_{50}). Standardní aplikační objem činí 5 μ l, podíl DMSO v roztoku lázně odpovídá 0,1 %.

Výsledky jsou uvedené v následující tabulce 1.

10 Tabulka 1

Cévy relaxující účinek in vitro

Příklad	IC_{50} (nM)
8	0,4
28	2,8
30	17
32	6,5
33	0,5
37	830
56	73
70	0,2
72	29
76	29
86	0,4
87	0,5
88	0,4
98	3,4
102	0,2
103	3,9
186	0,90

15 Stimulace rekombinantní rozpustné guanylátcyklázy (sGC) in vitro

Zkoušky stimulace rekombinantní rozpustné guanylátcyklázy (SGC) a sloučenin podle předloženého vynálezu s bez nitroprussidu sodného, jakož i s a bez hem-závislého sGC-inhibitoru 1H-1,2,4-oxadiazol-(4,3a)-chinoxalin-1-onu (ODQ) se provádějí podle metody, detailně popsané v publikaci: M. Hoenicka, E. M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer a J.-P. Stasch: Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide. J. Mol. Med. 77: 14-23 (1999).

Guanylátcykláza, prostá hemu, se získá přidavkem Tweenu 20 k pufru ve vzorku (0,5 % v koncové koncentraci).

Aktivace sGC zkoušenou substancí se udává jako n-násobná stimulace bazální aktivity.

Výsledky jsou uvedené v následující tabulce 2.

Tabulka 2

Stimulace rekombinantní rozpustné guanylátcyklázy (sGC) in vitro

Př. 87 Koncentrace (μM)	Stimulace (n-násobná) hem-obsahující s GC			hemu prostá s GC	
	basální	+ SNP (0,1 μM)	+ ODQ (10 μM)	basální	+ ODQ (10 μM)
0	1	15	1	1	1
0,1	15	41	132	353	361
1,0	18	47	115	491	457
10	24	60	181	529	477

Z tabulky 2 je patrné, že se dosáhne stimulace jak hem-obsahujícího enzymu, tak také enzymu bez hemu. Dále nevykazuje kombinace z sGC-stimulátoru a nitroprussidu sodného (SNP), NO-donoru, žádný synergický efekt, to znamená, že účinek SNP není zvyšovaný, jak by to bylo přes hem-závislý mechanismus působících sGC-stimulátorů očekávatelné. Kromě toho není účinek sGC-stimulátoru podle předloženého vynálezu blokován hem-závislým inhibítorem rozpustné guanylátcyklázy ODQ. Výsledky z tabulky 2 tedy dokládají nový mechanismus účinku stimulátorů rozpustné guanylátcyklázy podle předloženého vynálezu.

Předmětem předloženého vynálezu jsou dále farmaceutické přípravky, které vedle netoxických, inertních, farmaceuticky vhodných nosných látek, obsahují sloučeniny podle předloženého vynálezu, obzvláště sloučeniny obecného vzorce I, jakož i způsob výroby těchto přípravků.

Účinné látky se mohou popřípadě vyskytovat v jedné nebo více výše uvedených nosných látek také ve formě mikrokapslí.

Terapeuticky účinné sloučeniny, obzvláště sloučeniny obecného vzorce I, by se měly ve výše uvedených farmaceutických prostředcích vyskytovat v koncentraci asi 0,1 až 99,5 % hmotnostních, výhodně asi 0,5 až 95 % hmotnostních, vztaženo na celkovou směs.

Výše uvedené farmaceutické prostředky mohou kromě sloučenin podle předloženého vynálezu, obzvláště sloučenin obecného vzorce I obsahovat také další farmaceuticky účinné látky.

Všeobecně se ukázalo jak v humánní, tak také ve veterinární medicíně jako výhodné aplikovat pro dosažení požadovaných výsledků účinnou látku nebo účinné látky podle předloženého vynálezu v celkovém množství asi 0,5 až asi 500 mg/kg tělesné hmotnosti za 24 hodin, výhodně 5 až 100 mg/kg tělesné hmotnosti, popřípadě ve formě více jednotlivých dávek. Jednotlivá dávka obsahuje účinnou látku nebo účinné látky podle předloženého vynálezu výhodně v množství asi 1 až asi 80 mg/kg tělesné hmotnosti, obzvláště 3 až 30 mg/kg tělesné hmotnosti.

Předložený vynález je v následujícím blíže objasněn pomocí nijak neomezujících příkladů provedení. Pokud není uvedeno jinak, týkají se všechny údaje o množství hmotnostních procent.

5 Příklady provedení vynálezu

V následujících příkladech provedení se používají tyto zkratky:

RT = teplota místnosti

10 EE = ethylester kyseliny octové

BABA = n-butylacetát/n-butanol/ledová kyselina octová/fosfátový pufr pH 6 (50:9:25:15, org. fáze)

Pohyblivé fáze pro chromatografii na tenké vrstvě:

15

T1 E1 : toluen – ethylacetát (1 : 1)

T1 EtOH1 : toluen – ethylalkohol (1 : 1)

C1 E1 : cyklohexan – ethylacetát (1 : 1)

C1 E2 : cyklohexan – ethylacetát (1 : 2).

20

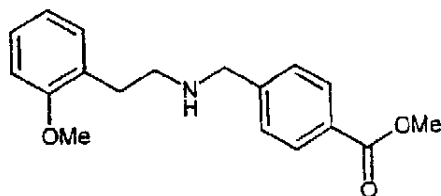
Výchozí sloučeniny

Příklady I – IV) sloučeniny vzorce VIII:

25

I.1.

Methyl-4-[(2-methoxyfenethyl)amino]methyl}benzoát



30 Roztok 9,23 g (56,16 mmol) 2-methoxyfenethylaminu a 9,219 g (56,16 mmol) methylesteru kyseliny 4-formylbenzoové ve 35 ml ethanolu se zahřívá po dobu 2 hodin k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se potom za sníženého tlaku oddestiluje, přičemž se získá 17,5 g iminu, který se bez dalšího čištění nechá dále reagovat.

35 17,5 g (58,85 mmol) iminu se rozpustí ve 200 ml methylalkoholu a po částech se smísí se 4,45 g (117,7 mmol) natriumborhydridu. Po dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs roztřepe s vodou, extrahuje se ethylesterem kyseliny octové, organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu se získá produkt ve formě olejovité kapaliny.

40

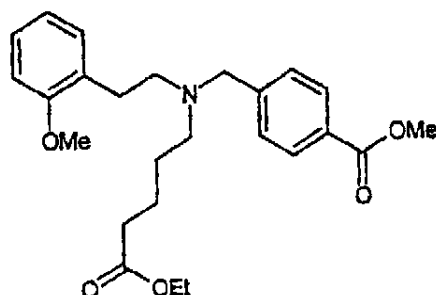
Výtěžek: 16,04 g (91 % teorie)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,70 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,90 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,90 (s, 2H).

45

1.2.

Methyl-4-[[[(5-ethoxy-5-oxopentyl)-(2-methoxyfenethyl)amino]methyl]benzoát



- 5 15,0 g (50,0 mmol) methyl-4-[[[(2-methoxyfenethyl)amino]-methyl]benzoátu z příkladu I.1, 11,52 g (55,0 mmol) ethylesteru kyseliny 5-bromvalerové a 6,37 g (106,0 mmol) uhličitanu sodného se rozpustí ve 30 ml acetonitrilu a zahřívá se k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. Po ochlazení se rozpouštědlo ve vakuu z větší části oddestiluje a získaný zbytek se smísí s vodou. Extrahuje se několikrát ethylesterem kyseliny octové, organická fáze se promyje
- 10 nasyceným roztokem kyseliny octové a po vysušení pomocí bezvodého síranu hořečnatého se rozpouštědlo ve vakuu odpaří. Surový produkt se čistí pomocí mžikové chromatografie na silikagelu (0,04 až 0,063 nm) za použití směsi cyklohexan/ethylacetát 4 : 1 jako pohyblivé fáze.

Výtěžek: 17,77 g (80,4 % teorie)

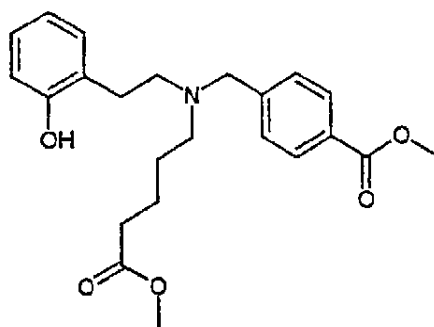
15

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,13 (t, 3H), 1,45 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,05 (q, 2H), 6,8 – 6,9 (m, 2H), 7,0 – 7,2 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,86 (d, 2H).

20

I.

Methyl-4-[[[(2-hydroxyfenethyl)-(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl]benzoát



- 25 Roztok 3,00 g (7,02 mmol) methyl-4-[[[(5-ethoxy-5-oxopentyl)-(2-methoxyfenethyl)amino]-methyl]benzoátu z příkladu I.2 v 60 ml methylenchloridu se ochladí na teplotu 0 °C a přikape se 23,16 ml (23,16 mmol) 1 N roztoku bromidu boritého v methylenchloridu, načež se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C. Po přidavku 30 ml vysušeného methylalkoholu se vsázka zahřeje po dobu 1 hodiny na teplotu 60 °C. Po ochlazení se rozpouštědlo ve vakuu odstraní, získaný zbytek se vyjme do směsi 57 ml ethylacetátu a 3 ml methylalkoholu a zalkalizuje se
- 30 desetiprocentním roztokem uhličitanu sodného. Vodná fáze se několikrát extrahuje směsí ethylacetátu, a methylalkoholu 9 : 1 a spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení pomocí bezvodého síranu hořečnatého a oddestilování rozpouštědla ve vakuu se surový produkt čistí pomocí mžikové chromatografie na silikagelu (0,04 až 0,063) za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu 2 : 1 jako pohyblivé fáze.

35

Výtěžek: 1,89 g (64,2 % teorie)

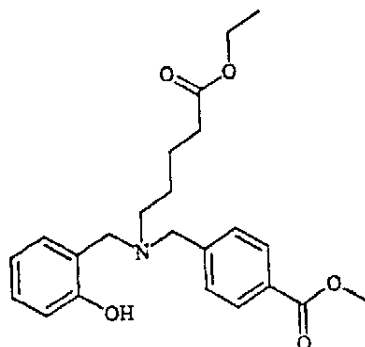
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,46$ (m, 4H), 2,23 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,70 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 9,50 (s, 1H).

5

Stejným způsobem se získá:

II.

10 Methyl-4-[[5-ethoxy-5-oxopentyl)-(2-hydroxybenzyl)amino]methyl]benzoát



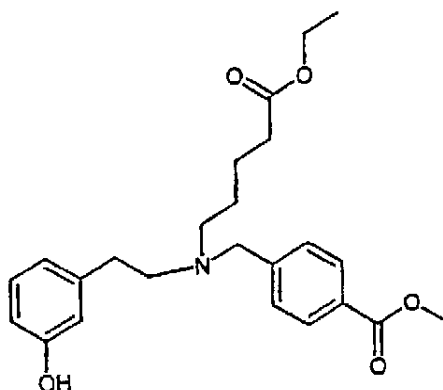
Tato sloučenina se může získat tak, že se vychází z 2-methoxybenzylaminu namísto 2-methoxyfenethylaminu analogicky jako je uvedeno v příkladě I.

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,15$ (t, 3H), 1,50 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 3,65 (s, 4H), 3,85 (s, 3H), 4,01 (q, 2H), 6,75 (t, 2H), 7,0 – 7,2 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 10,0 (br.s, 1H).

III.

20

Methyl-4-[[5-ethoxy-5-oxopentyl)-(3-hydroxyfenethyl)amino]methyl]benzoát



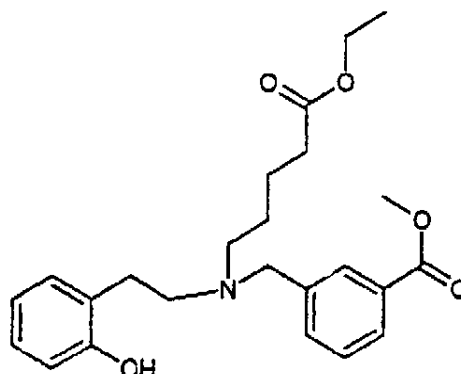
Tato sloučenina se může získat tak, že se vychází z 3-methoxyfenethylaminu namísto 2-methoxyfenethylaminu analogicky jako je uvedeno v příkladě I.

25

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,46$ (m, 4H), 2,23 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,70 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 9,50 (s, 1H).

IV.

Methyl-3-[[[(5-ethoxy-5-oxopentyl)-(2-hydroxyfenethyl)amino]methyl]benzoát



5 Tato sloučenina se může získat tak, že se vychází z methylesteru kyseliny 3-formylbenzoové namísto methylesteru kyseliny 4-formylbenzoové analogicky jako je uvedeno v příkladě I.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,48 (m, 4H), 2,21 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,70 (m, 2H), 7,0 – 7,7 (d, 8H), 9,50 (s, 1H).

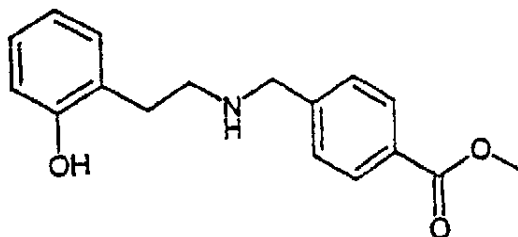
10

Příklad V – VIII) sloučeniny vzorce II:

V.1.

15

Methyl-4-[[[(2-hydroxyfenethyl)amino]methyl]benzoát



20 K 16,03 g (53,561 mmol) methyl-4-[[[(2-methoxyfenethyl)amino]methyl]benzoátu z příkladu I.1 ve 100 ml methylenchloridu se při teplotě 0 °C přikape 176,8 ml (176,8 mmol) 1 N roztoku bromidu boritého v methylenchloridu. Po jednohodinovém míchání při teplotě 0 °C se přidá 150 ml methylalkoholu a roztok se zahřívá po dobu 4 hodin k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se potom za sníženého tlaku oddestiluje a získaný zbytek se vyjme do směsi 190 ml ethylesteru kyseliny octové a 10 ml methylalkoholu. Směs se zalkalizuje pomocí 10 roztoku uhličitanu sodného a extrahuje se směsí ethylacetátu a methylalkoholu 9 : 1. Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu (0,04 až 0,063 nm) za použití směsi methylenchloridu a methylalkoholu 100 : 2 jako pohyblivé fáze.

25

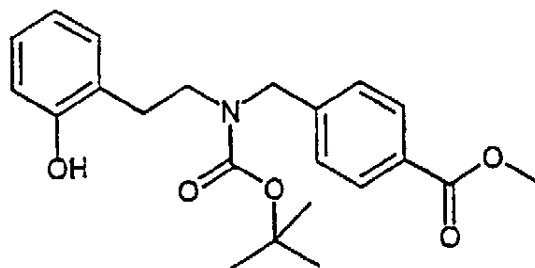
Výtěžek: 6,80 g (42,9 % teorie)

30

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,73 (s, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,7 (m, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,92 (d, 2H).

V.2.

Methyl-4-[[[(terc.-butoxykarbonyl)-(2-hydroxyfenethyl)amino]methyl]benzoát



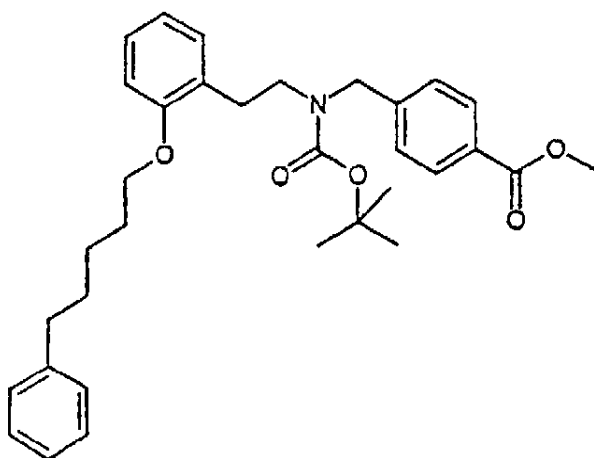
5 6,80 g (23,82 mmol) methyl-4-[[[(2-methoxyfenethyl)amino]methyl]benzoátu z příkladu V.1 se předloží do 25 ml methylenchloridu a přikape se roztok 5,46 g (25,02 mmol) terc.-butylesteru kyseliny pyrouhličité ve 25 ml methylenchloridu. Po 18 hodinovém míchání při teplotě 22 °C se rozpouštědlo ve vakuu oddestiluje.

10 Výtěžek: 9,56 g (99 %)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (s, 9H), 2,70 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 6,6 – 6,8 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,92 (d, 2H).

V.3.

Methyl-4-[[[(terc.-butoxykarbonyl)-{2-[(5-fenylpentyl)oxy]fenethyl}amino]methyl]benzoát



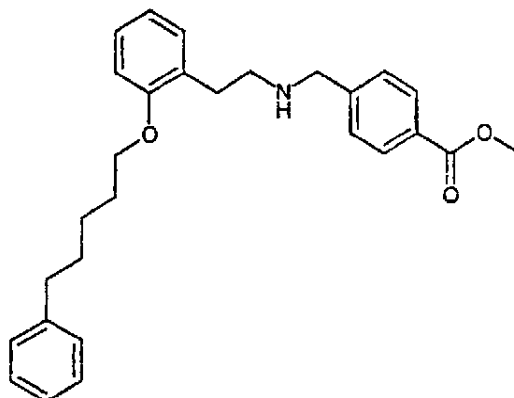
1,78 g (4,63 mmol) methyl-4-[[[(terc.-butoxykarbonyl)-(2-hydroxyfenethyl)amino]methyl]-
 20 benzoátu z příkladu V.2, 1,05 g (4,63 mmol) 5-fenyl-1-brompentanu a 0,77 g (5,55 mmol) uhlí-
 čitanu draselného se v 15 ml acetonitrilu zahřívá po dobu 18 hodin k varu pod zpětným chladi-
 čem. Reakční směs se potom vlije do vody, extrahuje se ethylacetátem, extrakt se vysuší pomocí
 bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se ve vakuu odpaří. Získá se takto pevná látka, která se
 bez čištění nechá dále reagovat.

25 Výtěžek: 2,42 g (88,8 % teorie)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (s, 9H), 1,55 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 2,70 (m, 2H),
 3,36 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,8 – 6,9 (m, 2H), 7,1 – 7,3 (m, 9H), 7,94
 30 (d, 2H).

V.

Methyl-4-[(2-[(5-fenylpentyl)oxy]fenethyl)amino)methyl]benzoát



- 5 2,42 g (4,54 mmol) methyl-4-[(terc-butoxykarbonyl)-(2-[(5-fenylpentyl)oxy]fenethyl)-amino)methyl]benzoátu z příkladu V.3 se vnese do směsi 4 ml kyseliny trifluoroctové a 12 ml methylenchloridu a míchá se po dobu 18 hodin při teplotě 22 °C. Rozpouštědlo se potom na rotační odparce úplně oddestiluje, získaný zbytek se vyjme do vody a produkt se několikrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se dvakrát promyjí 2 N hydroxidem sodným, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve vakuu se zahustí.

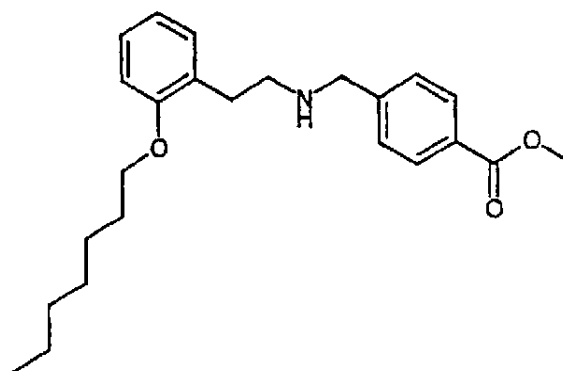
Výtěžek: 8,25 g (77 %)

- 15 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,40 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 6,8 – 6,9 (m, 2H), 7,1 – 7,3 (m, 7H), 7,45 (d, 2H), 7,90 (d, 2H).

Stejným způsobem se získá:

- 20 VI.

Methyl-4-([2-(heptyloxy)fenethyl]amino)methyl]benzoát

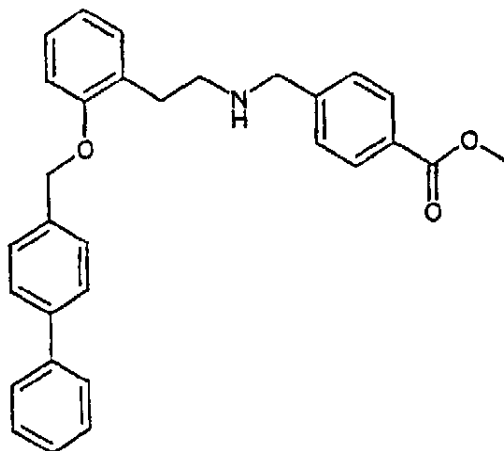


- 25 Tato sloučenina se může získat, když se vychází z heptylbromidu namísto 5-fenyl-1-brompentanu, analogicky jako je uvedeno v příkladu V.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,85 (t, 3H), 1,2 – 1,4 (m, 8H), 1,65 (m, 2H), 2,70 (s, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,91 (t, 2H), 6,7 – 6,9 (m, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,90 (d, 2H).

VII.

Methyl-4-({[2-([1,1'-bifeny]-4-ylmethoxy)fenethyl]amino}methyl)benzoát



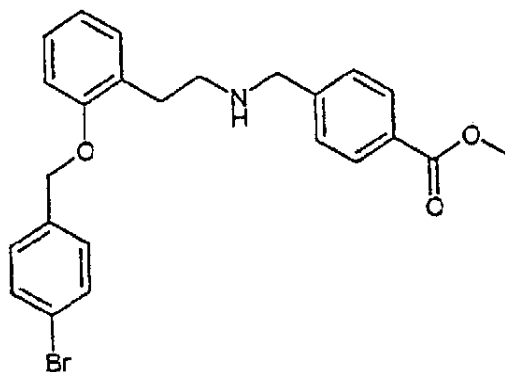
- 5 Tato sloučenina se může získat, když se vychází z 4-fenylbenzylbromidu namísto 5-fenyl-1-brompentanu, analogicky jako je uvedeno v příkladu V.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,75$ (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,7 – 7,6 (m, 15H), 7,85 (d, 2H),

10

VIII.

Methyl-4-({[2-([4-brombenzyl]oxy)fenethyl]amino}methyl)benzoát



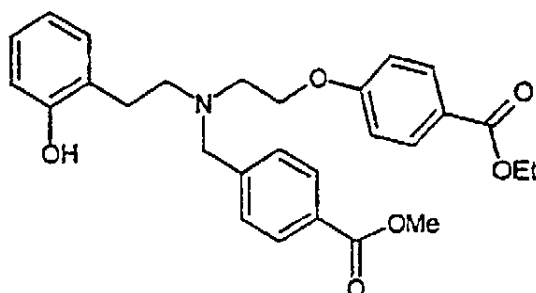
- 15 Tato sloučenina se může získat, když se vychází z 4-benzylbenzylbromidu namísto 5-fenyl-1-brompentanu, analogicky jako je uvedeno v příkladu V.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,75$ (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,7 – 7,6 (m, 10H), 7,85 (d, 2H).

20

IX:

Methyl-4-[[{2-[4-(ethoxykarbonyl)fenoxy]ethyl}-(2-hydroxyfenethyl)amino]methyl]benzoát



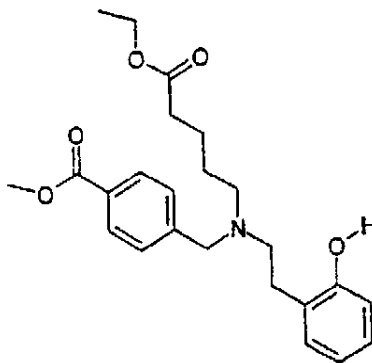
- 5 250 mg (0,88 mmol) methyl-4-[[{2-(2-hydroxyfenethyl)amino]methyl}benzoátu z příkladu V.I.,
311 mg (1,14 mmol) ethylesteru kyseliny 4-(2-bromethoxy)benzoové (Eastman Koda CO,
US-279082) a 250 mg (2,37 mmol) uhličitanu sodného se rozpustí ve 3 ml acetonitrilu a zahřívá
se po dobu 18 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se rozpouštědlo ve vakuu
10 oddestiluje a získaný zbytek se čistí na silikagelu (0,04 až 0,063 nm) za použití směsi cyklo-
hexanu a ethylacetátu 9 : 1 jako pohyblivé fáze.

Výtěžek: 274 mg (65,5 % teorie)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,13 (t, 3H), 2,80 – 3,05 (m, 6H), 3,80 – 4,35 (m, 9H),
6,70 – 8,00 (m, 12 H), 11,40 (bs, 1H).

X:

Methyl-4-((5-ethoxy-5-oxopentyl)-[2-(2-hydroxyfenyl)ethyl]amino)methyl]benzoát



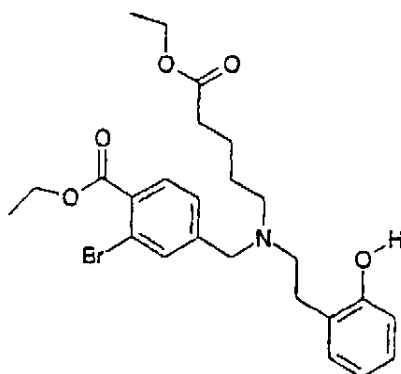
20

Tato sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě IX s tím, že se použije ethylester
kyseliny bromvalerové namísto ethylesteru kyseliny 4-(2-bromethoxy)benzoové jako alkylační
čidlo.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,20 (t, 3H), 1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,80
(m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,10
(m, 1H), 7,40 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 12,1 (bs, 1H)

XI:

Methyl-2-brom-4-((5-ethoxy-5-oxopentyl)-[2-(2-hydroxyfenyl)ethyl]amino)methyl)benzoát



5 Tato sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě IX s tím, že se použije ethylester
 kyseliny bromvalerové namísto ethylesteru kyseliny 4-(2-brommethoxy)benzoové jako alkylační
 činidlo a nechá se reagovat s methyl-2-brom-4-[[2-(2-hydroxyfenyl)ethyl]amino)methyl)benzoá-
 tem (získaným z (2-methoxyfenethylaminu a ethylesteru kyseliny 3-brom-4-formylbenzoové
 10 analogicky jako v příkladě V.1 [ethylester kyseliny 3-brom-4-formylbenzoové je vyrobitelný
 z diethylesteru kyseliny 2-bromtereftalové redukcí jedním ekvivalentem lithialuminium-
 chloridu a oxidací získaného alkoholu oxidem manganičitým]).

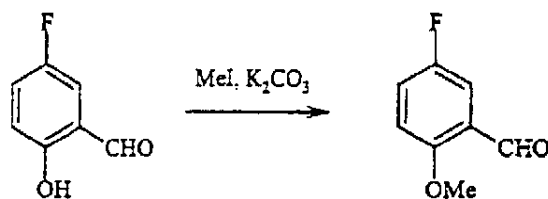
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,20 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50
 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 4,40 (q, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,10
 15 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 11,70 (bs, 1H).

XII:

20 Methyl-4-((5-methoxy-5-oxopentyl)-[2-(5-fluor-2-hydroxyfenyl)ethyl]amino)methyl)-
 benzoát

XII.1.

5-fluor-2-methoxybenzaldehyd



25 20,0 g (0,143 mol) 5-fluor-2-hydroxybenzaldehydu se rozpustí ve 250 ml acetonitrilu, přidá se
 81,04 g (0,57 mol) jodmethanu a 39,5 mol) uhličitanu draselného a suspenze se zahřívá po dobu
 3 hodin k varu pod zpětným chladičem. Suspenze se potom přefiltruje, matečný roztok se zředí
 ethylesterem kyseliny octové, dvakrát se promyje vodou, vysuší se pomocí bezvodého síranu
 30 hořečnatého, přefiltruje se a rozpouštědlo se ve vakuu odpaří.

Výtěžek: 20,0 g (90,9 % teorie)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3,90 (s, 3H), 6,90 (dd, J = 10 Hz, J = 5 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H),
 35 7,50 (dd, J = 10 Hz, J = 4 Hz, 1H), 10,40 (d, J = 4 Hz, 1H).

XII.2.

(5-fluor-2-methoxyfenyl)methanol



5 20,0 g (0,13 mol) 5-fluor-2-methoxybenzaldehydu se rozpustí ve 205 ml methanolu a pod argonovou atmosférou se po malých částech přidá 2,45 g (54,9 mol) natriumborhydridu. Roztok se míchá po dobu 4 hodin při teplotě místnosti, potom se zahustí, získaný zbytek se vyjme do vody a míchá se po dobu 30 minut. Vodná fáze se extrahuje ethylesterem kyseliny octové, extrakt se vysuší pomocí bezvodého siranu hořečnatého, přefiltruje se a ve vakuu se odpaří.

10

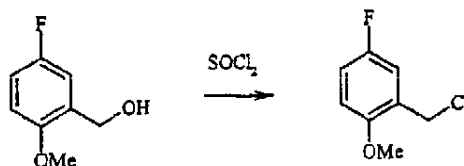
Výtěžek: 19,0 g (93,8 % teorie)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,80 (s, 3H), 4,60 (d, J = 7 Hz, 2H), 6,80 (dd, J = 14 Hz, J = 6 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 6 Hz, J = 4 Hz, 1H)

15

XII.3.

2-(chlormethyl)-4-fluor-1-methoxybenzen



20 19,0 g (0,12 mol) (5-fluor-2-methoxyfenyl)methanolu se rozpustí ve 105 ml dichlormethanu, přidá se kapka dimethylformamidu a potom se pomalu přidá 26,6 ml (0,37 mol) thionylchloridu. Roztok se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti a potom se ve vakuu odpaří. Získaný zbytek se vyjme do ethylesteru kyseliny octové, za chlazení se smísí s vodou, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se pomocí bezvodého siranu hořečnatého

25

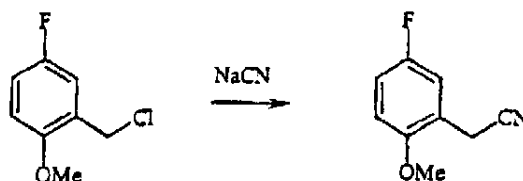
Výtěžek: 18,0 g (84,5 % teorie)

30 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3,85 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 6,80 (dd, J = 14 Hz, J = 6 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 6 Hz, J = 4 Hz, 1H)

30

XII.4.

(5-fluor-2-methoxyfenyl)acetonitril



35

18,0 g (0,103 mol) 2-(chlormethyl)-4-fluor-1-methoxybenzenu se rozpustí ve směsi dimethylformamidu a vody (5 : 1) a přidá se 30,3 g (0,62 mol) kyanidu sodného a malé množství jodidu draselného. Roztok se míchá přes noc při teplotě 120 °C, potom se ochladí na teplotu místnosti,

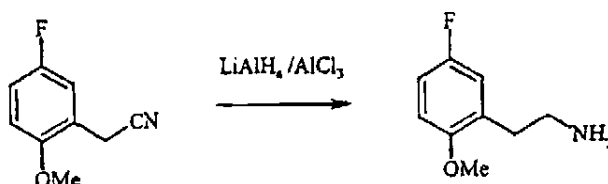
přidá se voda, roztok se extrahuje ethylesterem kyseliny octové, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého, přefiltruje se a ve vakuu se odpaří. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (7 : 3).

5 Výtěžek: 14,5 g (85,2 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,70$ (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,80 (dd, $J = 14$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,10 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H).

10 XII.5.

2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)ethylamin



15 17,6 g (132 mmol) chloridu hlinitého se pod argonovou atmosférou rozpustí v tetrahydrofuranu, ochladí se na teplotu 0°C a pomalu se přikape 87 ml roztoku lithialuminiumhydridu (1 M v THF), načež se pomalu přidá roztok 14,5 g (87,8 mmol) (5-fluor-2-methoxyfenyl)acetonitrilu ve 100 ml. Reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, načež se při teplotě 0°C přidá směs ledu a vody, zalkalizuje se roztokem hydroxidu sodného, extrahuje se ethylesterem kyseliny octové, vysuší se a na rotační odparce se zahustí.

20

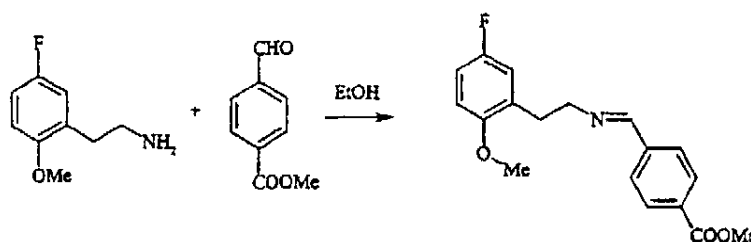
Výtěžek: 10,2 g (68,7 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,30$ (bs, 2H), 2,70 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,90 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,70 – 6,90 (m, 3H).

25

XII.6.

Methylester kyseliny 4-({2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)ethyl}imino)methylbenzoové



30 9,00 g (53 mmol) 2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)ethylaminu a 8,73 g (53 mmol) methylesteru kyseliny 4-formylbenzoové se rozpustí ve 450 ml ethanolu, zahřívá se po dobu 2 hodin k varu pod zpětným chladičem a potom se rozpouštědlo ve vakuu odpaří.

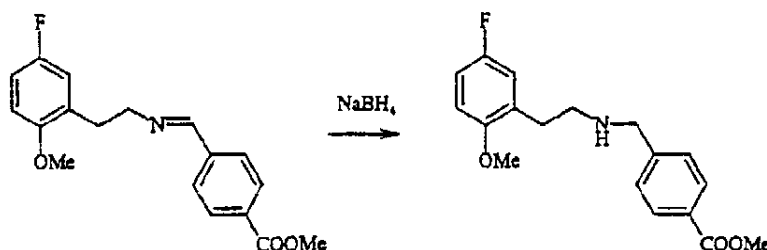
Výtěžek: 17,0 g (100 % teorie)

35

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,00$ (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,70 – 6,90 (m, 3H), 7,75 (d, 2H), 8,10 (d, 2H), 8,20 (s, 1H).

XII.7.

Methylester kyseliny 4-({[2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)ethyl]amino}methyl)benzoové



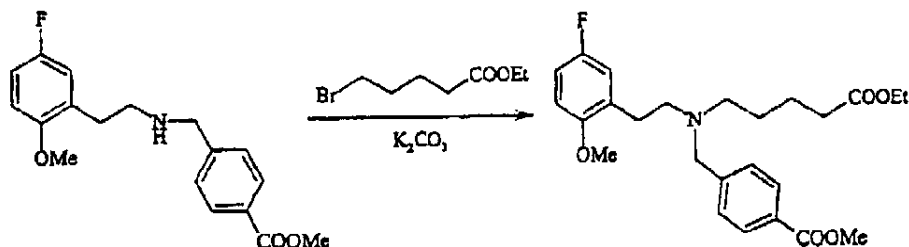
5 5,30 g (16,8 mmol) methylesteru kyseliny 4-({[2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)ethyl]imino}-
methyl)benzoové se rozpustí ve 48,4 methanolu a přidá se 1,27 g (33,6 mmol) natriumbor-
hydridu. Roztok se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti a potom se přidá voda a extrahuje
se ethylesterem kyseliny octové. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého,
10 přefiltruje se a ve vakuu se zahustí. Získaný zbytek se vyjme do ethylesteru kyseliny octové
a extrahuje se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Vodná fáze se zaalkalizuje, extrahuje se
ethylesterem kyseliny octové, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého, přefiltruje se a ve
vakuu se zahustí.

Výtěžek: 4,79 g (89,8 % teorie)

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,00$ (bs, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,10 (bs, 2H), 6,70
(m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 10,20 (bs, 1H).

XII.8.

20 Methylester kyseliny 4-({(5-ethoxy-5-oxopentyl)-[2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)ethyl]amino}-
methyl)benzoové



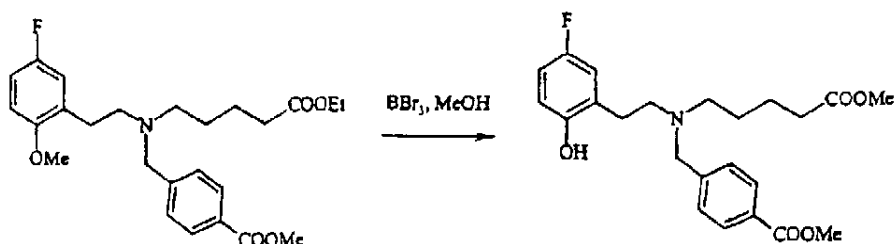
25 4,70 g (14,8 mmol) methylesteru kyseliny 4-({[2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)ethyl]imino}-
methyl)benzoové se pod argonovou atmosférou rozpustí ve 25 ml acetonitrilu, přidá se 3,25 g
(15,6 mmol) ethylesteru kyseliny bromvalerové, 7,24 g (22,2 mmol) uhličitanu cesného a malé
množství jodidu draselného a získaná suspence se zahřívá přes noc k varu pod zpětným chladi-
čem. Pevná látka se odfiltruje, roztok se zahustí a získaný zbytek se chromatografuje na silikage-
lu za použití směsi cyklohexynu a ethylacetátu (4 : 1).

30 Výtěžek: 3,8 g (57,6 % teorie) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1,20$ (t, 3H), 1,50 (m, 4H), 2,30 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,60 – 2,80 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,70
(s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,90 (d, 2H).

XII.

Methylester kyseliny 4-((5-methoxy-5-oxopentyl)-[2-(5-fluor-2-hydroxyfenyl)ethyl]amino)-methyl)benzoové



5

2,6 g (5,84 mmol) methylesteru kyseliny 4-((5-ethoxy-5-oxopentyl)-[2-(5-fluor-2-methoxy-fenyl)ethyl]amino)methyl)benzoové se rozpustí v 50 ml dichlormethanu, ochladí se na teplotu 0 °C a přikape se 19,3 ml (19,3 mmol) 1 N roztoku bromidu boritého v dichlormethanu. Získaný roztok se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C, pomalu se při této teplotě přikape 50 ml methylalkoholu a reakční směs se přes noc zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Směs se potom ochladí a rozpouštědlo se ve vakuu odpaří. Získaný zbytek se vyjme do ethylesteru kyseliny octové, promyje se uhlíčanem sodným, vodná fáze se třikrát extrahuje ethylesterem kyseliny octové. Organické fáze se spojí, promyjí se nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého, přefiltrují a zahustí. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (5 : 1) až ethylacetát : methylalkohol (9 : 1).

10

15

Výtěžek: 840 mg (34,5 % teorie)

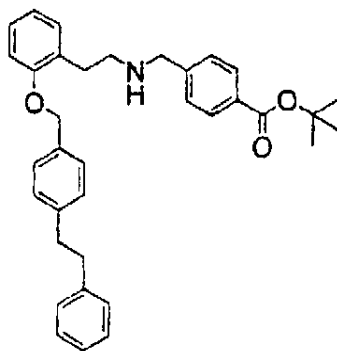
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,60 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,65 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 11,90 (bs, 1H).

20

XIII:

25

Terc-butyl-4-({[2-(2-{[4-(2-fenylethyl)benzyl]oxy}fenyl)ethyl]amino}methyl)benzoát



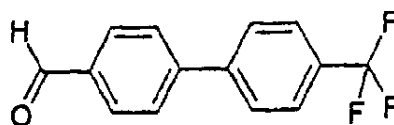
Tato sloučenina se vyrobí analogicky jako v příkladě I.1 z 2-(2-{[4-(2-fenylethyl)benzyl]oxy}-fenyl)ethylaminu a terc-butylesteru kyseliny 4-formylbenzoové.

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1,50 (s, 9H), 2,60 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,10 - 7,40 (m, 13H), 7,80 (d, 2H)

XIV:

4'-(trifluormethyl)-1,1'-bifenyl-4-karbaldehyd



5 1 g (4,45 mmol) 1-brom-4-(trifluormethyl)benzenu a 0,73 g (4,9 mmol) kyseliny 4-formylbenzoové se dá do 30 ml dimethoxyethanu a smísí se s 15 ml 1 M roztoku uhličitanu sodného. Po přidavku 110 mg tetrakis(trifenylfosfin)palladia(II) se reakční směs zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin, načež se ochladí, přidá se dichlormethan a voda, přefiltruje se

10

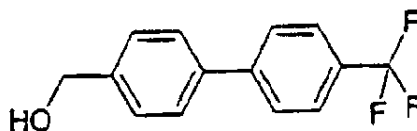
Výtěžek: 87 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,70 (m, 6 Hz), 8,00 (d, 2H), 10,0 (s, 1H).

15

XV:

[4'-(trifluormethyl)-1,1'-bifenyl-4-yl]methanol



20 970 mg (3,88 mmol) aldehydu XIV se rozpustí v methylalkoholu, přidá se 150 mg (3,88 mmol) hydridu sodného, míchá se po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, zahustí se a přidá se voda. Reakční směs se potom míchá po dobu 30 minut a pevná látka se oddělí.

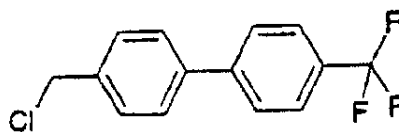
Výtěžek: 90 %

25

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,75 (t, 1H), 4,80 (d, 2H), 7,40 – 7,90 (m, 8H).

XVI:

4-(chlormethyl)-4'-(trifluormethyl)-1,1'-bifenyl



30

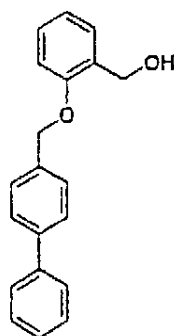
883 mg (3,49 mmol) alkoholu XV se rozpustí v dichlormethanu, přidá se 2,5 ml (35 mmol) POCl₃ a roztok se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Potom se reakční směs promyje vodou, vysuší a zahustí.

35

Výtěžek: 85 %

XVIIa:

[2-(1,1'-bifeny-4-ylmethoxy)fenyl]methanol



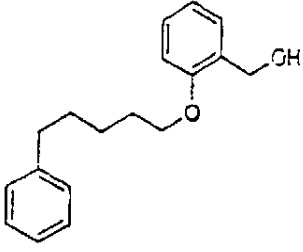
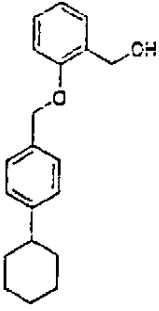
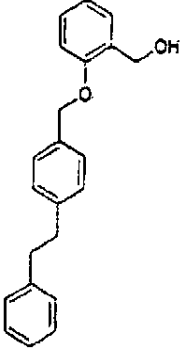
- 5 Směs 2,92 g (23,49 mmol) 2-hydroxybenzylalkoholu, 5,00 g (24,67 mmol) 4-fenylbenzylchloridu a 3,41 g (24,67 mmol) uhličitanu draselného v 60 ml acetonu se zahřívá přes noc k varu pod zpětným chladičem. Vytvořená sraženina se odfiltruje. Získaný zbytek se vyjme do 1 N hydroxidu sodného a extrahuje se ethylesterem kyseliny octové. Organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se odstraní. Získaný produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (10 : 1).

Výtěžek: 4,27 g (62,7 %)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,26 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,88 – 7,02 (m, 2H), 7,18 – 7,66 (m, 11H)

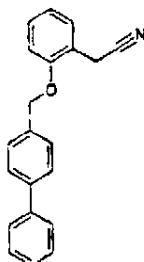
Analogicky se vyrobí následující sloučeniny, přičemž se vychází:

- v příkladě XVIIb z 5-brompentylbenzenu,
 20 v příkladě XVIIc ze 4-cyklohexylbenzylchloridu a
 v příkladě XVIId ze 4-fenylethylbenzylchloridu.

Příklad	Struktura	výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
XVIIb		86,4	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,43 - 1,58 (m, 2H), 1,62 - 1,77 (m, 2H), 1,77 - 1,93 (m, 2H), 2,28 (bs, 1H), 2,64
			(t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,80 - 6,97 (m, 2H), 7,10 - 7,34 (m, 7H).
XVIIc		90,2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,14 - 2,59 (m, 12H), 4,71 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,80 - 7,39 (m, 8H).
XVIIId		56,2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,30 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,93 (s, 4H), 4,72 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,91 - 6,99 (m, 2H), 7,14 - 7,35 (m, 11H).

XVIIIa:

[2-(1,1'-bifenylo-4-ylmethoxy)fenyl]acetonitril



- 5 K roztoku 6,49 ml (88,99 mmol) thionylchloridu ve 150 ml benzenu se přikape roztok 15,20 g (52,35 mmol) sloučeniny z příkladu XVIIa ve 300 ml benzenu a tento roztok se zahřívá po dobu 2 hodin k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se potom odstraní a získaný zbytek se vyjme do 350 ml dimethylformamidu. Potom se přidá 25,65 g (523,48 mmol) kyanidu sodného a reakční směs se zahřívá po dobu 16 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení směsi
10 na teplotu místnosti se tato směs s vodou a vytvořená sraženina se odsaje.

Výtěžek: 13,6 g (81,5 %)

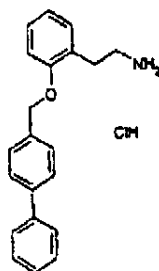
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,74$ (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,93 – 7,03 (m, 2H), 7,21 – 7,67 (m, 11H).

Analogicky se vyrobí následující sloučeniny:

Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: $^1\text{H-NMR}$ (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
XVIIIb (z XVIIc)		47,1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,17 - 1,95$ (m, 10H), 2,43 – 2,60 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,89 – 7,02 (m, 2H), 7,18 – 7,41 (m, 6H).
XVIIIc (z XVIId)		75,0	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,93$ (s, 4H), 3,71 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,89 – 7,03 (m, 2H), 7,12 – 7,43 (m, 11H).

XIXa:

Hydrochlorid 2-[2-(1,1'-bifeny-4-ylmethoxy)fenyl]ethanaminu



5 K roztoku 52,93 ml (52,93 mmol) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M v THF) se přikape roztok 7,90 g (26,39 mmol) sloučeniny z příkladu XVIIIa v 8 ml tetrahydrofuranu a získaný roztok se zahřívá po dobu 2 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se roztok ochladí na teplotu místnosti, velmi opatrně se přidá 150 ml 6 M kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se míchá po dobu 16 hodin při

10

Výtěžek: 6,72 g (74,9 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,89 - 3,01$ (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 6,85 - 7,78 (m, 13H), 7,99 (bs, 3H).

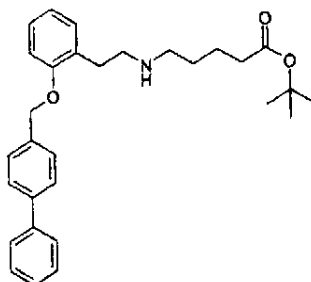
15

Analogicky se vyrobí následující sloučeniny:

Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: $^1\text{H-NMR}$ (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
XIXb (z XVIIIb)		70,3	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,09 - 1,46$ (m, 6H), 1,57 - 1,85 (m, 5H), 2,75 - 2,95 (m, 2H), 2,96 - 3,05 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,77 - 7,44 (m, 8H), 7,77 (bs, 3H).
XIXc (z XVIIIc)		83,1	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,69 - 3,06$ (m, 8H), 5,10 (s, 2H), 6,83 - 7,42 (m, 13H), 7,95 (bs, 3H).

XXa:

Terc.-butyl-5-((2-[2-(1,1'-bifenyl-4-ylmethoxy)fenyl]ethyl)amino)pentanoát



- 5 K roztoku 3,00 g (8,83 mmol) sloučeniny z příkladu XVIIIa v 50 ml dimethylformamidu se přidá 13,40 g (132,40 mmol) triethylaminu a 1,05 g (4,41 mmol) terc.-butylesteru kyseliny bromvalerové a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin a reakce se kontroluje pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Roztok se potom smísí s vodou a extrahuje se směsí ethylacetátu a cyklohexanu (1 : 1). Organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se odstraní. Získaný produkt se čistí pomocí chromatografie na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu (20 : 1).

Výtěžek: 0,85 g (41,9 %)

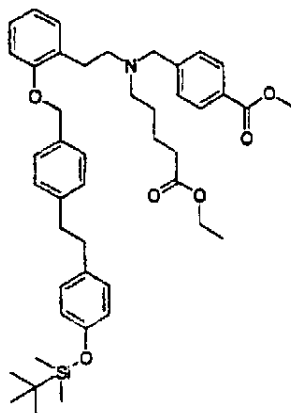
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,31 - 1,54$ (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 2,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,56 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,70 - 2,91 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 6,82 - 7,75 (m, 13H).

Analogicky se vyrobí následující sloučeniny:

Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: $^1\text{H-NMR}$ (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/zetavní doba [min])
XXb (z XIXb)		68,5	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,16 - 1,95$ (m, 21H), 2,19 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,43 - 2,66 (m, 4H), 2,76 - 3,00 (m, 6H), 5,03 (s, 2H), 6,82 - 7,42 (m, 8H).
XXc (z XIXc)		90,4	LC/MS: 4,04 min [488 (M+H)].

XXI:

Methylester kyseliny 4-{{2-[2-{{4-{{4-{{(terc-butyl(dimethyl)silyl)oxy}fenyl)ethyl}benzyl}-oxy)fenyl]ethyl}}-(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoové



5

V 6 ml acetonitrilu se rozpustí 166 mg (0,403 mmol) methylesteru kyseliny 4-{{(5-ethoxy-5-oxopentyl)-[2-(2-hydroxyfenyl)ethyl]amino}methyl}benzoové a 160 mg (0,443 mmol) t-butyl-
 (4-{{2-[4-(chlormethyl)fenyl]ethyl}fenoxy}dimethylsilanu (vyrobeného ze 4-{{[t-butyl(di-
 10 Wittigovou reakcí, následující hydrogenací dvojně vazby, redukcí lithiualuminiumhydridem
 a chlorací analogicky jako v příkladě XVI). K této směsi se přidá 263 mg (0,81 mmol) uhlíčitanu
 cesného a malé množství jodidu draselného a reakční směs se zahřívá přes noc k varu pod zpět-
 ným chladičem. Suspense se potom přefiltruje a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu
 za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu 5 : 1.

15

Výtěžek: 27 mg (9,1 % teorie)

LC/MS: 738 (M+1), $R_t = 3,76$

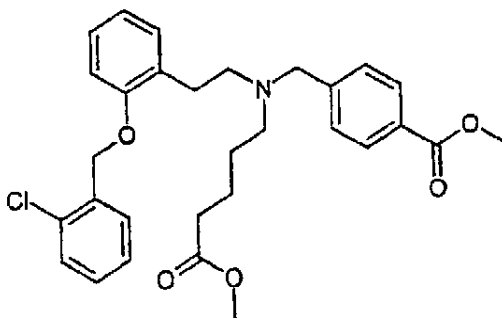
20 Podmínky: Sloupec: Symmetry C18 2,1*150 mm; eluent: acetonitril + 0,6 g 30% HCl/11 H₂O;
 gradient: 10 % acetonitril až 90 % acetonitril; tok: 0,6 ml/min; detektor: UV 210 nm.

Příklady syntézy

25

Příklad 1

30 Methyl-4-{{2-{{2-{{(2-chlorbenzyl)oxy}fenethyl}}-(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}-
 benzoát (přes způsob D)



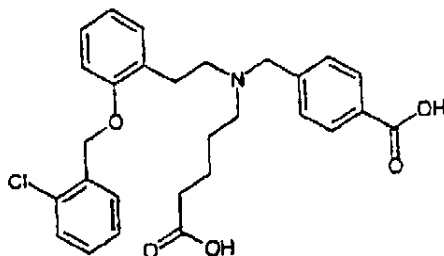
193,2 mg (0,484 mmol) methyl-4-[[[(2-hydroxyfenethyl)amino]methyl]benzoátu z příkladu 1, 77,9 mg (0,484 mmol) 2-chlorbenzylchloridu a 80,2 mg (0,580 mmol) uhličitanu draselného se zahřívá po dobu 18 hodin ve 2,0 ml acetonitrilu k varu pod zpětným chladičem, načež se vsázka roztřepe s vodou a extrahuje se ethylesterem kyseliny octové. Po vysušení pomocí bezvodého síranu hořečnatého a oddestilováním rozpouštědla ve vakuu se surový produkt čistí pomocí mžikové chromatografie na silikagelu (0,04 až 0,063 nm) za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (2 : 1) jako pohyblivé fáze.

Výtěžek: 245,2 mg (83,5 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,40$ (m, 4H), 2,15 (t, 2H), 2,40 (dd, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 6,9 – 7,5 (m, 10H), 7,82 (d, 2H).

Příklad 2

Kyselina 4-[[[(4-*karboxy*butyl)-{2-[(2-chlorbenzyl)oxy]fenethyl}amino)methyl]benzoová (přes způsob E)



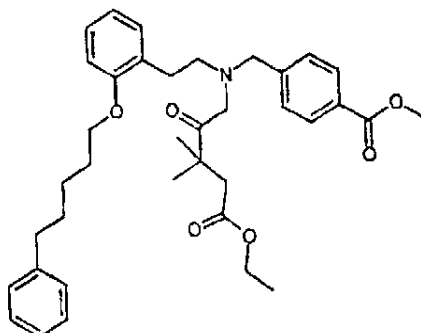
124,8 mg (0,238 mmol) methyl-4-[[{2-[(2-chlorbenzyl)oxy]fenethyl}-(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl]benzoátu z příkladu 1 se předloží do 0,3 ml methanolu a 0,17 ml vody a smísí se s 0,2 ml 40% roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 60 °C, ochladí se a methylalkohol se ve vakuu oddestiluje. Hodnota pH vodné fáze se upraví přidávkem pufru kyselina citronová/hydroxid sodný na 4 a vzniklá sraženina se odstraní. Rozmícháním ve vroucím cyklohexanu se získá jemně krystalický produkt.

Výtěžek: 65,70 mg (54,4 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,35$ (br.m, 4H), 1,98 (br.m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,8 – 7,6 (m, 10H), 7,75 (d, 2H), 13,5 (br.s, 1H).

Příklad 3

Methyl-4-[[[(5-ethoxy-3,3-dimethyl-2,5-dioxopentyl)-{2-[(5-fenylpentyl)oxy]fenethyl}amino)methyl]benzoát (přes způsob A)



200,0 mg (0,463 mmol) methyl-4-[(2-[(5-fenylpentyl)oxy]fenethyl)amino)methyl]benzoátu z příkladu V, 116,4 mg (0,463 mol) ethylesteru kyseliny 5-brom-3,3-dimethyllevulové a 58,9 mg (0,56 mmol) uhličitanu sodného se v 1 ml acetonitrilu zahřívá po dobu 18 hodin na teplotu 60 °C. Rozpouštědlo se potom na rotační odparce oddestiluje, získaný zbytek se dá do
 5 vody a extrahuje se ethylesterem kyseliny octové. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého a zahustí se. Surový produkt se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (0,04 až 0,063 nm) za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (10 : 1).

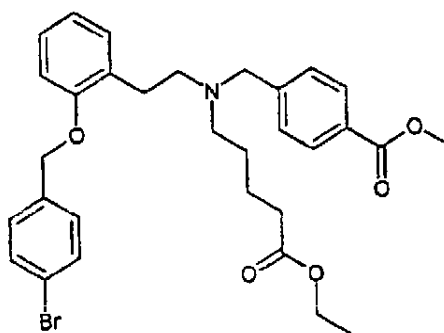
10 Výtěžek: 163,1 mg (58,5 % teorie)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,09 (s, 6H), 1,10 (t, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,70 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,96 (q, 2H), 6,7 – 6,9 (m, 2H), 7,0 – 7,3 (m, 7H), 7,40 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

15

Příklad 4

Methyl-4-[(2-[(4-brombenzyl)oxy]fenethyl)-(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino]methyl]benzoát
 20 (přes způsob D)



5,00 g (11,0 mmol) methyl-4-[(2-[(4-brombenzyl)oxy]fenethyl)amino)methyl]benzoátu z příkladu VIII, 2,30 g (11,0 mmol) ethylesteru kyseliny 5-bromvalerové a 1,109 g (13,21 mmol) hydrogenuhličitanu sodného se ve 30 ml acetonitrilu zahřívá po dobu 18 hodin k varu pod zpětným chladičem, načež se reakční směs smísí s vodou a extrahuje se methylenchloridem.
 25 Organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého a rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje. Získaný zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methylalkoholu (100 : 1) jako pohyblivé fáze.

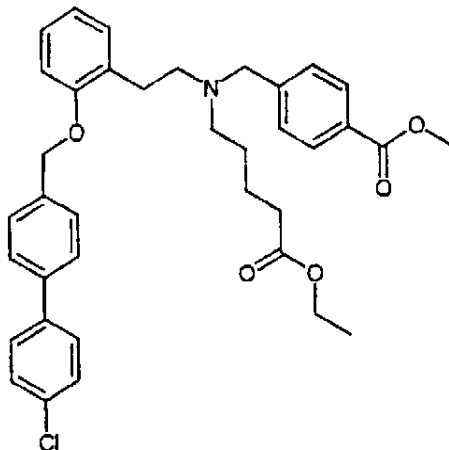
30 Výtěžek: 5,69 mg (88,1 % teorie)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,1 (m, 2H), 1,4 (m, 2H), 2,15 (t, 3H), 2,4 (t, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,0 (q, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,85 (t, 2H), 7,0 – 7,2 (m, 8H), 7,4 – 7,8 (m), 7,9 (d, 2H)

35

Příklad 5

Methyl-4-{{2-[(4'-chlor-[1,1'-bifeny]-4-yl)methoxy]fenethyl}-(5-ethoxy-5-oxopentyl)-amino}methyl}benzoát (přes způsob F)



5

300,0 mg (0,51 mmol) methyl-4-{{2-[(4-brombenzyl)oxy]fenethyl}-(5-ethoxy-5-oxopentyl)-amino}methyl}benzoátu z příkladu 4 se předloží do 3 ml dimethoxyethanu a postupně se smísí se 101,7 mg (0,62 mmol) kyseliny 4-chlorfenylboronové a 0,57 ml 2 M roztoku uhličitanu sodného. Po přidavku 10,0 mg dichlorbis(trifenyfosfin)palladia(II) se reakční směs zahřívá po dobu 18 hodin k varu pod zpětným chladičem, načež se ochladí, smísí se se 20 ml ethylesteru kyseliny octové a postupně se promyje 5% roztokem hydrogenfosforečnanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého a rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (10 : 1) jako pohyblivé fáze.

10

15

Výtěžek: 240,5 mg (74,3 % teorie)

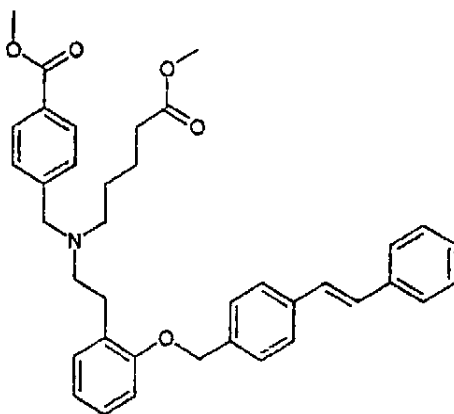
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,10 (t, 3H), 1,43 (m, 4H), 2,15 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,97 (q, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,13 (dd, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,5 – 7,7 (m, 8H), 7,83 (d, 2H).

20

Příklad 6

Methyl-4-{{5-methoxy-5-oxopentyl}-[2-({4-[(E)-2-fenylethenyl]benzyl}oxy)fenethyl]-amino}methyl}benzoát

25



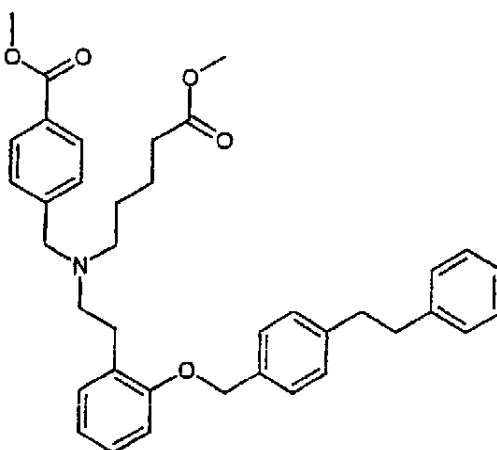
1,0 g (2,50 mmol) methyl-4-[[[(2-hydroxyfenethyl)-(5-methoxy-3-oxopentyl)amino]methyl]-benzoátu z příkladu I, 0,687 g (3,00 mmol) 4-(chlormethyl)stilbenu a 0,520 g (3,75 mmol) uhličitánu draselného se v 10,0 ml acetonitrilu zahřívá po dobu 18 hodin k varu pod zpětným chladičem. Roztok se potom přefiltruje a rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje. Surový produkt se čistí pomocí chromatografie na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (4 : 1) jako pohyblivé fáze.

Výtěžek: 1,32 g (79,9 % teorie) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6):

$\delta = 1,4 - 1,6$ (m, 4H), 2,17 (t, 2H), 2,43 (t, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,7 - 7,4 (m, 11H), 7,55 (t, 4H), 7,85 (d, 2H).

Příklad 7

Methyl-4-[[[(5-methoxy-5-oxopentyl){2-[(4-fenethylbenzyl)oxy]fenethyl}amino)methyl]-benzoát



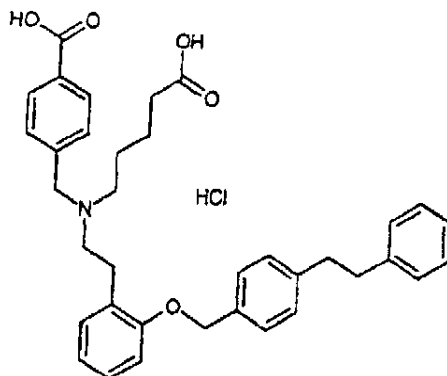
781,8 mg (1,34 mmol) methyl-4-[[[(5-methoxy-5-oxopentyl)-[2-[(4-[(E)-2-fenylethenyl]-benzyl]oxy]fenethyl]amino)methyl]benzoátu z příkladu 6 a 80,0 mg 10% palladia na aktivním uhlí se v 10 ml ethylacetátu hydrogenuje za atmosférického tlaku. Po jedné hodině se pojme vypočtené množství vodíku, načež se roztok přefiltruje a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (10 : 1) jako pohyblivé fáze.

Výtěžek: 309 mg (38,9 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,42$ (m, 4H), 2,15 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,85 (s, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,8 - 7,4 (m, 15H), 7,85 (d, 2H).

Příklad 8

Hydrochlorid kyseliny 4-[(4-karboxybutyl)-{2-[(4-fenethylbenzyl)oxy]fenethyl}amino)methyl]benzoát (přes způsob E)



5

262,60 mg (0,442 mmol) methyl-4-[(5-methoxy-5-oxopentyl)-{2-[(4-fenethylbenzyl)oxy]fenethyl}amino)methyl]benzoátu z příkladu 7 se předloží do 2 ml dioxanu, smísí se s 0,2 ml 45% roztoku hydroxidu sodného a zahřívá se po dobu 18 hodin na teplotu 60 °C. Dioxan se za sníženého tlaku oddestiluje, získaný zbytek se vyjme do vody a hodnota pH se upraví pomocí 2 N kyseliny chlorovodíkové na 4. Získaná sraženina se odfiltruje a usuší. 50 mg produktu se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a 1 ml methylalkoholu, smísí se s 1 ml 4 N roztoku kyseliny chlorovodíkové v dioxanu a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje a získaný zbytek se rozmíchá ve směsi diethyletheru a petrol-etheru.

15

Výtěžek: 34,0 mg (56,2 % teorie) ve formě bílé krystalické látky

¹H-NMR (300 MHz, d⁴-methanol): δ = 1,52 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,90 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 4,38 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,8 – 7,3 (m, 13H), 7,55 (d, 2H), 8,05 (d, 2H).

20

Příklad 8a

25 Kyselina 4-[(4-karboxybutyl)-{2-[(4-fenethylbenzyl)oxy]fenethyl}amino)methyl]benzoová

Volná karboxylová kyselina se vyrobí stejným způsobem, ale bez posledního kroku reakce s kyselinou chlorovodíkovou.

30 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,45 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 2,30 – 3,60 (m), 5,08 (s, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,00 – 7,50 (m, 13H), 12,5 (bs).

Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny, přičemž se vychází:

- 35 v příkladě 9 ze sloučeniny z př. I a 5-fenylpentyl-1-bromidu přes způsob D),
 v příkladě 10 ze sloučeniny z př. I a 4-fenylbutyl-1-bromidu přes způsob D),
 v příkladě 11 ze sloučeniny z př. 9 přes způsob E),
 v příkladě 12 ze sloučeniny z př. 10 přes způsob E),
 v příkladě 13 ze sloučeniny z př. III a 4-(chlormethyl)stilbenu přes způsob D),
 40 v příkladě 14 ze sloučeniny z př. I a allylbromidu přes způsob D),
 v příkladě 15 ze sloučeniny z př. 14 přes způsob E),

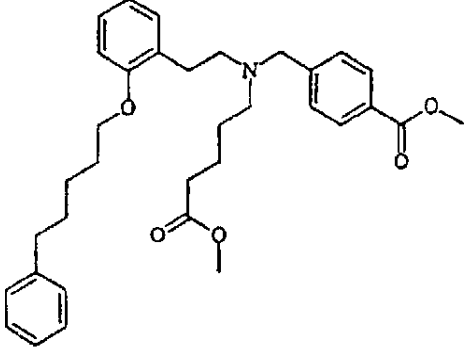
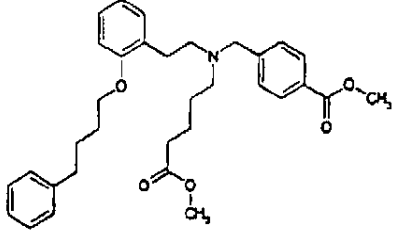
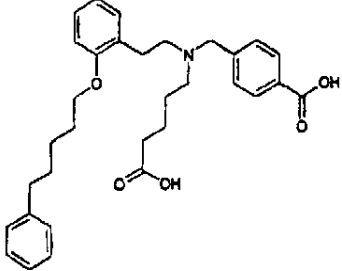
- v příkladě 16 ze sloučeniny z př. I a 4–(chlormethyl)–bifenyly přes způsob D),
v příkladě 17 ze sloučeniny z př. I a 4–(4'–chlor)–fenoxybenzylchloridu přes způsob D),
v příkladě 18 ze sloučeniny z př. I a 4–ethylbenzylchloridu přes způsob D),
v příkladě 19 ze sloučeniny z př. I a 4–t–butylbenzylchloridu přes způsob D),
5 v příkladě 20 ze sloučeniny z př. I a 4–chlorbenzylchloridu přes způsob D),
v příkladě 21 ze sloučeniny z př. I a 4–fenylmethoxybenzylchloridu přes způsob D),
v příkladě 22 ze sloučeniny z př. I a 4–methoxybenzylchloridu přes způsob D),
v příkladě 23 ze sloučeniny z př. I a 3–trifluormethylbenzylchloridu přes způsob D),
v příkladě 24 ze sloučeniny z př. I a –allylbenzylchloridu přes způsob D),
10 v příkladě 25 ze sloučeniny z př. I a 3–brom–1–propinu přes způsob D),
v příkladě 26 ze sloučeniny z př. I a 4–methylbenzylchloridu přes způsob D),
v příkladě 27 ze sloučeniny z př. 16 přes způsob E),
v příkladě 28 ze sloučeniny z př. 17 přes způsob E),
v příkladě 29 ze sloučeniny z př. 18 přes způsob E),
15 v příkladě 30 ze sloučeniny z př. 19 přes způsob E),
v příkladě 31 ze sloučeniny z př. 20 přes způsob E),
v příkladě 32 ze sloučeniny z př. 21 přes způsob E),
v příkladě 33 ze sloučeniny z př. 6 přes způsob E),
v příkladě 34 ze sloučeniny z př. 22 přes způsob E),
20 v příkladě 35 ze sloučeniny z př. 23 přes způsob E),
v příkladě 36 ze sloučeniny z př. 24 přes způsob E),
v příkladě 37 ze sloučeniny z př. 25 přes způsob E),
v příkladě 38 ze sloučeniny z př. 26 přes způsob E),
v příkladě 39 ze sloučeniny z př. V a ethylesteru kyseliny 6–bromhexanové přes způsob A),
25 v příkladě 40 ze sloučeniny z př. 39 přes způsob E),
v příkladě 41 ze sloučeniny z př. V a ethylesteru kyseliny 4–brombutanové přes způsob A),
v příkladě 42 ze sloučeniny z př. V a ethylesteru kyseliny 4–brom–2–butenové přes způsob A),
v příkladě 43 ze sloučeniny z př. V a methylesteru kyseliny 3–brompropanové přes způsob A),
v příkladě 44 ze sloučeniny z př. V a diethylesteru kyseliny (3–brompropyl)malonové přes
30 způsob A),
v příkladě 45 ze sloučeniny z př. V a N–ethoxykarbonylmethyl)–2–chloracetamid přes způsob A),
v příkladě 46 ze sloučeniny z př. 45 přes způsob E),
v příkladě 47 ze sloučeniny z př. VI a ethylesteru kyseliny 5–brompentanové přes způsob A),
35 v příkladě 48 ze sloučeniny z př. VI a ethylesteru kyseliny 6–bromhexanové přes způsob A),
v příkladě 49 ze sloučeniny z př. VII a ethylesteru kyseliny 6–bromhexanové přes způsob A),
v příkladě 50 ze sloučeniny z př. 41 přes způsob E),
v příkladě 51 ze sloučeniny z př. 42 přes způsob E),
v příkladě 52 ze sloučeniny z př. 44 přes způsob E),
40 v příkladě 53 ze sloučeniny z př. 43 přes způsob E),
v příkladě 54 ze sloučeniny z př. 47 přes způsob E),
v příkladě 55 ze sloučeniny z př. 48 přes způsob E),

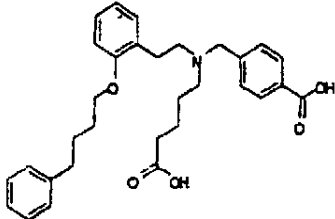
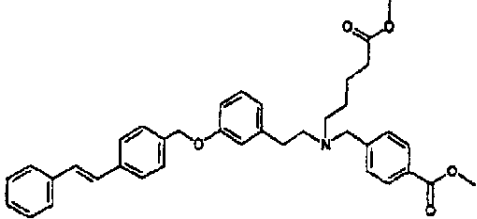
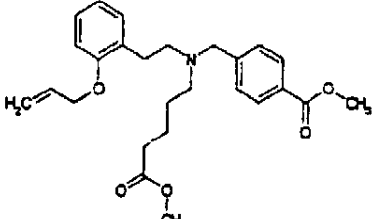
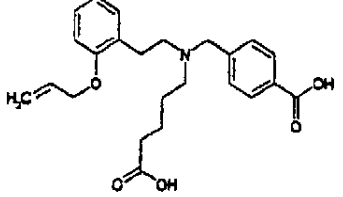
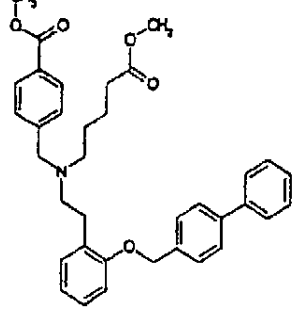
- v příkladě 56 ze sloučeniny z př. 49 přes způsob E),
v příkladě 57 ze sloučeniny z př. 4 přes způsob E),
v příkladě 58 ze sloučeniny z př. 1 a 4–cyklohexylbenzylchloridu přes způsob D),
5 v příkladě 59 ze sloučeniny z př. 1 a 4–(4,5,6–trichlorpyrimidin–2–yl)benzylchloridu přes způsob D),
v příkladě 60 ze sloučeniny z př. 1 a 4–(2–trifluormethylthiazol–4–yl)benzylchloridu přes způsob D),
v příkladě 61 ze sloučeniny z př. 1 a 5–(4–methoxyfenyl)–3–chlormethyl–1,2,4–oxadiazolu přes způsob D),
10 v příkladě 62 ze sloučeniny z př. 1 a 2–fenyl–4–chlormethylthiazolu přes způsob D),
v příkladě 63 ze sloučeniny z př. 1 a 4–1,2,3–thiadiazol–4–yl–benzylchloridu přes způsob D),
v příkladě 64 ze sloučeniny z př. 1 a 4–trifluormethylmerkaptyl–benzylchloridu přes způsob D),
v příkladě 65 ze sloučeniny z př. 1 a 4–fluor–3–fenoxybenzylchloridu přes způsob D),
15 v příkladě 66 ze sloučeniny z př. 1 a 2–chlormethyl–5,6,7,8–tetrahydronaftalenu přes způsob D),
v příkladě 67 ze sloučeniny z př. 1 a (4–chlormethyl)stilbenu přes způsob D),
v příkladě 68 ze sloučeniny z př. 1 a 4–nitrobenzylchloridu přes způsob D),
v příkladě 69 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 4–methylfenylboronové přes způsob F),
20 v příkladě 70 ze sloučeniny z př. 58 přes způsob E),
v příkladě 71 ze sloučeniny z př. 59 přes způsob E),
v příkladě 72 ze sloučeniny z př. 60 přes způsob E),
v příkladě 73 ze sloučeniny z př. 62 přes způsob E),
v příkladě 74 ze sloučeniny z př. 64 přes způsob E),
25 v příkladě 75 ze sloučeniny z př. 65 přes způsob E),
v příkladě 76 ze sloučeniny z př. 66 přes způsob E),
v příkladě 77 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 4–methoxyfenylboronové přes způsob F),
v příkladě 78 ze sloučeniny z př. 1 a 4–fenylaminokarbonylbenzylchloridu přes způsob D),
v příkladě 79 ze sloučeniny z př. 1 a 2–(4–chlorfenyl)–4–chlormethylthiazolu přes způsob D),
30 v příkladě 80 ze sloučeniny z př. 1 a 4–fenoxybutyloxybenzylchloridu přes způsob D),
v příkladě 81 ze sloučeniny z př. 1 a 3–fenoxybenzylchloridu přes způsob D),
v příkladě 82 ze sloučeniny z př. 1 a 4–(4,6–dichlorpyrimidin–2–yl)–merkaptobenzylchloridu přes způsob D),
v příkladě 83 ze sloučeniny z př. 1 a 4–(4–kyanofenoxy)benzylchloridu přes způsob D),
35 v příkladě 84 ze sloučeniny z př. 1 a 4–(4–trifluormethylfenoxy)benzylchloridu přes způsob D),
v příkladě 85 ze sloučeniny z př. 1 a 4–(4–tolylsulfonylmethyl)benzylchloridu přes způsob D),
v příkladě 86 ze sloučeniny z př. 84 přes způsob E),
v příkladě 87 ze sloučeniny z př. 5 přes způsob E),
v příkladě 88 ze sloučeniny z př. 77 přes způsob E),
40 v příkladě 89 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 3–thiofenboronové přes způsob F),
v příkladě 90 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 3–chlorfenylboronové přes způsob F),
v příkladě 91 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 3–methylkarbonylamino-fenylboronové přes způsob F),

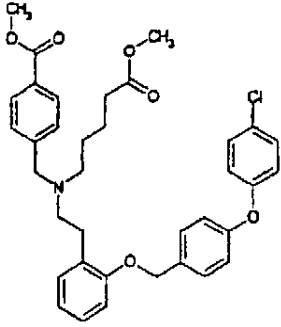
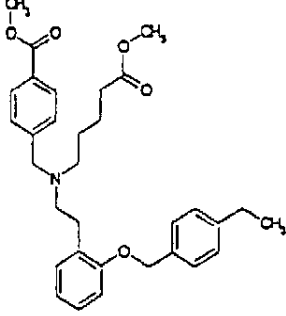
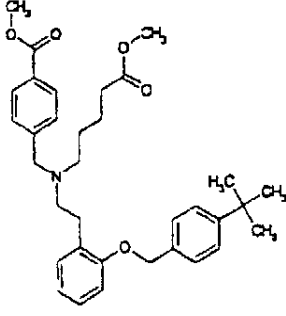
- v příkladě 92 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 2-methoxyfenylboronové přes způsob F),
 v příkladě 93 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 3-nitrofenylboronové přes způsob F),
 v příkladě 94 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 2,4-dichlorfenylboronové přes způsob F),
 v příkladě 95 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 3-methylfenylboronové přes způsob F),
 5 v příkladě 96 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 3-chlor-4-fluorfenylboronové přes způsob F),
 v příkladě 97 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 3-aminofenylboronové přes způsob F),
 v příkladě 98 ze sloučeniny z př. V a methylesteru kyseliny 4-(2-bromethoxy)benzoové přes
 způsob A) a E),
 v příkladě 99 ze sloučeniny z př. 67 přes způsob E),
 10 v příkladě 100 ze sloučeniny z př. IX a 4-cyklohexylbenzylchloridu přes způsob D),
 v příkladě 101 ze sloučeniny z př. IX a oktylchloridu přes způsob D),
 v příkladě 102 ze sloučeniny z př. 100 přes způsob E),
 v příkladě 103 ze sloučeniny z př. 101 přes způsob E),
 v příkladě 104 ze sloučeniny z př. 94 přes způsob E),
 15 v příkladě 105 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 4-fluorfenylboronové přes způsob F),
 v příkladě 106 ze sloučeniny z př. 105 přes způsob E),
 v příkladě 107 ze sloučeniny z př. I a 1,5-dibrompentanu přes způsob D),
 v příkladě 108 ze sloučeniny z př. I a 1,2-dibromethanu přes způsob D),
 v příkladě 109 ze sloučeniny z př. IX a 4-ethylbenzylchloridu přes způsob D),
 20 v příkladě 110 ze sloučeniny z př. IX a 4-butylbenzylchloridu přes způsob D),
 v příkladě 111 ze sloučeniny z př. I a 2-[4-(chlormethyl)fenyl]-5-methyl-1,3-benzoxazolu
 přes způsob D),
 v příkladě 112 ze sloučeniny z př. I a 4-fenylthiobenzylchloridu přes způsob D),
 v příkladě 113 ze sloučeniny z př. X a 4-(chlormethyl)-4'-propyl-1,1'-bifenyly přes způsob
 25 D),
 v příkladě 114 ze sloučeniny z př. I a 4-(chlormethyl)-4'-propyl-1,1'-bifenyly přes způsob D),
 v příkladě 115 ze sloučeniny z př. 114 přes způsob E),
 v příkladě 116 ze sloučeniny z př. 113 přes způsob E),
 v příkladě 117 ze sloučeniny z př. 112 přes způsob E),
 30 v příkladě 118 ze sloučeniny z př. 111 přes způsob E),
 v příkladě 119 ze sloučeniny z př. 109 přes způsob E),
 v příkladě 120 ze sloučeniny z př. 110 přes způsob E),
 v příkladě 121 ze sloučeniny z př. I a 1-(chlormethyl)-4-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]benzenu přes
 způsob D),
 35 v příkladě 122 ze sloučeniny z př. IX a 4-methoxybenzylchloridu přes způsob D),
 v příkladě 123 ze sloučeniny z př. 122 přes způsob E),
 v příkladě 124 ze sloučeniny z př. IX a 4-methoxyethoxybenzylchloridu přes způsob D),
 v příkladě 125 ze sloučeniny z př. 124 přes způsob E),
 v příkladě 126 ze sloučeniny z př. 121 přes způsob E),
 40 v příkladě 127 ze sloučeniny z př. IX a 4-butoxybenzylchloridu přes způsob D),
 v příkladě 128 ze sloučeniny z př. 127 přes způsob E),
 v příkladě 129 ze sloučeniny z př. IX a 4-isopropylbenzylchloridu přes způsob D),
 v příkladě 130 ze sloučeniny z př. 129 přes způsob E),

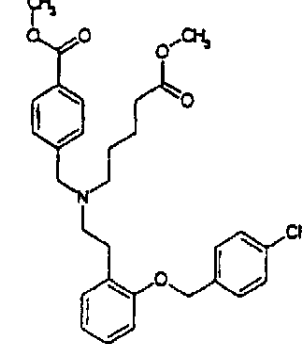
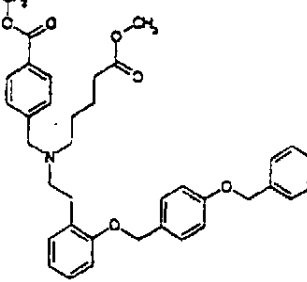
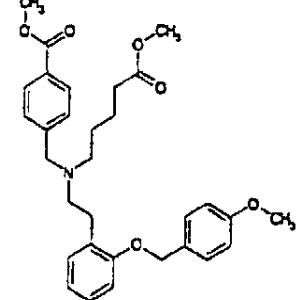
- v příkladě 131 ze sloučeniny z př. IX a 4-ethoxybenzylchloridu přes způsob D),
 v příkladě 133 ze sloučeniny z př. X a 2-(chlormethyl)-1-benzothiofenu přes způsob D),
 v příkladě 134 ze sloučeniny z př. 131 přes způsob E),
 v příkladě 135 ze sloučeniny z př. X a 4-brombenzylbromidu přes způsob D),
 5 v příkladě 136 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 4-methylfenylboronové přes způsob F),
 v příkladě 137 ze sloučeniny z př. I a 4-(chlormethyl)-4'-trifluoromethoxyfenyl přes způsob D),
 v příkladě 138 ze sloučeniny z př. 137 přes způsob E),
 v příkladě 139 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 1,3-benzodioxol-5-yl-boronové přes způsob F),
 10 v příkladě 140 ze sloučeniny z př. 139 přes způsob E),
 v příkladě 141 ze sloučeniny z př. 136 přes způsob E),
 v příkladě 142 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 4-kyanobenzylboronové přes způsob F),
 v příkladě 143 ze sloučeniny z př. 142 přes způsob E),
 15 v příkladě 144 ze sloučeniny z př. I a 4-(chlormethyl)-4'-methoxyethoxyfenyl přes způsob D),
 v příkladě 145 ze sloučeniny z př. 144 přes způsob E),
 v příkladě 146 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 4-trifluormethylfenylboronové přes způsob F),
 v příkladě 147 ze sloučeniny z př. 146 přes způsob E),
 v příkladě 148 ze sloučeniny z př. I a 2-[4-(chlormethyl)fenyl]-5-methylpyridinu přes způsob D),
 20 v příkladě 149 ze sloučeniny z př. 148 přes způsob E),
 v příkladě 150 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 2,4-difluorfenylboronové přes způsob F),
 v příkladě 151 ze sloučeniny z př. 150 přes způsob E),
 v příkladě 152 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 4-ethoxyfenylboronové přes způsob F),
 25 v příkladě 153 ze sloučeniny z př. 152 přes způsob E),
 v příkladě 154 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 3-kyanofenylboronové přes způsob F),
 v příkladě 155 ze sloučeniny z př. 154 přes způsob E),
 v příkladě 156 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 3,5-difluorfenylboronové přes způsob F),
 v příkladě 157 ze sloučeniny z př. 156 přes způsob E),
 30 v příkladě 158 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 4-t-butylfenylboronové přes způsob F),
 v příkladě 159 ze sloučeniny z př. 158 přes způsob E),
 v příkladě 160 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 2,3-difluorfenylboronové přes způsob F),
 v příkladě 161 ze sloučeniny z př. 160 přes způsob E),
 v příkladě 162 ze sloučeniny z př. X a 2-(3-chlorpropyl)-1,3-benzoxazolu přes způsob D),
 35 v příkladě 163 ze sloučeniny z př. 162 přes způsob E),
 v příkladě 164 ze sloučeniny z př. X a 4-t-butyl-2,6-dimethylbenzylchloridu přes způsob D),
 v příkladě 165 ze sloučeniny z př. 164 přes způsob E),
 v příkladě 166 ze sloučeniny z př. X a 2-[4-(chlormethyl)fenyl]-1,3-benzoxazolu přes způsob D),
 40 v příkladě 167 ze sloučeniny z př. 166 přes způsob E),
 v příkladě 168 ze sloučeniny z př. X a 2-(3-chlorbutyl)-1,3-benzoxazolu přes způsob D),
 v příkladě 169 ze sloučeniny z př. 168 přes způsob E),
 v příkladě 170 ze sloučeniny z př. X a brommethylcyklohexanu přes způsob D),

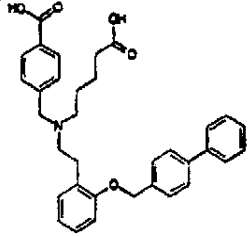
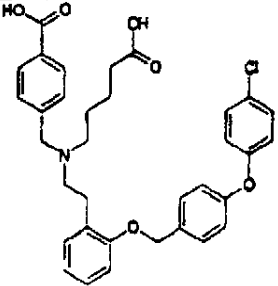
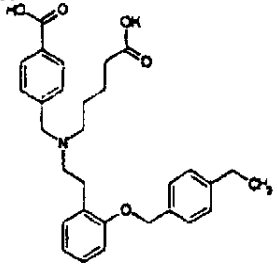
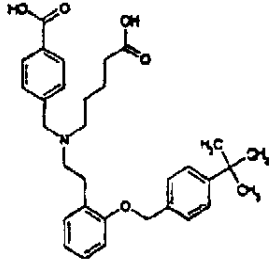
- v příkladě 171 ze sloučeniny z př. 170 přes způsob E),
v příkladě 172 ze sloučeniny z př. X a bromethylcyklohexanu přes způsob D),
v příkladě 173 ze sloučeniny z př. 172 přes způsob E),
v příkladě 174 ze sloučeniny z př. X a brompropylcyklohexanu přes způsob D),
5 v příkladě 175 ze sloučeniny z př. 174 přes způsob E),
v příkladě 176 ze sloučeniny z př. X a nonylbromidu přes způsob D),
v příkladě 177 ze sloučeniny z př. 176 přes způsob E),
v příkladě 178 ze sloučeniny z př. X a 5-methylhexylbromidu přes způsob D),
v příkladě 179 ze sloučeniny z př. 178 přes způsob E),
10 v příkladě 180 ze sloučeniny z př. XI a 1-(chlormethyl)-4-(2-fenylethyl)benzenu přes způsob D),
v příkladě 181 ze sloučeniny z př. XII a 4-(chlormethyl)-4'-methoxy-1,1'-bifenyly přes způsob D),
v příkladě 182 ze sloučeniny z př. 181 přes způsob E),
15 v příkladě 183 ze sloučeniny z př. XIII a methylesteru kyseliny 5-bromvalerové analogicky I.2
v příkladě 184 ze sloučeniny z př. 183 a kyseliny trifluoroctové.

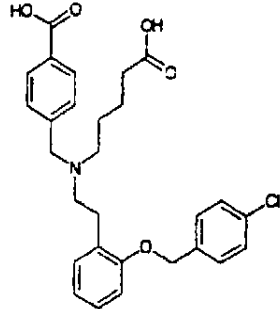
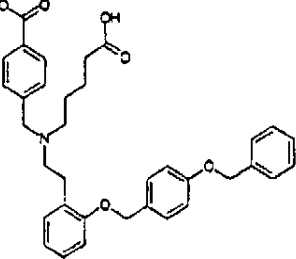
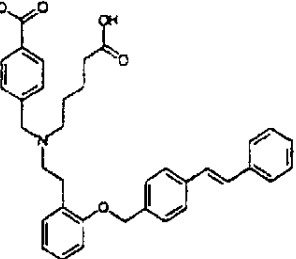
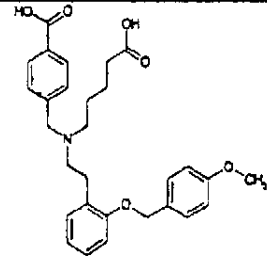
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
9		2,40(dd), 2,57(m), 2,72(m), 3,53(s), 3,60(s), 3,82(s), 3,82(s)
10		2,41(dd), 2,59(m), 2,73(m), 3,54(s), 3,63(s), 3,84(s), 3,83(s)
11		2,45(dd), 2,55(m), 2,68(m), 3,62(s), 3,85(t), 12,3(br.s)

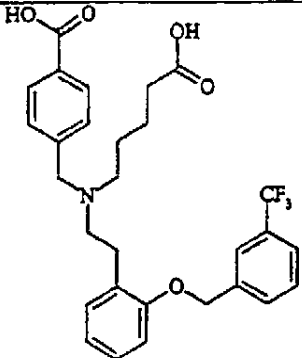
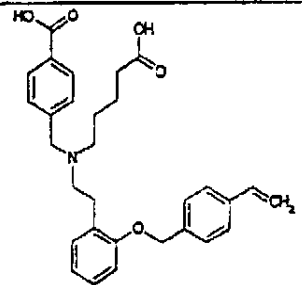
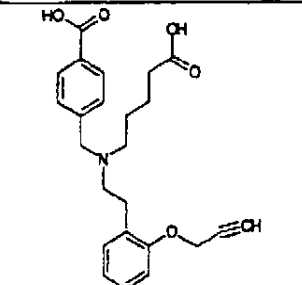
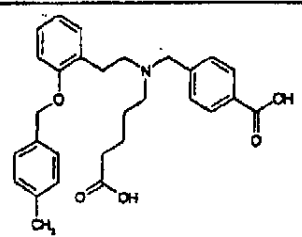
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
12		2,43(dd), 2,57(m), 2,66(m), 3,64(s), 3,87(t), 12,3(br.s)
13		592 (M+1), Rt=4,23
14		2,40(dd), 2,57(m), 2,72(m), 3,53(s), 3,60(s), 3,82(s), 3,89(d)
15		2,44(dd), 2,56(m), 2,65(m), 3,65(s), 3,87(d), 12,3(br.s)
16		2,40(dd), 2,57(m), 2,72(m), 3,53(s), 3,60(s), 3,82(s), 5,08(s)

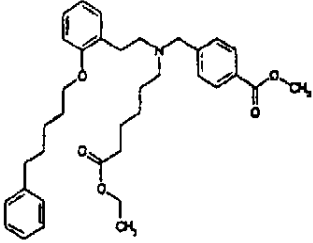
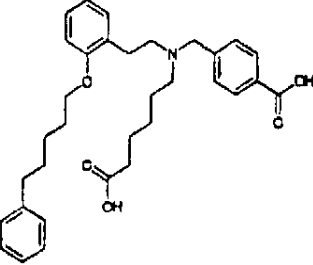
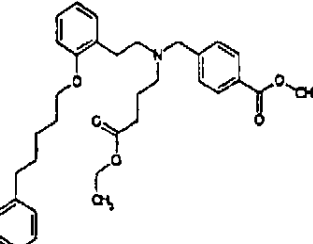
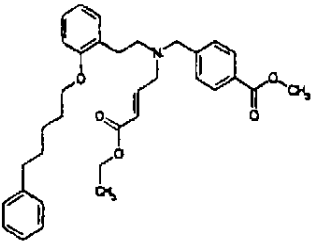
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
17		<p>2,42(dd), 2,59(m), 2,73(m), 3,54(s), 3,62(s), 3,84(s), 5,10(s)</p>
18		<p>2,41(dd), 2,55(m), 2,70(m), 3,55(s), 3,62(s), 3,84(s), 5,08(s)</p>
19		<p>2,39(dd), 2,59(m), 2,70(m), 3,55(s), 3,62(s), 3,84(s), 5,10(s)</p>

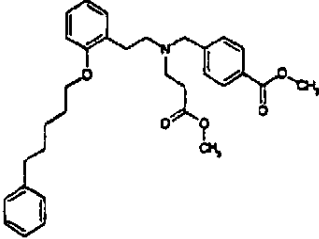
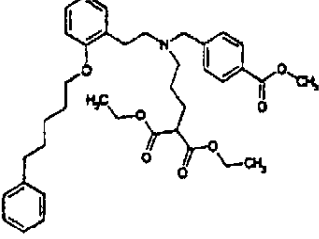
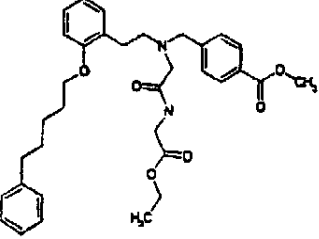
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
20		2,40(dd), 2,55(m), 2,74(m), 3,52(s), 3,55(s), 3,75(s), 5,05(s)
21		2,44(dd), 2,58(m), 2,69(m), 3,55(s), 3,64(s), 3,83(s), 5,06(s)
22		2,39(dd), 2,59(m), 2,70(m), 3,55(s), 3,62(s), 3,84(s), 5,10(s)

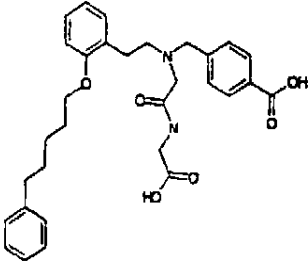
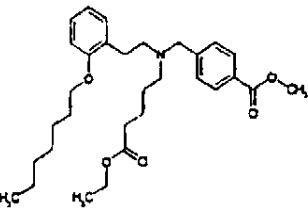
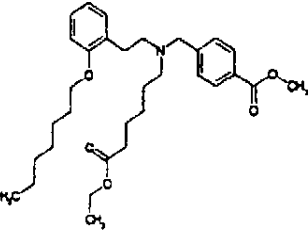
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
27		2,37(dd), 2,58(m), 2,72(m), 3,61(s), 5,12(s), 12,3(br.s)
28		2,43(dd), 2,61(m), 2,75(m), 3,61(s), 5,03(s), 12,3(br.s)
29		2,40(dd), 2,62(m), 2,72(m), 3,63(s), 5,05(s), 12,3(br.s)
30		2,37(dd), 2,58(m), 2,72(m), 3,61(s), 5,12(s), 12,3(br.s)

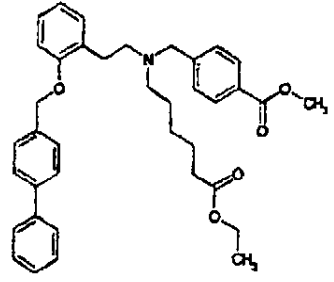
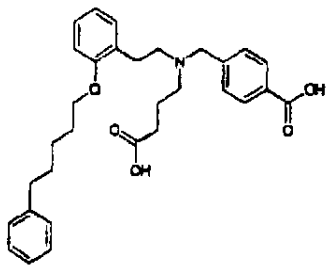
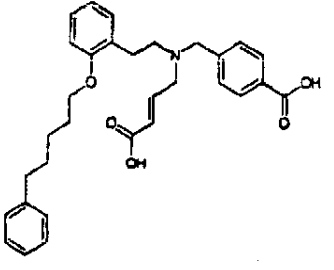
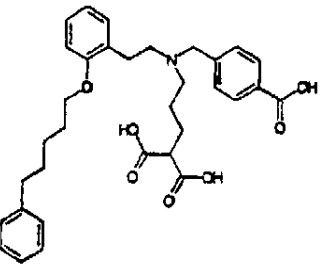
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
31		2,43(dd), 2,61(m), 2,75(m), 3,61(s), 5,03(s), 12,3(br.s)
32		2,43(dd), 2,61(m), 2,75(m), 3,61(s), 5,03(s), 12,3(br.s)
33		2,37(dd), 2,58(m), 2,72(m), 3,61(s), 5,12(s), 12,3(br.s)
34		2,43(dd), 2,61(m), 2,75(m), 3,61(s), 5,03(s), 12,3(br.s)

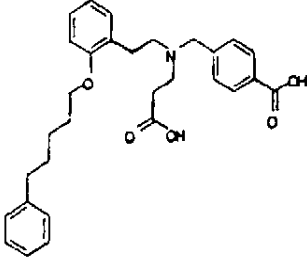
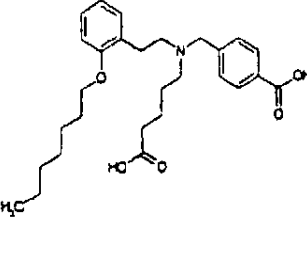
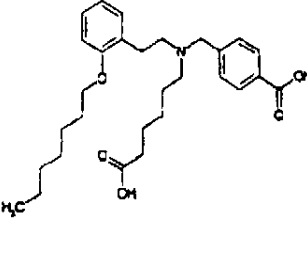
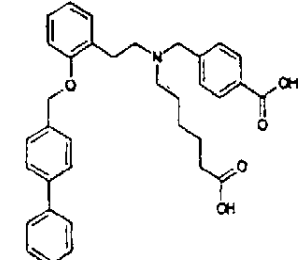
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
35		2,37(dd), 2,58(m), 2,72(m), 3,61(s), 5,12(s)
36		2,43(dd), 2,61(m), 2,75(m), 3,61(s), 5,03(s), 12,3(br.s)
37		2,44(dd), 2,56(m), 2,65(m), 3,65(s), 3,90(d), 12,3(br.s)
38		2,37(dd), 2,58(m), 2,72(m), 3,61(s), 5,12(s), 12,3(br.s)

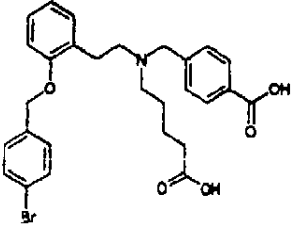
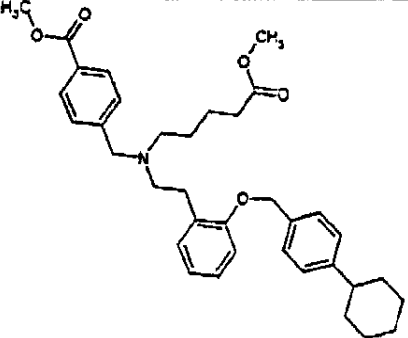
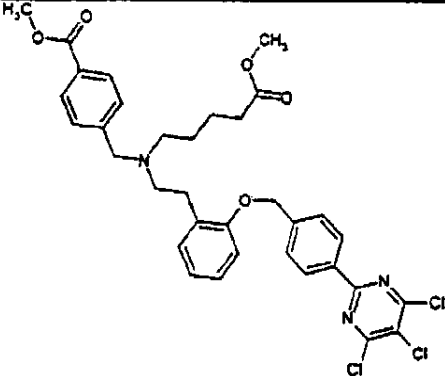
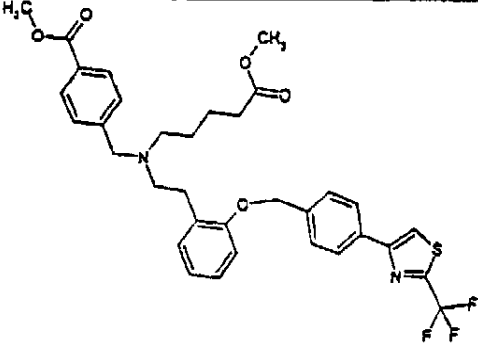
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
39		1,00-1,20 (m), 1,30-1,60 (m), 2,20 (t), 2,30-2,70 (m), 3,60 (s), 3,80 (m), 4,00 (q), 6,80 (m), 7,00-7,30 (m), 7,40 (d), 7,90 (d)
40		1,22 (m), 1,40 (m), 1,60 (m), 2,15 (t), 2,40-2,60 (m), 2,70 (m), 3,65 (s), 3,86 (t), 6,75-6,9 (m), 7,0-7,3 (m), 7,35 (d), 7,90 (d), 12,30 (bs).
41		546 (M+1), Rt=4,01
42		544 (M+1), Rt=4,12

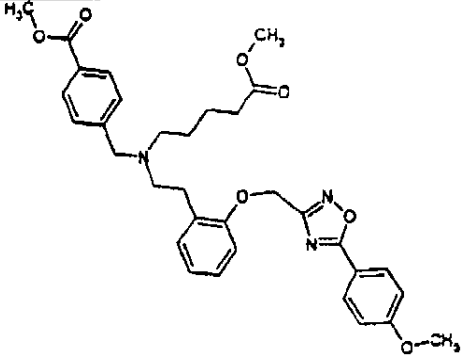
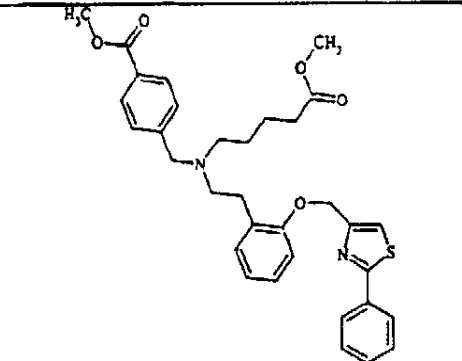
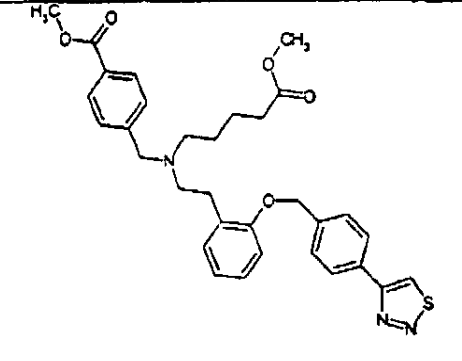
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
43		518(M+1), Rt=4,27
44		518(M+1), Rt=4,25
45		575(M+1), Rt=4,34

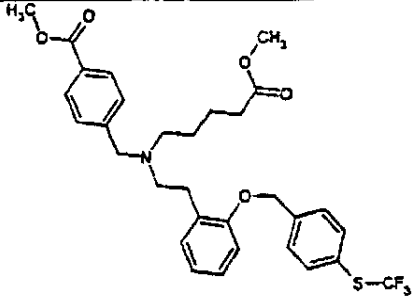
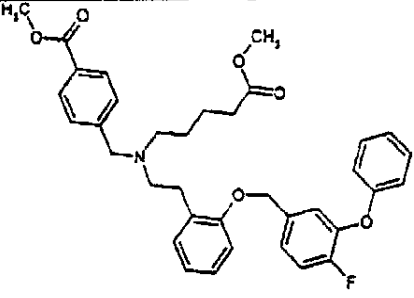
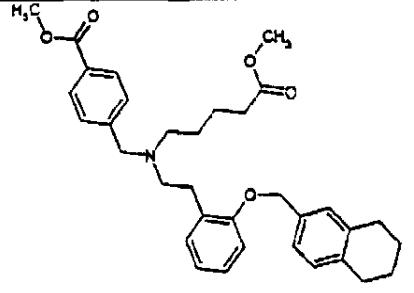
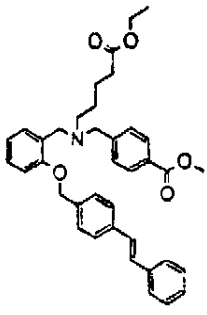
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
46		1,35 (m), 1,60 (m), 2,45 (s), 2,60 (m), 2,75 (m), 3,15 (s), 3,75 (s), 3,85 (t), 6,7-6,9 (m), 7,0-7,1 (m), 7,3 (d), 7,45 (d), 7,85 (d)
47		1,0-1,6 (m), 2,2 (t), 2,4 (m), 2,55 (m), 2,60 (m), 3,65 (s), 3,85 (s), 4,05 (q), 6,8-6,9 (m), 7,0-7,2 (m), 7,4 (d), 7,9 (d)
48		1,0-1,6 (m), 2,2 (t), 2,4 (m), 2,55 (m), 2,60 (m), 3,65 (s), 3,85 (s), 4,05 (q), 6,8-6,9 (m), 7,0-7,2 (m), 7,4 (d), 7,9 (d)

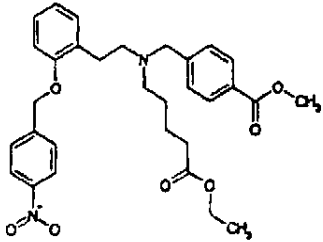
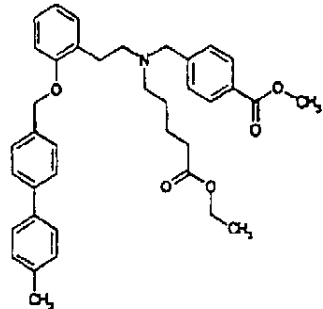
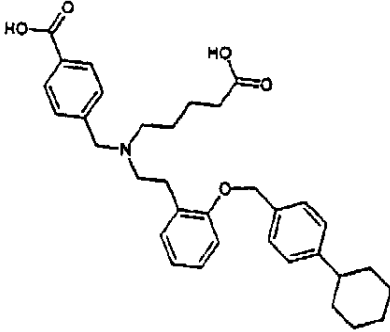
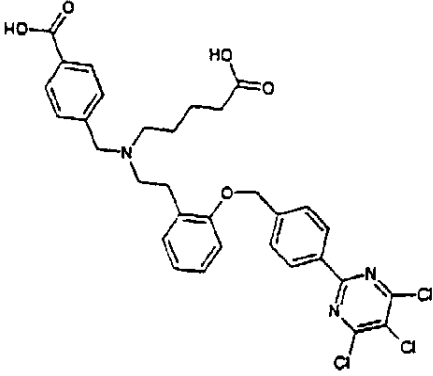
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
49		1,1 (m), 1,4 (m), 2,15 (t), 2,4 (t), 2,6 (m), 2,8 (m), 3,63 (s), 3,80 (s), 4,0(q), 5,10 (s), 6,85 (t), 7,0-7,2 (m), 7,4-7,8 (m), 7,9 (d)
50		504 (M+1), Rt=3,30
51		502 (M+1), Rt=3,34
52		562 (M+1), Rt=3,31

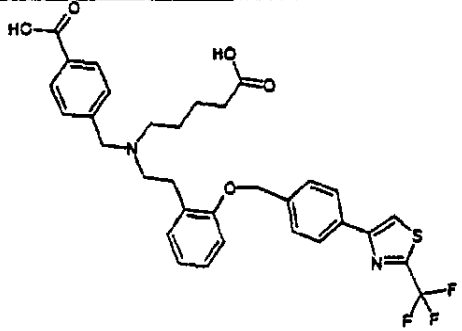
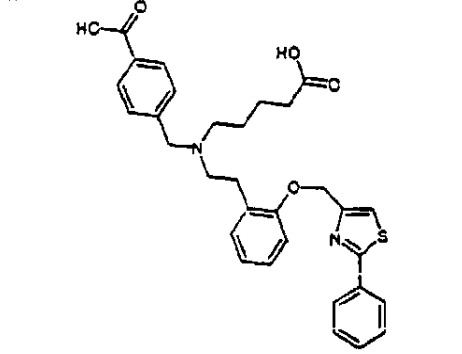
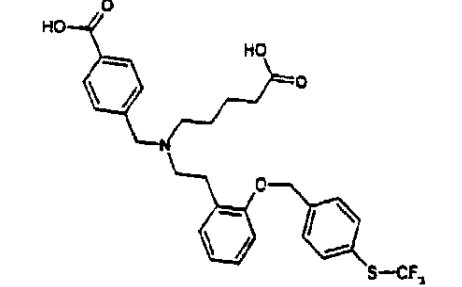
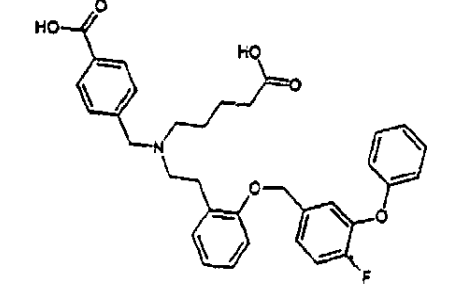
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
53		490 (M+1), Rt=3,34
54		1,0-1,6 (m), 2,2 (t), 2,4 (m), 2,55 (m), 2,60 (m), 3,65 (s), 3,85 (s), 4,05 (q), 6,8-6,9 (m), 7,0-7,2 (m), 7,4 (d), 7,9 (d), 12,5 (br. S)
55		1,0-1,6 (m), 2,2 (t), 2,4 (m), 2,55 (m), 2,60 (m), 3,65 (s), 3,85 (s), 4,05 (q), 6,8-6,9 (m), 7,0-7,2 (m), 7,4 (d), 7,9 (d), 12,5 (br. S)
56		1,2 (m), 1,4 (m), 1,7 (m), 2,1 (t), 3,0-3,3 (m), 4,4 (s), 5,15 (s), 7,0-7,8 (m), 8,0 (d), 12,5 (br. s)

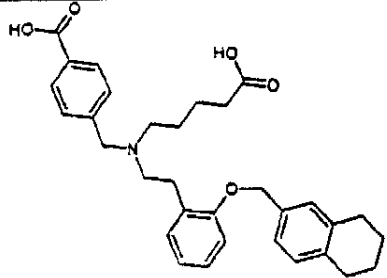
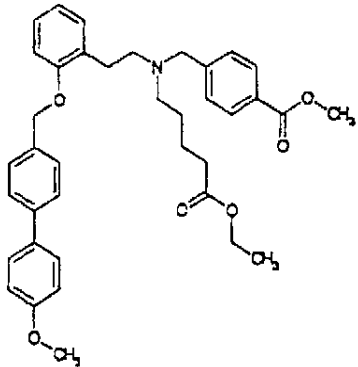
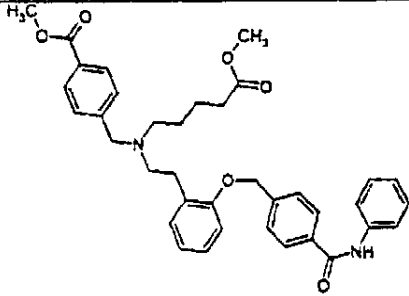
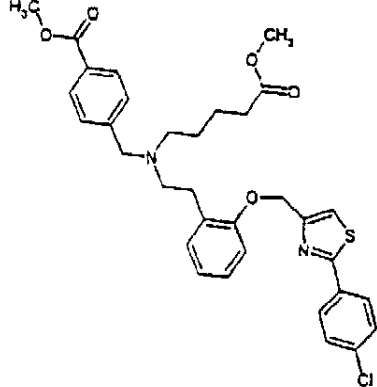
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
57		1,4 (m), 2,1 (m), 2,3-2,7 (m), 3,65 (m), 5,05 (s), 7,0-7,8 (m), 12,4 (br. s)
58		572 (M+1), Rt=3,43
59		670 (M+1), Rt=3,39
60		641 (M+1), Rt=3,79

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
61		588 (M+1), Rt=3,45
62		573 (M+1), Rt=3,51
63		574 (M+1), Rt=3,40

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
64		590 (M+1), Rt=3,74
65		600 (M+1), Rt=3,72
66		544 (M+1), Rt=3,74
67		592 (M+1), Rt=3,70

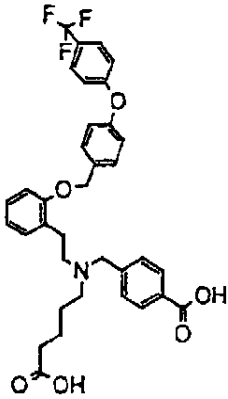
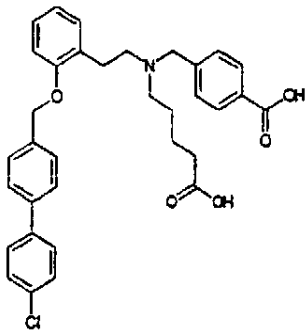
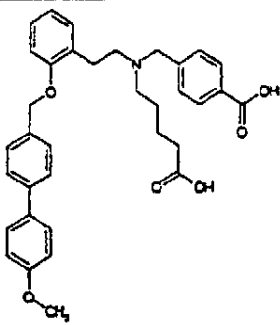
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
68		1,1 (m), 1,4 (m), 2,15 (t), 2,4 (t), 2,6 (m), 2,8 (m), 3,63 (s), 3,80 (s), 4,0(q), 5,10 (s), 6,85 (t), 7,0-7,2 (m), 7,4-7,8 (m), 7,9 (d)
69		594 (M+1), Rt=3,39
70		544 (M+1), Rt=3,62
71		643 (M+1), Rt=3,30

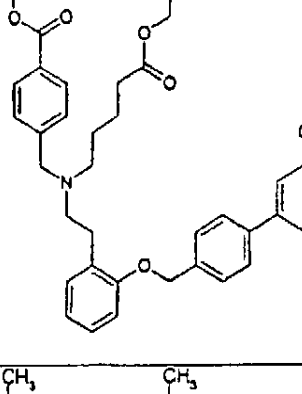
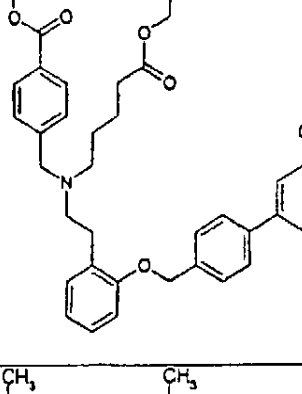
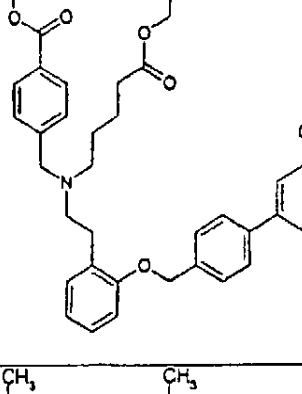
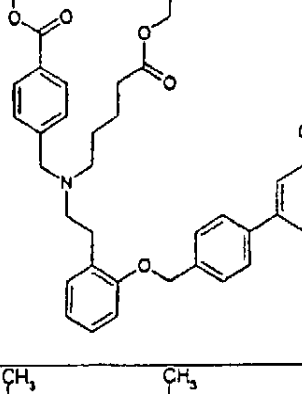
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
72		612 (M+1), Rt=3,47
73		545 (M+1), Rt=3,18
74		562 (M+1), Rt=3,39
75		572 (M+1), Rt=3,40

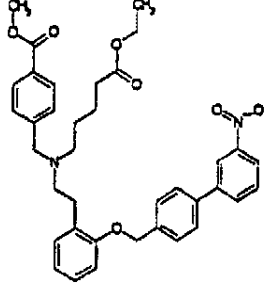
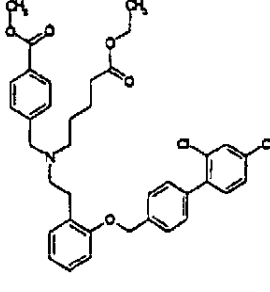
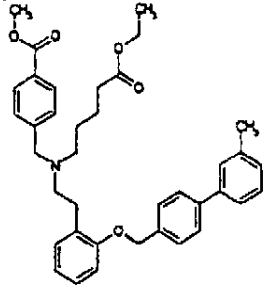
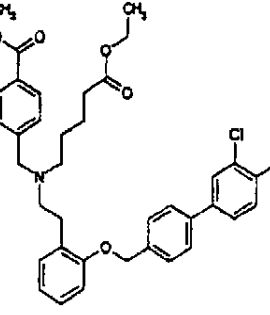
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
76		516 (M+1), Rt=3,38
77		610 (M+1), Rt=3,41
78		609 (M+1), Rt=3,39
79		608 (M+1), Rt=3,43

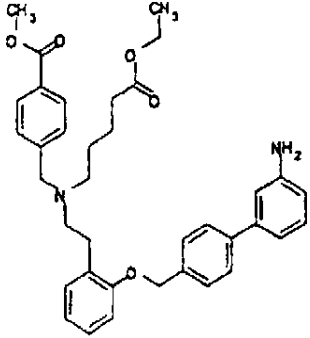
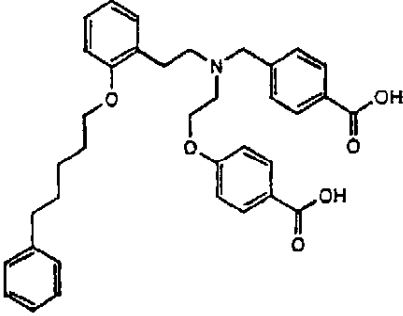
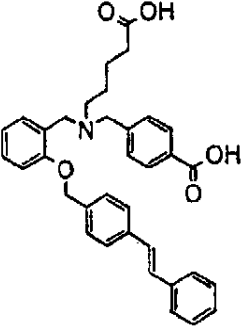
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
80		654 (M+1), Rt=3,45
81		582 (M+1), Rt=3,34
82		628 (M+1), Rt= 3,19

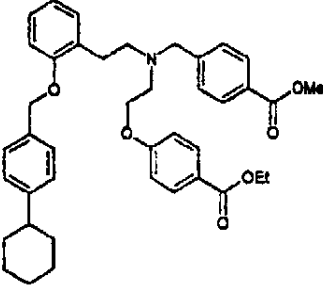
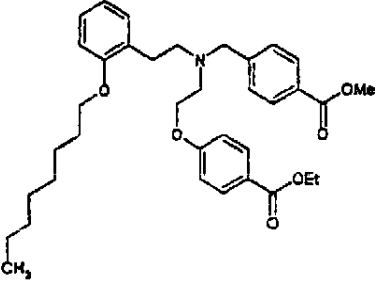
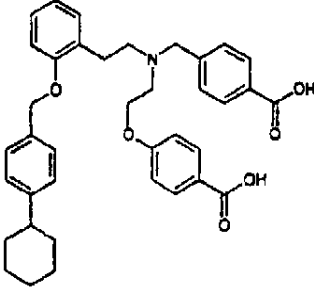
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
83		607 (M+1), Rt=3,22
84		650 (M+1), Rt= 4,01
85		658 (M+1), Rt= 3,85

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
86		622 (M+1), Rt= 3,62
87		1,2 (m), 1,4 (m), 1,7 (m), 2,1 (t), 3,0-3,3 (m), 4,4 (s), 5,15 (s), 7,0-7,8 (m), 8,0 (d), 12,5 (br. s)
88		1,2 (m), 1,4 (m), 1,7 (m), 2,1 (t), 3,0-3,3 (m), 3,9 (s), 4,4 (s), 5,15 (s), 7,0-7,8 (m), 8,0 (d), 12,5 (br. s)

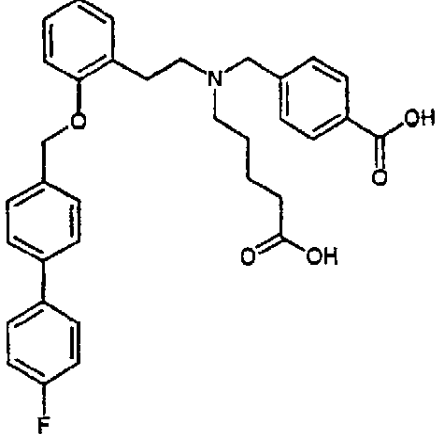
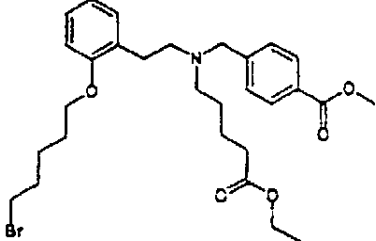
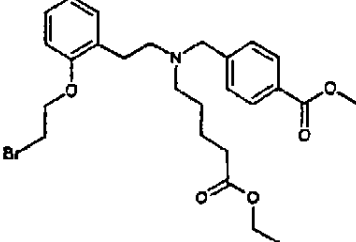
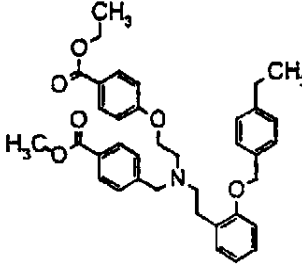
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
89		586 (M+1), Rt=4,21
90		615 (M+1), Rt= 4,19
91		637 (M+1), Rt= 4,30
92		610 (M+1), Rt= 4,25

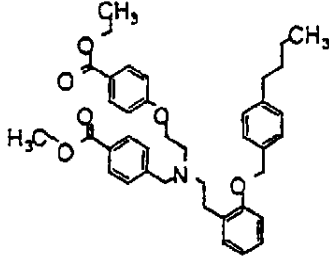
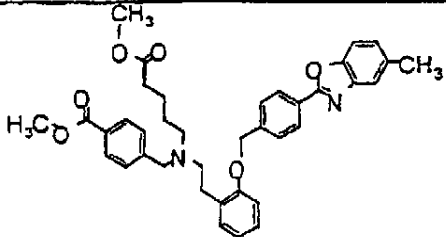
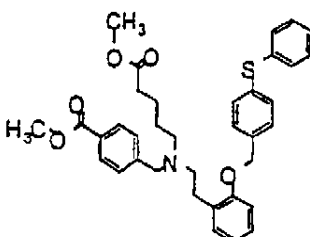
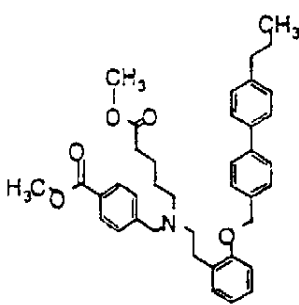
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
93		625 (M+1), Rt= 4,19
94		649 (M+1), Rt= 4,25
95		594 (M+1), Rt= 4,33
96		633 (M+1), Rt= 4,23

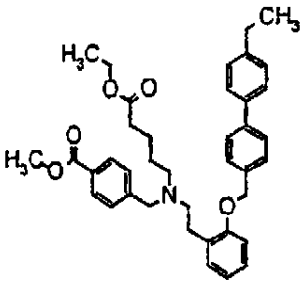
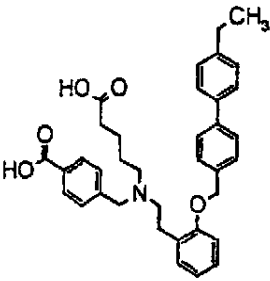
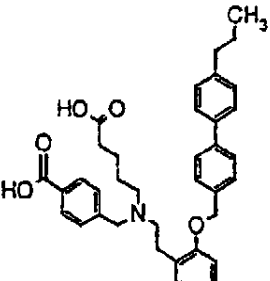
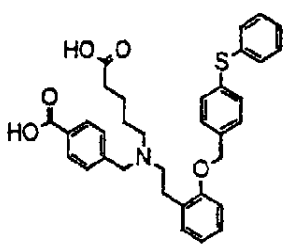
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
97		595 (M+1), Rt= 3,23
98		582 (M+1), Rt=3,45
99		550 (M+1), Rt= 3,38

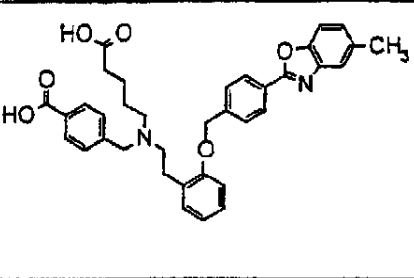
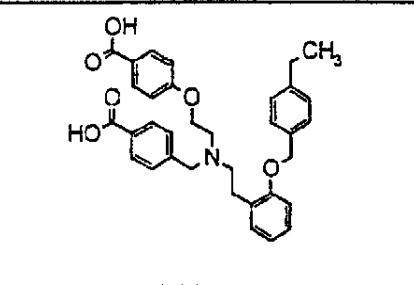
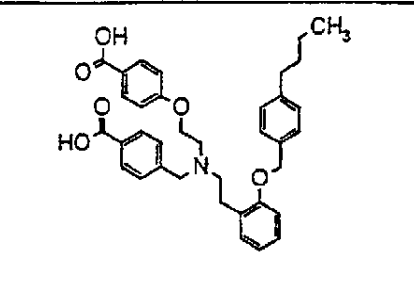
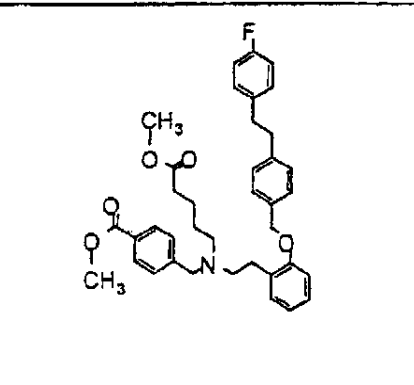
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
100		1,30 (t, 3H), 1,50-2,00 (m, 10H), 2,50 (m, 1H), 2,90 (m, 6H), 3,80 (s, 2H), 3,95 (m, 5H), 4,40 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,70-6,90 (m, 4H), 7,10-7,40 (m, 8H), 8,00 (m, 4H).
101		0,90 (m, 3H), 1,20-1,80 (m, 15H), 2,80 (s, 4H), 3,00 (t, 3H), 3,80-3,90 (m, 7H), 4,05 (t, 2H), 4,40 (q, 2H), 6,70-6,90 (m, 4H), 7,10-7,40 (m, 8H), 8,00 (m, 4H).
102		1,40-1,20 (m, 5H), 1,60-1,90 (m, 5H), 2,40 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,90 (m, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,30 (m, 4H), 7,50 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,00 (d, 2H).

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
103		0,90 (t, 3H), 1,40-1,20 (m, 10H), 1,60 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,30 (m, 4H), 6,90 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,05 (d, 2H).
104		2,37(dd), 2,58(m), 2,72(m), 3,61(s), 5,12(s), 12,3(br.s)
105		1,1 (m), 1,4 (m), 2,15 (t), 2,4 (t), 2,6 (m), 2,8 (m), 3,63 (s), 3,80 (s), 4,0(q), 5,10 (s), 6,85 (t), 7,0-7,2 (m), 7,4-7,8 (m), 7,9 (d)

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
106		555 (M+1), Rt=3,32
107		561 (M+1), Rt=3,53
108		519 (M+1), Rt=3,65
109		1,30 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 2,50 (q, 2H), 2,90 (m, 6H), 3,80 (s, 2H), 3,95 (m, 5H), 4,30 (q, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70-6,90 (m, 4H), 7,10- 7,40 (m, 8H), 8,00 (m, 4H).

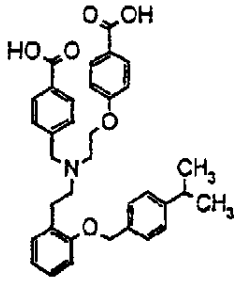
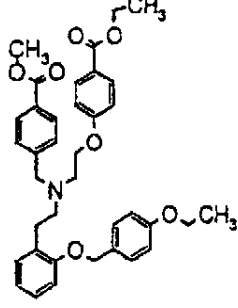
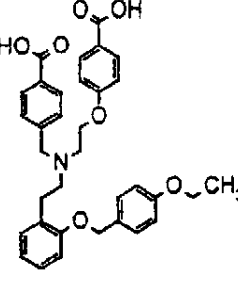
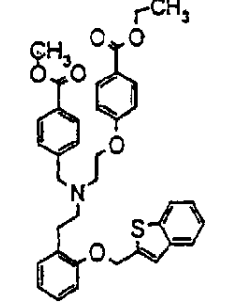
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
110		1,30 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,90 (m, 6H), 3,80 (s, 2H), 3,95 (m, 5H), 4,30 (q, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70- 6,90 (m, 4H), 7,10-7,40 (m, 8H), 8,00 (m, 4H).
111		1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,70 (m, 9H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 11H), 7,90 (d, 2H), 8,10 (d, 2H)
112		1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,70 (m, 6H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 15H), 7,90 (d, 2H)
113		1,00 (t, 3H), 1,70 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 14H), 7,90 (d, 2H)

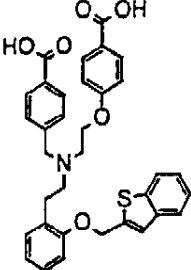
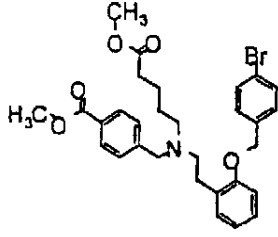
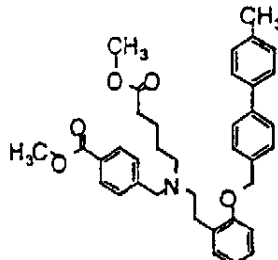
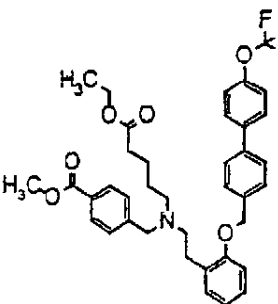
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retanční doba [min])
114		1,00 (m, 6H), 1,70 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,00 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 14H), 7,90 (d, 2H)
115		1,00 (t, 3H), 1,70 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50-2,80 (m, 8H), 3,60 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,90 (m, 16H)
116		1,00 (t, 3H), 1,70 (m, 6H), 2,20 (m, 2H), 2,50-2,80 (m, 8H), 3,40 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,90 (m, 16H), 12,0 (bs, 2H)
117		1,40 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,50-2,80 (m, 6H), 3,40 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,90 (m, 17H)

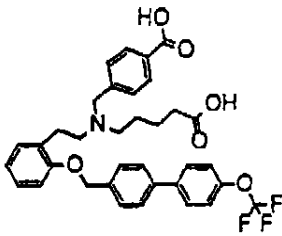
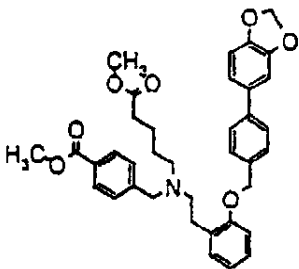
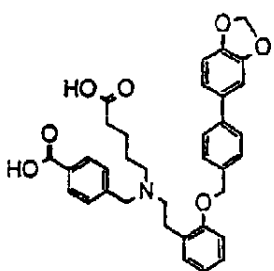
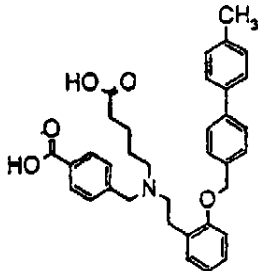
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
118		1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,20 (m, 6H), 4,20 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 11H), 7,90 (d, 2H), 8,10 (d, 2H)
119		1,20 (t, 3H), 2,50 (q, 2H), 3,30 (m, 6H), 4,20 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70-8,00 (m, 16H).
120		1,00 (t, 3H), 1,50 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,30 (m, 6H), 4,20 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,70-8,00 (m, 16H).
121		1,50 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,90 (m, 6H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 14H), 7,90 (d, 2H)

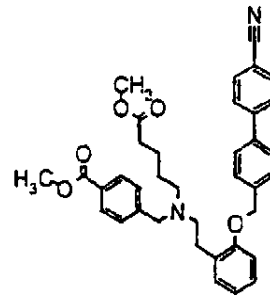
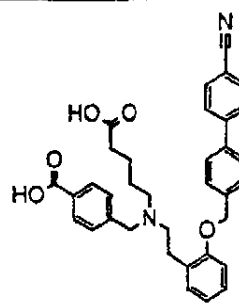
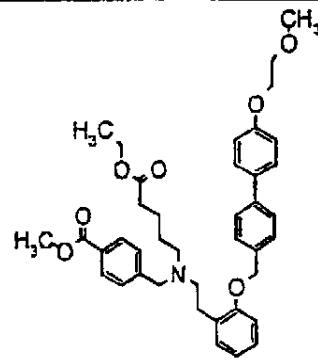
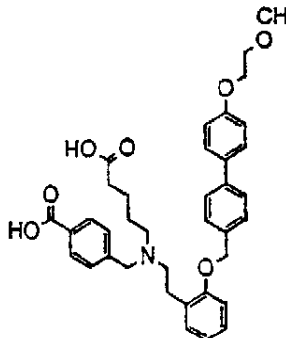
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
122		1,40 (t, 3H), 2,90 (m, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,95 (m, 5H), 4,30 (q, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70-7,40 (m, 12H), 8,00 (m, 4H).
123		3,00 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,30 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 6,70-7,40 (m, 12H), 8,00 (m, 4H).
124		1,40 (t, 3H), 2,90 (m, 6H), 3,40 (s, 3H), 3,70-4,10 (m, 11H), 4,30 (q, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70-7,40 (m, 12H), 8,00 (m, 4H).
125		3,00 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,50 (m, 6H), 4,00 (m, 2H), 4,30 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 6,70-7,40 (m, 12H), 8,00 (m, 4H).

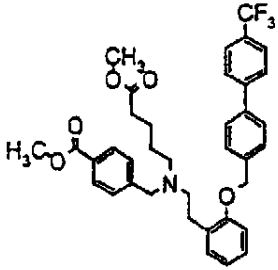
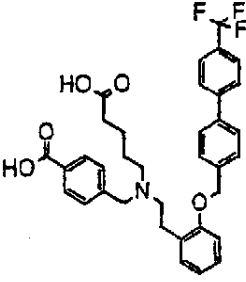
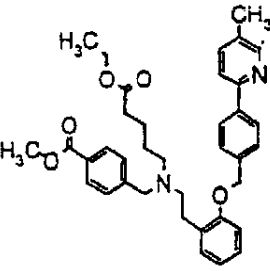
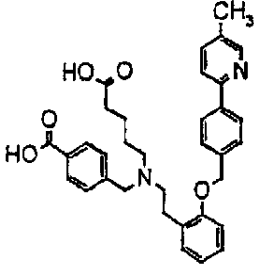
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
126		1,50 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 3,20 (m, 10H), 4,40 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80- 7,60 (m, 14H), 7,90 (d, 2H)
127		1,50 (m, 10H), 2,90 (m, 6H), 3,95 (m, 9H), 4,30 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70-7,40 (m, 12H), 8,00 (m, 4H).
128		1,20 (m, 5H), 1,70 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 4,30 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 6,70-7,40 (m, 12H), 8,00 (m, 4H).
129		1,20 (d, 6H), 1,40 (t, 3H), 2,70 (m, 7H), 3,80 (s, 2H), 3,95 (m, 5H), 4,30 (q, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70-6,90 (m, 4H), 7,10-7,40 (m, 8H), 8,00 (m, 4H).

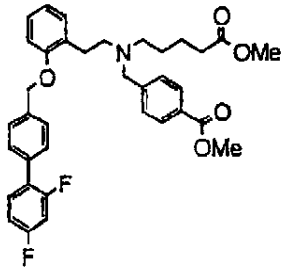
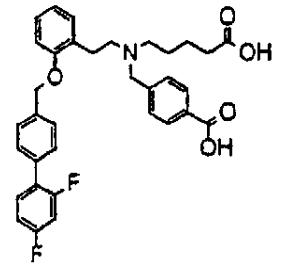
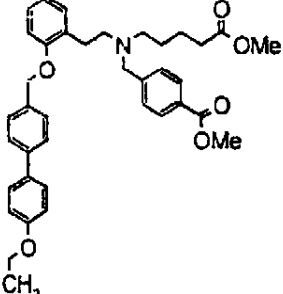
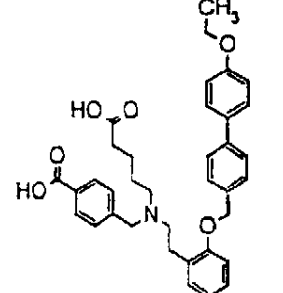
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
130		1,20 (d, 6H), 2,70 (m, 1H), 3,30 (m, 6H), 4,20 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70-8,00 (m, 16H).
131		1,40 (m, 6H), 2,70 (m, 6H), 3,80 (s, 2H), 3,95 (m, 7H), 4,30 (q, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70-6,90 (m, 4H), 7,10-7,40 (m, 8H), 8,00 (m, 4H).
132		1,30 (m, 3H), 2,80 (m, 6H), 4,00 (m, 6H), 4,90 (s, 2H), 6,70-8,00 (m, 16H).
133		624 (M+1)

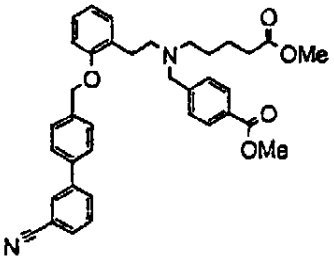
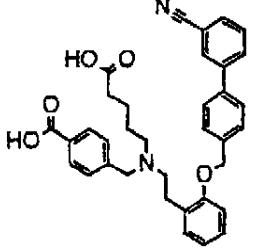
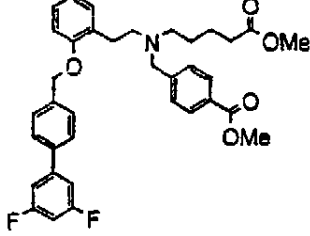
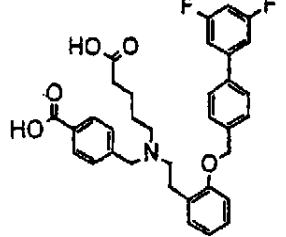
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
134		582 (M+1)
135		1,70 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80- 7,60 (m, 10H), 7,90 (d, 2H)
136		580 (M+1)
137		1,70 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80- 7,60 (m, 14H), 7,90 (d, 2H)

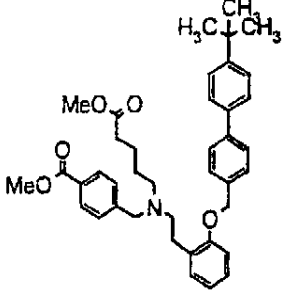
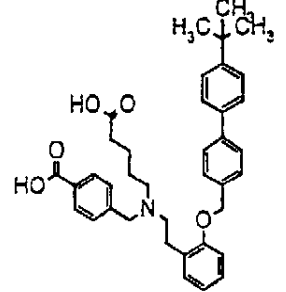
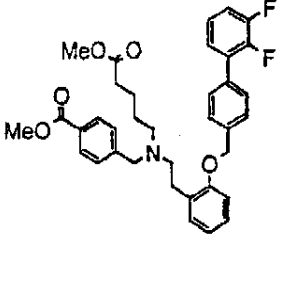
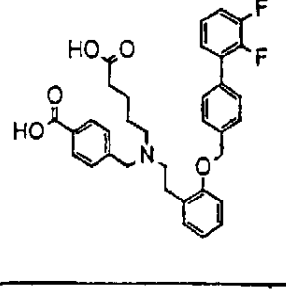
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmoty/retenční doba [min])
138		1,70 (m, 4H), 2,20-3,00 (m, 8H), 3,60 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,90 (m, 16H), 12,0 (bs, 2H)
139		610 (M+1), Rt=3,51 ³⁾
140		582 (M+1)
141		552 (M+1)

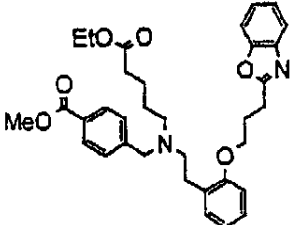
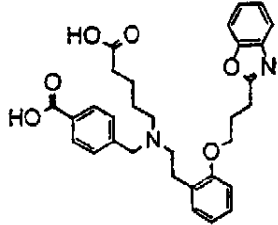
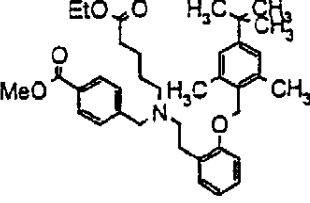
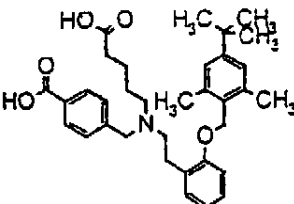
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
142		591 (M+1), Rt=3,42 ³⁾
143		563 (M+1)
144		1,70 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 4,20 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-8,00 (m, 16H)
145		1,70 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 3,00-3,50 (m, 11H), 3,70 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80- 7,90 (m, 16H)

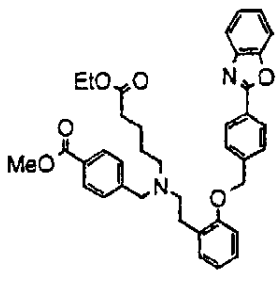
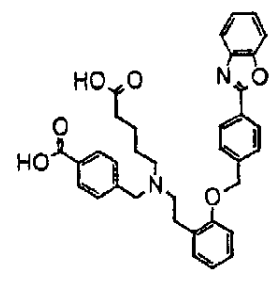
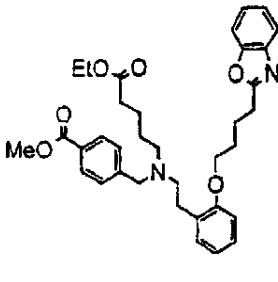
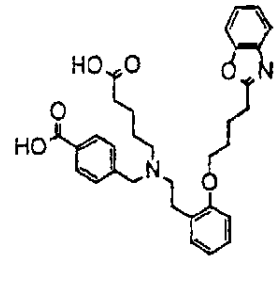
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
146		1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 14H), 7,90 (d, 2H)
147		1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 3,10 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,80 (m, 14H), 8,00 (d, 2H)
148		1,20 (t, 3H), 1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80- 7,60 (m, 10H), 7,90 (m, 4H), 8,50 (m, 1H)
149		553 (M+1), Rt=2,29

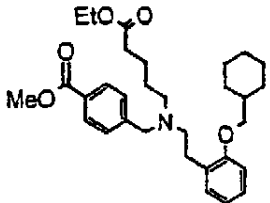
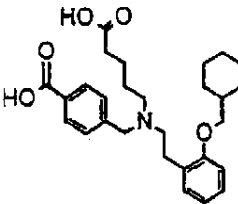
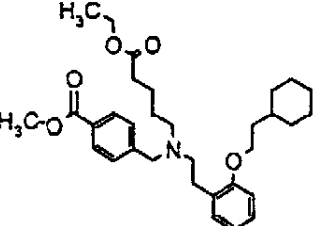
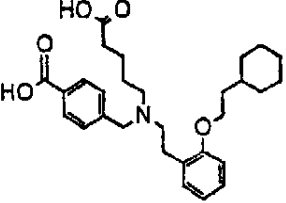
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
150		1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 13H), 7,90 (m, 2H)
151		574 (M+1), Rt=3,24
152		1,60 (m, 7H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80- 7,60 (m, 14H), 7,90 (m, 2H)
153		1,50 (m, 7H), 2,20 (t, 2H), 3,40 (m), 4,10 (q, 2H), 4,50 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,70-7,80 (m, 14H), 8,00 (d, 2H)

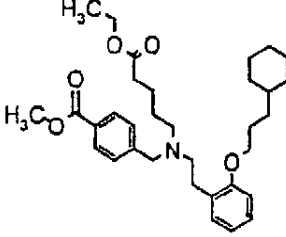
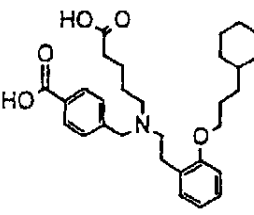
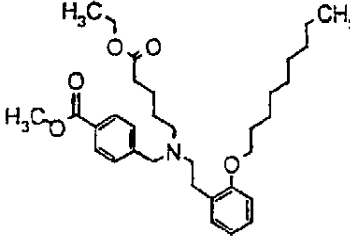
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
154		1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,70-8,20 (m, 16H)
155		1,50 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 3,40 (m), 4,50 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,70- 8,20 (m, 16H)
156		1,50 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 13H), 7,90 (m, 2H)
157		1,50 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 3,40 (m), 4,50 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,70- 8,20 (m, 15H)

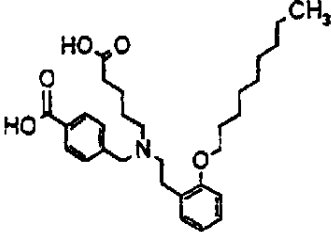
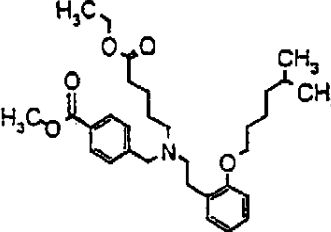
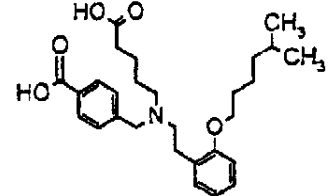
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
158		1,40 (s, 9H), 1,50 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 14H), 7,90 (m, 2H)
159		1,30 (s, 9H), 1,50 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 3,40 (m), 4,50 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,70-8,20 (m, 16H)
160		602 (M+1), Rt=3,56 ³⁾
161		1,50 (m, 4H), 2,00-3,50 (m), 4,50 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,70-8,20 (m, 15H)

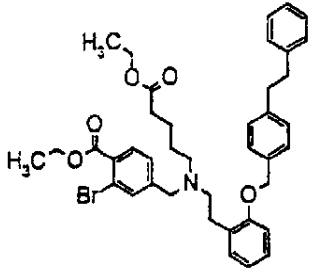
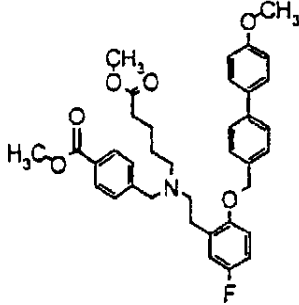
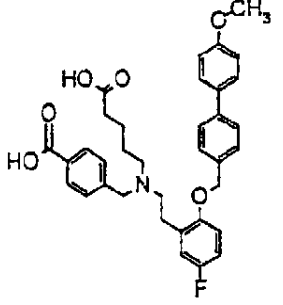
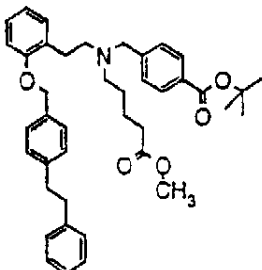
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
162		1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 6H), 2,20-2,80 (m, 10H), 3,60 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (m, 4H), 6,80-8,00 (m, 12H)
163		531 (M+1), R _t =2,95 ³⁾
164		1,40 (m, 16H), 2,10 (m, 2H), 2,30 (m, 8H), 2,60 (m, 4H), 2,80 (m), 3,50 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,90- 7,40 (m, 8H), 7,90 (d, 2H)
165		1,30 (s, 9H), 1,50 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,80 (m), 3,90 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,90-7,40 (m, 8H), 7,90 (d, 2H)

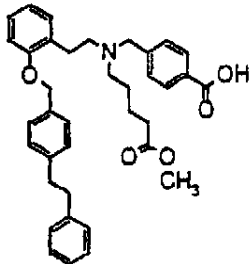
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
166		1,20 (t, 3H), 1,50 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,80 (m, 12H), 7,90 (d, 2H), 8,10 (d, 2H)
167		579 (M+1), Rt=3,42
168		587 (M+1), Rt=3,44 ³⁾
169		545 (M+1), Rt=3,19

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
170		1,00-1,70 (m, 18H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,90 (d, 2H)
171		1,00 (m, 2H), 1,30 (m, 4H), 1,70 (m, 9H), 2,20 (t, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,70 (d, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 8,10 (d, 2H)
172		1,00-1,70 (m, 20H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,90 (m, 5H), 4,10 (q, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,90 (d, 2H)
173		1,00 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,70 (m, 10H), 1,90 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 4,00 (t, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,80 (m, 2H),

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
		7,20 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 8,10 (d, 2H)
174		0,80-1,70 (m, 22H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,90 (m, 5H), 4,10 (q, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,90 (d, 2H)
175		1,00 (m, 2H), 1,30 (m, 7H), 1,70 (m, 8H), 1,90 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,90 (t, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 8,10 (d, 2H)
176		0,80 (t, 3H), 1,20-1,70 (m, 21H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,90 (m, 5H), 4,10 (q, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,90 (d, 2H)

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
177		0,90 (t, 3H), 1,30 (m, 12H), 1,70 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,90 (t, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 8,10 (d, 2H)
178		0,90 (d, 6H), 1,10-1,70 (m, 14H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,90 (m, 5H), 4,10 (q, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,90 (d, 2H)
179		0,90 (d, 6H), 1,20 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,70 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,90 (t, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 8,10 (d, 2H)

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
180		1,50 (m, 8H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,60-3,00 (m, 8H), 3,60 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 4,40 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 14H), 7,60 (m, 2H)
181		1,00 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80- 7,00 (m, 5H), 7,40 (m, 4H), 7,50 (m, 4H), 7,90 (d, 2H)
182		1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 3,00 (m, 6H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,00 (m, 5H), 7,50 (m, 8H), 8,00 (d, 2H)
183		1,50 (m, 13H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,60- 3,00 (m, 8H), 3,60 (m, 5H), 4,40 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 15H),

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
analog 1.2)		7,80 (m, 2H)
184		580 (M+1), Rt=3,87

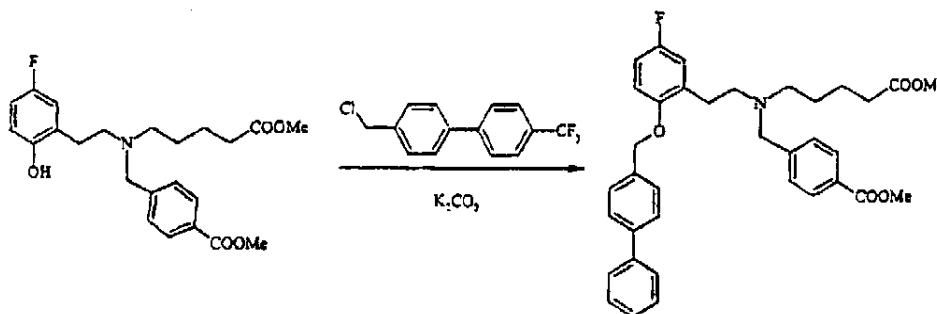
1) NMR–podmínky: D6–DMSO, 300 MHz

2) LC/MS–podmínky: sloupec Symmetry C18 2,1*150 mm; eluent: acetonitril/0,6 g HCl 30%/H₂O; gradient: 10 % acetonitril až 90 % acetonitril; tok: 0,6 ml/min; detektor: UV 210 nm

3) LC/MS–podmínky: sloupec Symmetry C18 2,1*150 mm; eluent: acetonitril/H₂O (0,1 % kyseliny mravenčí); gradient: 10 % acetonitril až 90 % acetonitril; tok: 0,5 ml/min; detektor: UV 210 nm.

Příklad 185

Methylester kyseliny 4-[(2-{5-fluor-2-[(4'-methyl-1,1'-bifenyl-4-yl)methoxy]fenyl}ethyl)amino]methyl}benzoové (5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoové



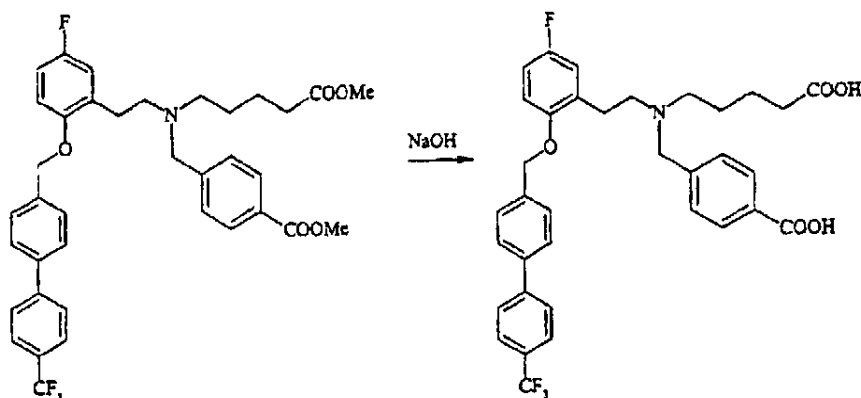
447 mg (0,93 mmol) methylesteru kyseliny 4-([5-methoxy-5-oxopentyl]-[2-(5-fluor-2-hydroxyfenyl)ethyl]amino)methyl}benzoové z příkladu XII a 227 mg (1,02 mmol) 4-(chloromethyl-4'-(trifluormethyl)-1,1'-bifenylu se rozpustí v 10 ml acetonitrilu, přidá se 455 mg (1,40 mmol) uhličitanu cesného a malé množství jodidu draselného a reakční směs se zahřívá po dobu 48 hodin k varu pod zpětným chladičem. Suspence se potom přefiltruje, zahustí a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (5 : 1).

Výtěžek: 447 mg (73,6 % teorie) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6):

$\delta = 1,00$ (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80 – 7,00 (m, 3H), 7,30 (d, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,70 (m, 4H), 7,90 (d, 2H).

Příklad 186

Kyselina 4-[[[4-karboxybutyl]-2-{5-fluor-2-[(4'-methyl-1,1'-bifenyl-4-yl)methoxy]fenyl}-ethyl]amino]methyl]benzoová



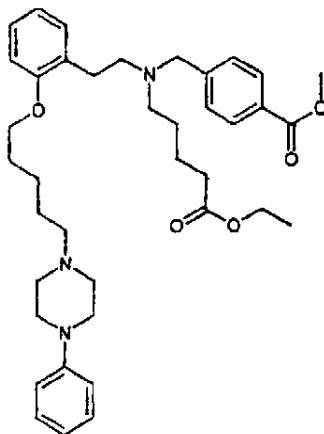
0,45 g (0,69 mmol) methylesteru kyseliny 4-[[[2-{5-fluor-2-[(4'-methyl-1,1'-bifenyl-4-yl)methoxy]fenyl]-ethyl-(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl]benzoové z příkladu 185 se rozpustí v 8 ml methanolu, přidá se 0,5 ml hydroxidu sodného (45%) a 1,5 ml dichlormethanu a roztok se míchá po dobu 8 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se potom extrahuje diethyletherem, vodná fáze se okyslí kyselinou sírovou, extrahuje se ethylesterem kyseliny octové, přefiltruje se přes extrelut a zahustí se.

Výtěžek: 245 mg (57,3 % teorie) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD):

$\delta = 1,60$ (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 3,00 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,00 (m, 3H), 7,50 (m, 4H), 7,70 (m, 6H), 7,90 (d, 2H).

Příklad 187

Methyl-4-[[[5-ethoxy-5-oxopentyl)-(2-{[5-(4-fenylpiperazin)pentyl]oxy}fenethyl)amino]-methyl]benzoát



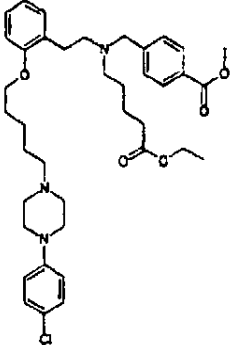
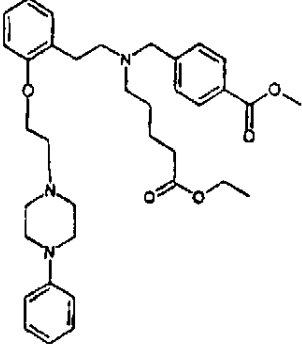
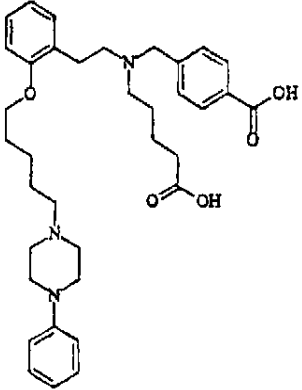
200,0 mg (0,355 mmol) methyl-4-[[{2-[(5-brompentyl)oxy]fenethyl}-(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino]methyl]benzoátu z příkladu 107, 69,21 mg N-fenylpiperazinu a 71,95 mg (0,711 mmol) triethylaminu se ve 2 ml tetrahydrofuranu zahřívá po dobu 18 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom promyje vodou a chromatografuje se na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu (10 : 1) jako pohyblivé fáze.

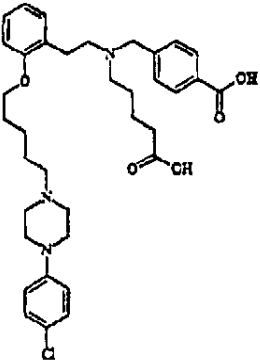
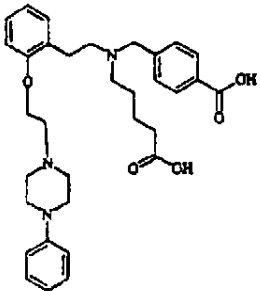
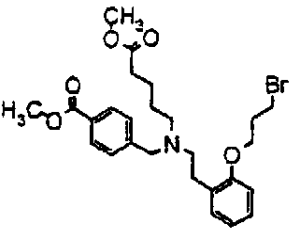
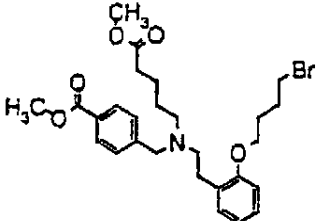
Výtěžek: 66,0 mg (28,83 %)

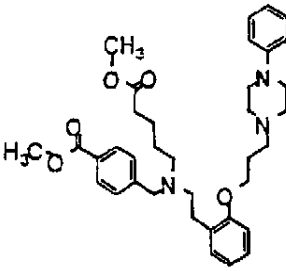
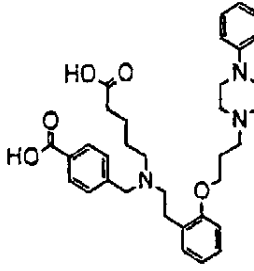
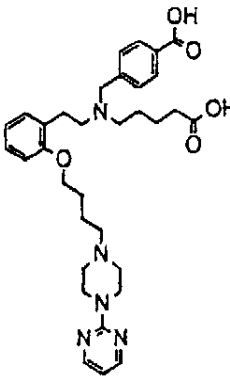
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,12 (t, 3H), 1,44 (m, 8H), 1,65 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,88 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 6,70 – 6,90 (m, 5H), 7,0 – 7,2 (m, 4H), 7,4 (d, 2H), 7,8 (d, 2H).

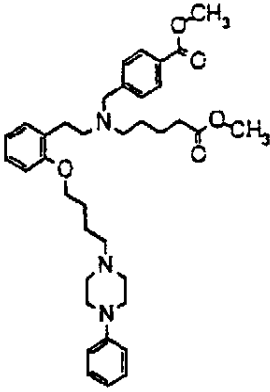
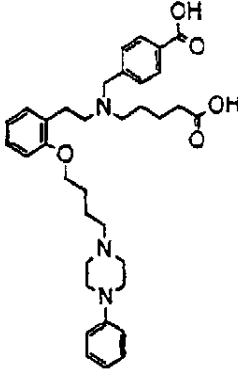
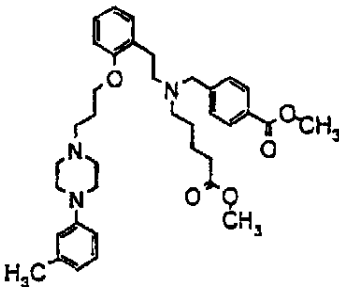
Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny, přičemž se vychází:

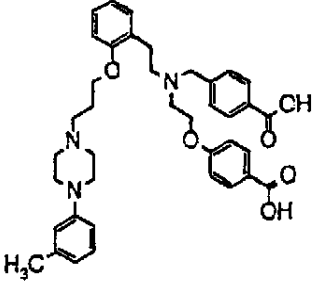
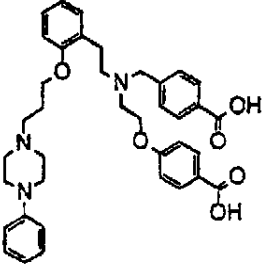
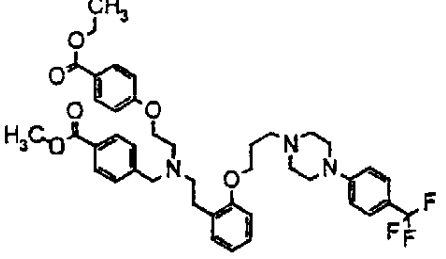
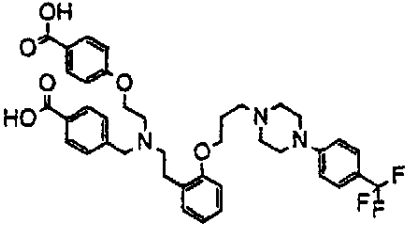
- 15 v příkladě 188 ze sloučeniny z př. 107 a N-(4-chlorfenyl)piperazinu
- v příkladě 189 ze sloučeniny z př. 108 a N-fenylpiperazinu
- v příkladě 190 ze sloučeniny z př. 187 přes způsob E)
- v příkladě 191 ze sloučeniny z př. 188 přes způsob E)
- v příkladě 192 ze sloučeniny z př. 189 přes způsob E)
- 20 v příkladě 193 ze sloučeniny z př. I a 1,3-dibrompropanu přes způsob D)
- v příkladě 194 ze sloučeniny z př. I a 1,3-dibrombutanu přes způsob D)
- v příkladě 195 ze sloučeniny z př. 193 a N-fenylpiperazinu
- v příkladě 196 ze sloučeniny z př. 195 přes způsob E)
- v příkladě 197 ze sloučeniny z př. 194 a N-2-pyrimidinpiperazinu přes způsob E),
- 25 v příkladě 198 ze sloučeniny z př. 194 a N-fenylpiperazinu
- v příkladě 199 ze sloučeniny z př. 198 přes způsob E)
- v příkladě 200 ze sloučeniny z př. 193 a N-2-methylfenylpiperazinu
- v příkladě 201 ze sloučeniny z př. 200 přes způsob E)
- v příkladě 202 ze sloučeniny z př. 194 přes způsob E)
- 30 v příkladě 203 ze sloučeniny z př. 202 přes způsob E)
- v příkladě 204 ze sloučeniny z př. IX a 1,3-dibrompropanu přes způsob D)
- v příkladě 205 ze sloučeniny z př. 204 a N-2-methylfenylpiperazinu přes způsob E)
- v příkladě 206 ze sloučeniny z př. 204 a N-fenylpiperazinu přes způsob E)
- v příkladě 207 ze sloučeniny z př. 204 a N-4-trifluormethylfenylpiperazinu
- 35 v příkladě 208 ze sloučeniny z př. 207 přes způsob E)
- v příkladě 209 ze sloučeniny z př. 204 a N-2,4-difluorfenylpiperazinu
- v příkladě 210 ze sloučeniny z př. 209 přes způsob E)

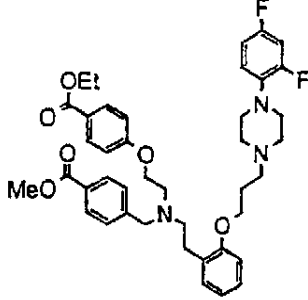
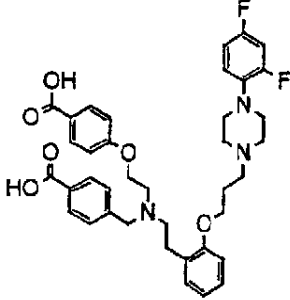
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
188		679 (M+1), Rt=3,60
189		602 (M+1), Rt=3,60
190		601 (M+1), Rt=2,43

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
191		635 (M+1), Rt=2,58
192		559 (M+1), Rt=2,11
193		1,50 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,70 (m, 6H), 3,50 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 6,80-7,40 (m, 6H), 7,90 (d, 2H)
194		1,50 (m, 4H), 1,90 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,70 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (m, 5H), 6,80-7,40 (m, 6H), 7,90 (d, 2H)

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
195		1,50 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,70 (m, 8H), 3,10 (m, 8H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 6,80-7,40 (m, 11H), 7,90 (d, 2H)
196		574 (M+1)
197		1,50-2,80 (m, 20H), 3,60 (s, 2H), 3,80 (m, 6H), 4,00 (t, 2H), 6,50-7,40 (m, 7H), 7,90 (d, 2H), 8,20 (d, 2H)

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
198		1,50 (m, 8H), 2,20 (t, 2H), 2,70 (m, 12H), 3,10 (m), 3,60 (m, 5H), 4,00 (m, 5H), 6,80-7,40 (m, 11H), 7,90 (d, 2H)
199		1,50 (m, 8H), 2,20 (t, 2H), 2,80-2,50 (m, 12H), 3,20 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 6,80-7,40 (m, 11H), 7,90 (d, 2H)
200		1,50-3,20 (m), 3,60 (m, 5H), 4,00 (m, 5H), 6,80- 7,40 (m, 10H), 7,90 (d, 2H)

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
205		652 (M+1), Rt=2,53 ³⁾
206		638 (M+1), Rt=2,39 ³⁾
207		1,30 (t, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,50 (m, 6H), 2,90 (m, 6H), 3,20 (m, 4H), 4,00 (m, 9H), 4,30 (q, 2H), 6,80-7,40 (m, 12H), 8,00 (m, 4H).
208		706 (M+1), Rt=2,64 ³⁾

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
209		1,30 (t, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,50 (m, 6H), 2,80 (s, 4H), 3,00 (m, 6H), 4,00 (m, 9H), 4,30 (q, 2H), 6,80- 7,40 (m, 11H), 8,00 (m, 4H).
210		674 (M+1); Rt=2,60 ²⁾

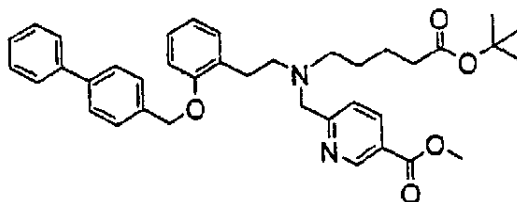
1) NMR-podmínky: D6-DMSO, 300 MHz

5 2) LC/MS-podmínky: sloupec Symmetry C18 2,1*150 mm; eluent: acetonitril/0,6 g HCl 30%/H₂O; gradient: 10 % acetonitril až 90 % acetonitril; tok: 0,6 ml/min; detektor: UV 210 nm

10 3) LC/MS-podmínky: sloupec Symmetry C18 2,1*150 mm; eluent: acetonitril/H₂O (0,1 % kyseliny mravenčí); gradient: 10 % acetonitril až 90 % acetonitril; tok: 0,5 ml/min; detektor: UV 210 nm.

Příklad 211

Methyl-6-[[{2-[2-(1,1'-bifeny-4-ylmethoxy)fenyl]ethyl}-(5-terc-butoxy-5-oxopentyl)-amino]methyl}nikotinát



5

K roztoku 132,0 mg (0,29 mmol) sloučeniny z příkladu XXa ve 3 ml dimethylformamidu se přidá 198,5 mg (1,44 mmol) uhličitana draselného, 121,1 mg (0,32 mmol) methyl-6-(brom-methyl)nikotinátu a katalytické množství jodidu draselného. Reakční směs se míchá po dobu 16 hodin při teplotě místnosti a reakce se kontroluje pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Roztok se potom smísí s vodou a extrahuje se směsí ethylacetátu a cyklohexanu (1 : 1). Organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se odstraní. Produkt se čistí chromatograficky na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (10 : 1).

10

Výtěžek: 55,8 %

15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,16 – 1,58 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 2,11 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,70 – 2,81 (m, 2H), 2,82 – 2,92 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,82 – 7,62 (m, 14H), 8,04 – 8,17 (m, 1H), 9,02 – 9,08 (m, 1H).

20

Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny, přičemž se vychází:

v příkladě 212 ze sloučeniny z př. XXa a 2-methoxykarbonylbenzylchloridu

v příkladě 213 ze sloučeniny z př. XXa a 3-*t*-butoxykarbonylbenzylchloridu

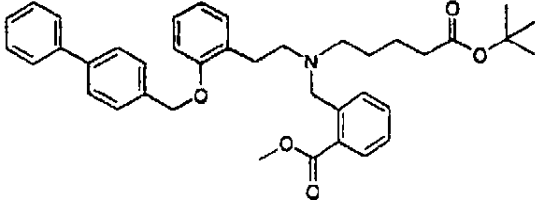
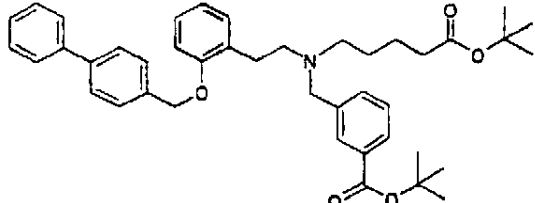
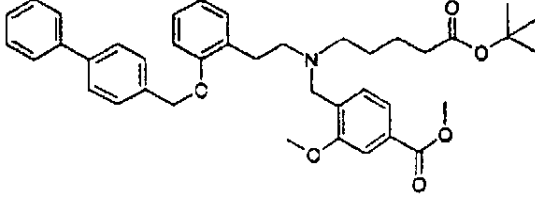
v příkladě 214 ze sloučeniny z př. XXa a 2-methoxy-4-methoxykarbonylbenzylchloridu

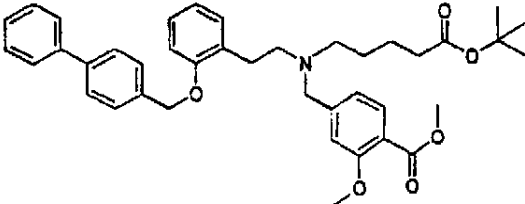
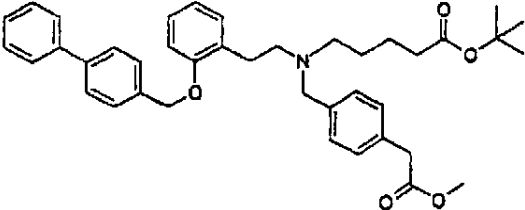
25

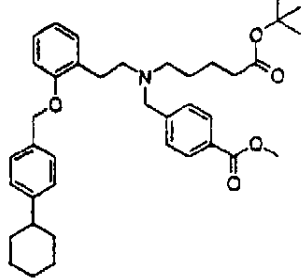
v příkladě 215 ze sloučeniny z př. XXa a 3-methoxy-4-methoxykarbonylbenzylchloridu

v příkladě 216 ze sloučeniny z př. XXa a 4-methoxykarbonylmethylbenzylchloridu

v příkladě 217 ze sloučeniny z př. XXb a 4-methoxykarbonylbenzylchloridu

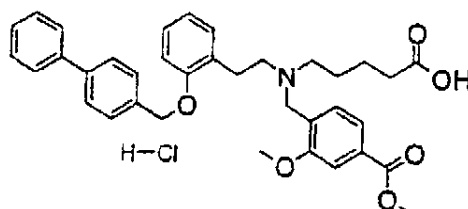
Příklad	Struktura	výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
212		66,4	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,39 (s, 9H), 1,45 – 1,52 (m, 4H), 2,07 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,65 – 2,75 (m, 2H), 2,77 – 2,87 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,78 – 7,80 (m, 17H).
213		85,5	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,35 – 1,64 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,57 (s, 9H), 2,10 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,66 – 2,76 (m, 2H), 2,79 – 2,91 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,80 – 7,92 (m, 17H).
214		42,8	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,31 – 1,57 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 2,11 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,68–2,78 (m, 2H), 2,81

Příklad	Struktura	výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba- [min])
			-2,92 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,81-7,64 (m, 16H).
215		55,6	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,34 - 1,61 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 2,03-2,16 (m, 2H), 2,35 - 2,55 (m, 2H), 2,64 - 2,76 (m, 2H), 2,77 - 2,93 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,73-7,73 (m, 16H).
216		57,7	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,34 - 1,59 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 2,11 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,62-2,74 (m, 2H), 2,78 - 2,90 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,80 - 7,64 (m, 17H).

Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
217		50,1	LC/MS: 4,52 min, m/z = 614 (M+1).

Příklad 218

- 5 Hydrochlorid kyseliny 5-{{2-[2-(1,1'-bifenyl-4-ylmethoxy)fenyl]ethyl}-[2-methoxy-4-(methoxykarbonyl)-benzyl]amino}pentanové



- 10 K roztoku 96,7 mg (0,15 mmol) sloučeniny z příkladu 214 ve 3 ml dioxanu se přidá 5 ml 1 M kyseliny chlorovodíkové v dioxanu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti za kontroly reakce pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Po ukončení reakce se rozpouštědlo odstraní a získaný produkt se čistí pomocí chromatografie na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu (10 : 1).

15 Výtěžek: 51,8 mg (55,2 %)

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,37 – 1,49 (m, 2H), 1,59 – 1,80 (m, 2H), 2,03 – 2,26 (m, 2H), 2,95 – 3,37 (m, 6H), 3,83 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,82 – 7,77 (m, 16H), 9,45 (bs, 1H), 12,08 (bs, 1H).

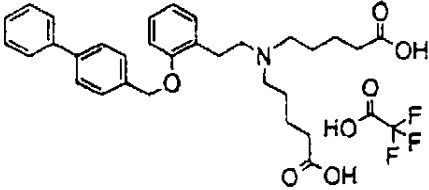
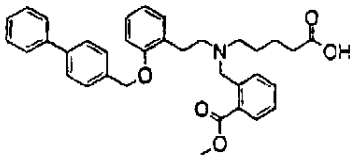
- 20 Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny, přičemž se dále jdoucího zmýdelnění monoesteru dosáhne následujícím způsobem:

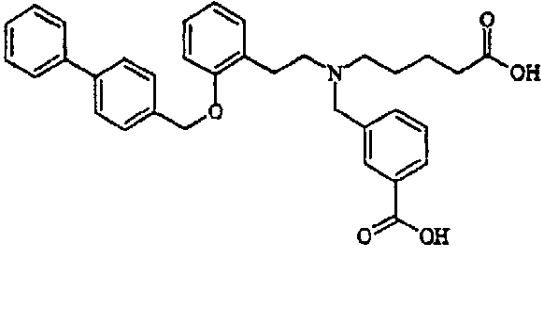
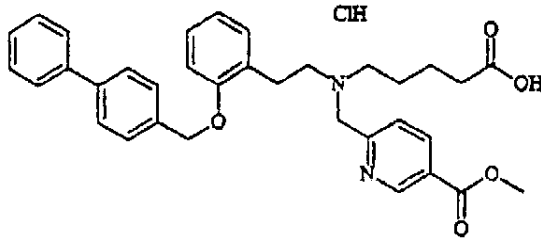
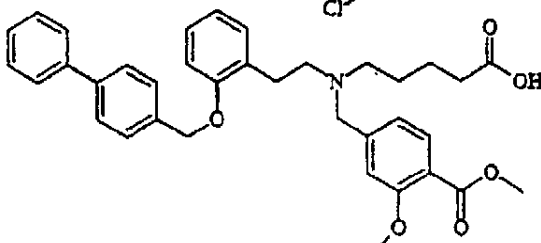
- 25 Směs 0,078 mmol monoesteru, 1 ml vody, 200 μl 45% hydroxidu sodného a 2 ml dioxanu se míchá po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Potom se okyselí 1 N kyselinou chlorovodíkovou a rozpouštědlo se odstraní. Získaný zbytek se vyjme do ethylalkoholu a odfiltruje se vytvořený

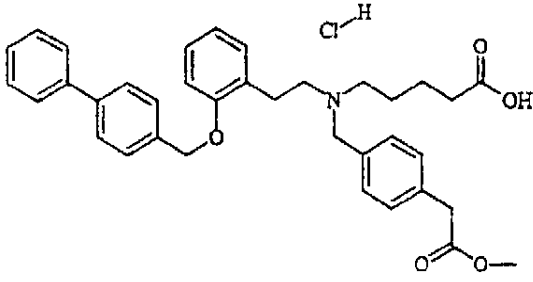
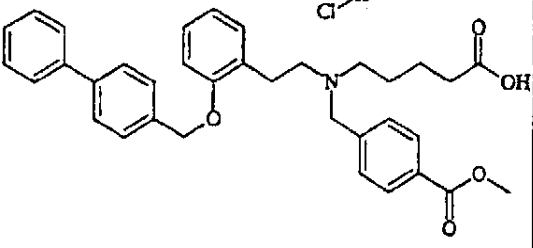
chlorid sodný. Získaný produkt se čistí chromatograficky (preparativní chromatografie na tenké vrstvě, ethylalkohol).

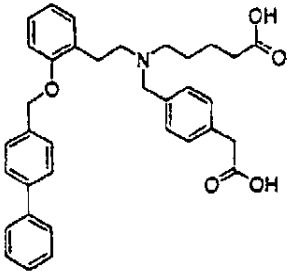
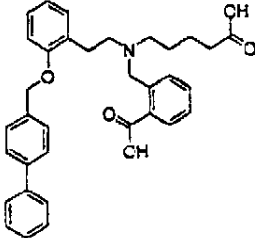
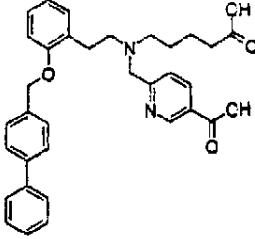
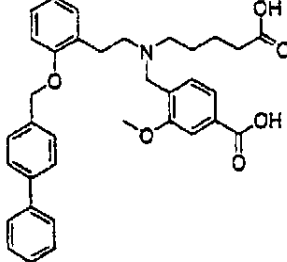
Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny, přičemž se vychází:

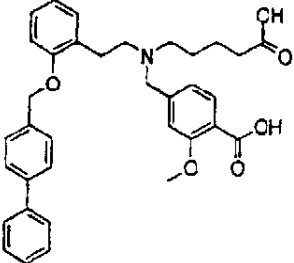
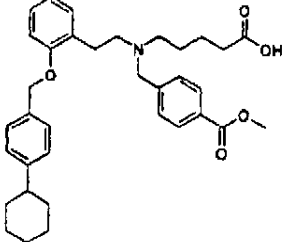
- 5 v příkladě 219 ze sloučeniny z př. XXa a ethylesteru kyseliny brompentanové analogicky jako v příkladě 211 a 218
- v příkladě 220 z 212
- v příkladě 221 z 213
- 10 v příkladě 222 z 211
- v příkladě 223 z 215
- v příkladě 224 z 216
- v příkladě 225 ze sloučeniny z př. XXa a 4-methoxykarbonylbenzylchloridu analogicky jako v příkladě 211 a 218
- 15 v příkladě 226 z 216
- v příkladě 227 z 212
- v příkladě 228 z 211
- v příkladě 229 z 214
- v příkladě 230 z 215
- 20 v příkladě 231 z 217.

Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
219		69,4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1,38 – 1,77 (m, 8H), 2,21 – 2,35 (m, 4H), 3,02 – 3,26 (m, 6H), 3,27 – 3,60 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,64 – 7,69 (m, 13H), 9,14 (bs, 1H), 12,10 (bs, 2H).
220 (z 212)		77,3	LC/MS: 3,61 min [m/z = 552 (M+H)]
221 (z 213)		39,8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1,42 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,58 –

Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
			1,86 (m, 2H), 2,15 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,86 – 3,25 (m, 7H), 4,45 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,67 – 8,33 (m, 17H), 12,18 (bs, 1H), 13,12 (bs, 1H).
222 (z 211)		44,6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1,38 – 1,49 (m, 2H), 1,62 – 1,75 (m, 2H), 2,17 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,01 – 3,11 (m, 2H), 3,12 – 3,21 (m, 2H), 3,22 – 3,46 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,82 – 8,39 (m, 16H), 9,08 (bs, 1H).
223 (z 215)		32,8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1,28 – 1,53 (m, 2H), 1,60 – 1,83 (m, 2H), 2,08 – 2,25 (m, 2H), 2,93 – 3,39 (m, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,77 – 7,80 (m, 16H).

Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
			10,26 (bs, 1H), 12,11 (bs, 1H).
224 (z 216)		48,8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1,34 – 1,51(m, 2H), 1,58 – 1,80 (m, 2H), 2,16 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,91 – 3,23 (m, 6H), 3,58 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,82 – 7,77 (m, 17H), 10,12 (bs, 1H), 12,11 (bs, 1H).
225		70,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1,36 – 1,52 (m, 2H), 1,59 – 1,79 (m, 2H), 2,04 – 2,24 (m, 2H), 2,89 – 3,26 (m, 6H), 3,81 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,76 – 8,13 (m, 17H), 10,24 (bs, 1H), 12,09 (bs, 1H).

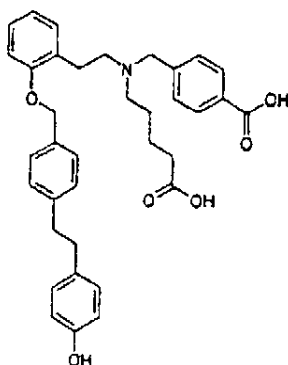
Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retanční doba [min])
226 (z 216)		100	LC/MS = 4,09 min, m/z = 552 (M+H).
227 (z 212)		76,9	LC/MS = 3,60 min, m/z = 538 (M+H).
228 (z 211)		78,9	LC/MS = 3,29 min, m/z = 539 (M+H).
229 (z 214)		76,2	LC/MS = 3,42 min, m/z = 568 (M+H).

Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
230 (z 215)		79,2	LC/MS = 3,32 min, m/z = 568 (M+H).
231 (z 217)		76,2	LC/MS: 3,99 min, m/z = 558 (M+H).

Příklad 232

5

Kyselina 4-[[[(4-karboxybutyl)-{2-[2-({4-[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]benzyl}oxy)fenyl]ethyl}-amino)methyl]benzoová



10 27 mg (0,037 mmol) methylesteru kyseliny 4-[[{2-[2-({4-[2-(4-{[terc-butyl(dimethyl)silyl]-oxy}fenyl)ethyl]benzyl}oxy)fenyl]ethyl}-{5-ethoxy-5-oxopentyl}amino)methyl]benzoové
z příkladu XXI se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu, přidá se 0,03 ml tetrabutylamoniumfluoridu
(1 M roztok v tetrahydrofuranu) a roztok se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti.
Rozpouštědlo se potom ve vakuu odpaří, získaný zbytek se rozpustí ve 2 ml methylalkoholu, při-
15 dá se 0,05 ml hydroxidu sodného (45%) a 0,2 ml dichlormethanu a reakční směs se míchá po
dobu 8 hodin při teplotě místnosti. Směs se potom zahustí, přidá se voda a roztok se okyslí kysel-
linou sírovou. Pevná látka se odfiltruje a usuší.

Výtěžek: 20 mg (93 % teorie)

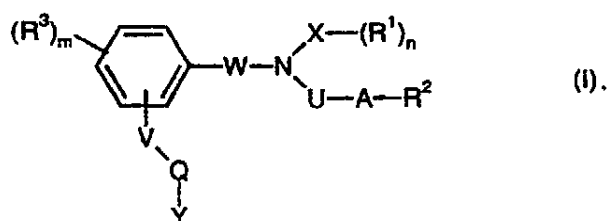
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD): $\delta = 1,45$ (m, 4H), 2,30 (t, 2H), 2,80 (m, 4H), 3,00 – 3,40 (m), 4,80 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,60 (m, 2H), 6,90 – 7,30 (10H), 7,50 (d, 2H), 8,00 (d, 2H).

5

PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Deriváty aminoalkankarboxylové kyseliny obecného vzorce I



ve kterém

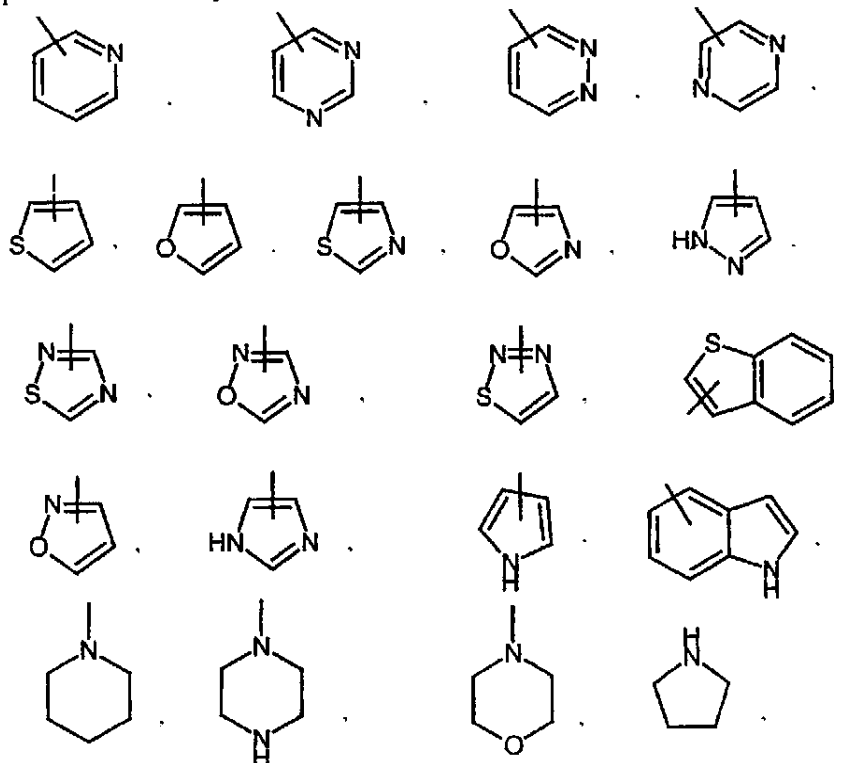
15

V značí kyslíkový atom,

20

Q chybí nebo značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu až s 9 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkendylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkindylovou skupinu vždy až se 4 uhlíkovými atomy, které mohou být jednoduše substituované atomem halogenu,

Y značí vodíkový atom, skupinu NR^8R^9 , cyklohexylovou skupinu, fenylovou skupinu, naftylovou skupinu nebo heterocyklus ze skupiny zahrnující



25

kteře mohou být také vázané přes atom dusíku,

přičemž cyklické zbytky mohou být jednou až třikrát substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou, přímou nebo rozvětvenou alkinylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou skupinou vždy až se 4 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nitroskupinou nebo skupinou SR^6 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} nebo $CONR^{11}R^{12}$, přičemž

R^6 značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy,

R^7 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy,

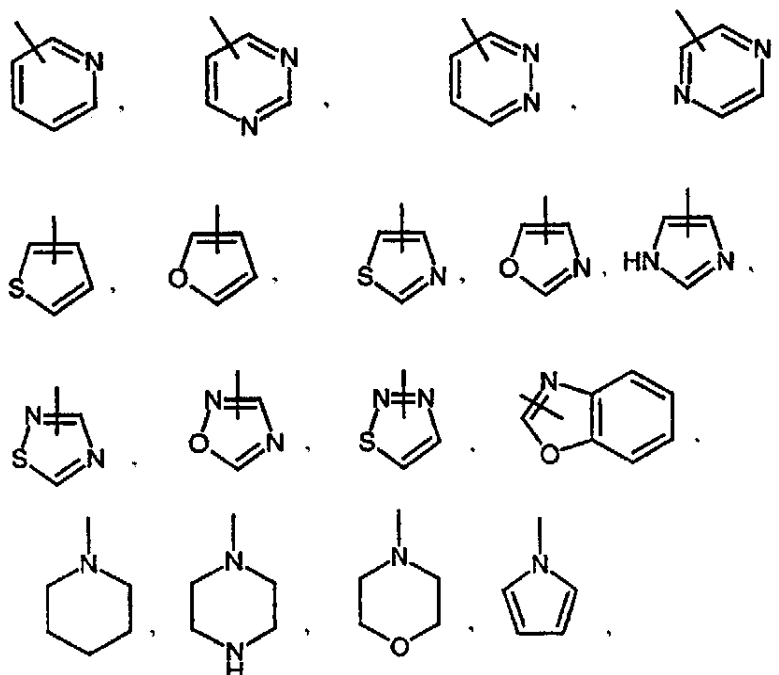
R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

přičemž fenylový zbytek může být jednou až třikrát substituovaný atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou, nebo dva substituenty z R^8 a R^9 nebo R^{11} a R^{12} mohou být spolu spojeny za tvorby pětičlenného nebo šestičlenného kruhu, který může být přerušen atomem kyslíku nebo dusíku a

R^{10} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

přičemž fenylový zbytek může být substituovaný jednou až třikrát atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

a/nebo mohou být cyklické zbytky substituované jednou až třikrát fenylovou skupinou nebo heterocyklem ze skupiny zahrnující



5 které mohou být vázány přímo nebo přes skupinu zahrnující O, S, SO, SO₂, NR⁴, SO₂NR⁷, CONR⁷, přímou nebo rozvětvenou alkylenovou, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou, přímou nebo rozvětvenou alkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou oxyalkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou sulfonylalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou thioalkylovou skupinu vždy až se 4 uhlíkovými atomy a mohou být substituované jednou až třikrát přímou
10 nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo skupinou SCH₃, OCF₃, NR⁸R⁹ nebo NR¹⁴COR¹⁷, přičemž

15 R¹⁴ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy a

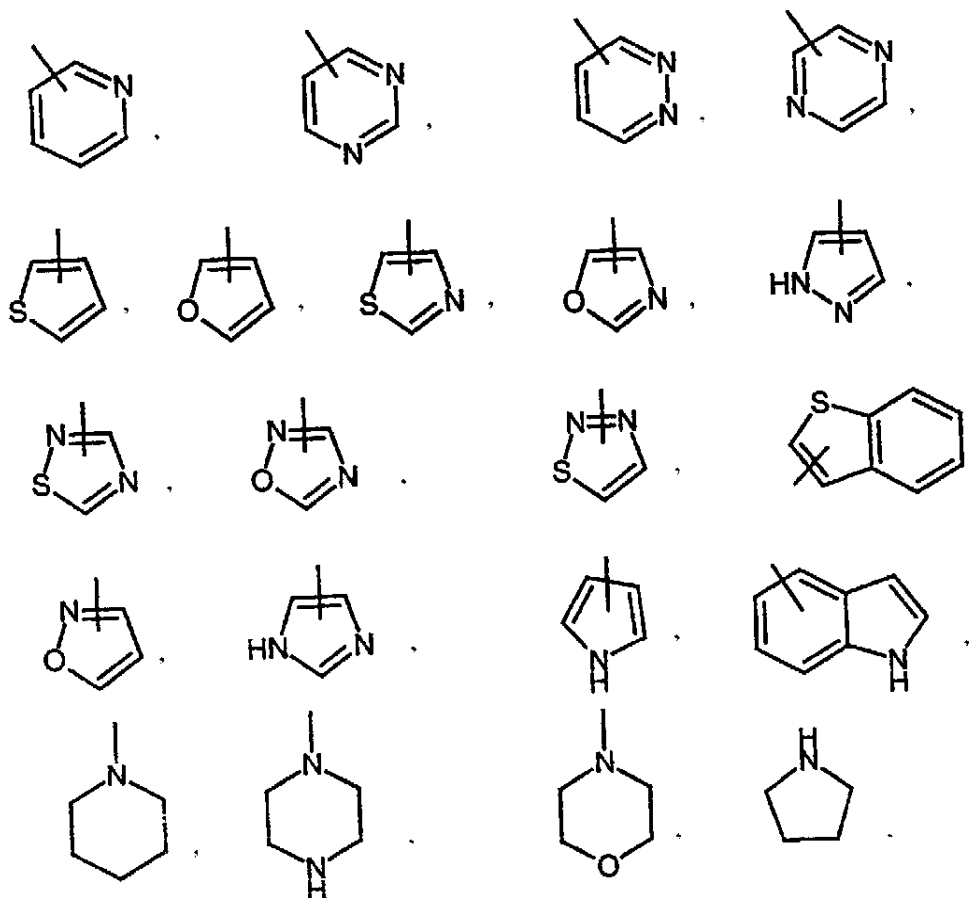
20 R¹⁷ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, aryllovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, které mohou být popřípadě dále substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

30 a/nebo mohou být cyklické zbytky anelované s aromatickým nebo nasyceným karbocyklem s 1 až 10 uhlíkovými atomy nebo aromatickým nebo nasyceným heterocyklem s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík,

R³ značí vodíkový atom nebo atom fluoru,

- m značí celé číslo 1 až 4,
- W značí skupinu $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$,
- U značí skupinu $-\text{CH}_2-$,
- A značí fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo thiazolylovou skupinu, které mohou být popřípadě jednou až třikrát substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu, metylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, trifluormetylovou skupinou, methoxyskupinou nebo ethoxyskupinou,
- R² značí skupinu COOR^{24} , přičemž
- R²⁴ značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy,
- X značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkendylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy, které mohou obsahovat jednu až tři skupiny ze skupiny zahrnující fenylovou skupinu, fenyloxyskupinu nebo skupinu O, CO nebo CONR^{30} , přičemž
- R³⁰ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,
- n značí číslo 1 nebo 2 a
- R¹ značí skupinu COOR^{35} , přičemž
- R³⁵ značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy.
2. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém
- V značí kyslíkový atom,
- Q značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu až s 9 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkendylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkendylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, které mohou být jednoduše substituované atomem halogenu,

Y značí vodíkový atom, cyklohexylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo heterocyklus ze skupiny zahrnující



5 přičemž cyklické zbytky mohou být jednou až třikrát substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou, přímou nebo rozvětvenou alkinylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou skupinou vždy až se 4 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nitroskupinou nebo skupinou SR^6 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} nebo $CONR^{11}R^{12}$, přičemž

15 R^6 značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

15 R^7 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

20 R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

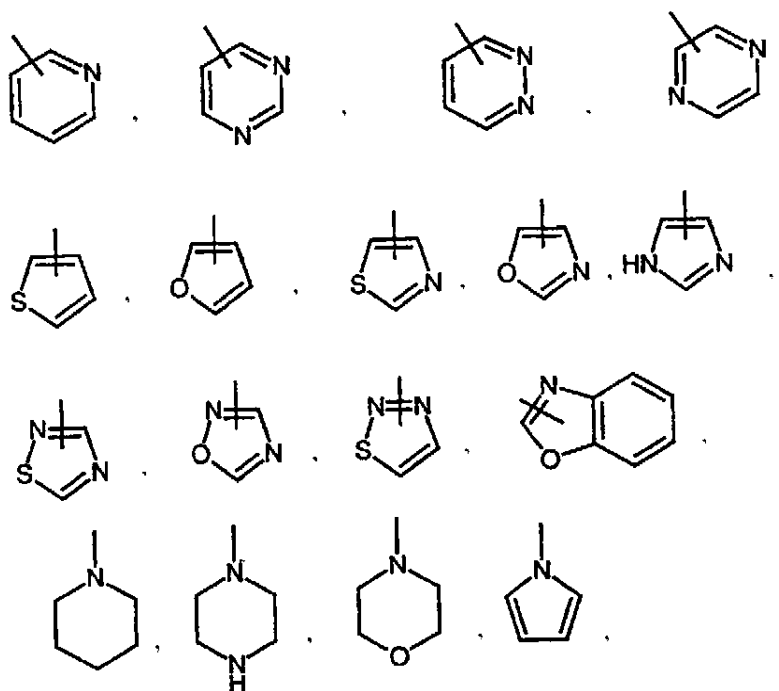
25 přičemž fenylový zbytek může být jednou až třikrát substituovaný atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou, nebo mohou dva substituenty

z R^8 a R^9 nebo R^{11} a R^{12} mohou být spolu spojeny za tvorby pětičlenného nebo šestičlenného kruhu, který může být přerušen atomem kyslíku nebo dusíku a

R^{10} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

příčemž fenylový zbytek může být substituovaný jednou až třikrát atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinu, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

a/nebo mohou být cyklické zbytky substituované jednou až třikrát fenylovou skupinou nebo heterocyklem ze skupiny zahrnující



kteří mohou být vázané přímo nebo přes skupinu zahrnující O, S, SO, SO₂ přímou nebo rozvětvenou alkylenovou, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou, přímou nebo rozvětvenou alkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou oxyalkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou sulfonylalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou thioalkylovou skupinu vždy až se 4 uhlíkovými atomy a mohou být substituované jednou až třikrát přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinou vždy až se 4 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo skupinou SCH₃, OCF₃, NR⁸R⁹ nebo NR¹⁴COR¹⁷, přičemž

R^{14} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy a

R^{17} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, aryllovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a až se 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, které mohou být popřípadě dále

5 substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinu, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

a/nebo mohou být cyklické zbytky anelované s aromatickým nebo nasyceným karbocyklem s 1 až 10 uhlíkovými atomy nebo aromatickým nebo nasyceným heterocyklem s 1 až 9 uhlíkovými atomy a až se 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík,

10 R^3 značí vodíkový atom nebo atom fluoru,

m značí celé číslo 1 až 2,

15 W značí skupinu $-CH_2-$ nebo $-CH_2CH_2-$,

U značí skupinu $-CH_2-$,

20 A značí fenylovou skupinu, která může být popřípadě jednou až třikrát substituovaná methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou nebo atomem fluoru, chloru nebo bromu,

25 R^2 značí skupinu $COOR^{24}$, přičemž

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

30 X značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, které mohou obsahovat jednu až tři skupiny ze skupiny zahrnující fenyloxyskupinu nebo skupinu O, CO nebo $CONR^{30}$, přičemž

35 R^{30} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

n značí číslo 1 nebo 2 a

40 R^1 značí skupinu $COOR^{35}$, přičemž

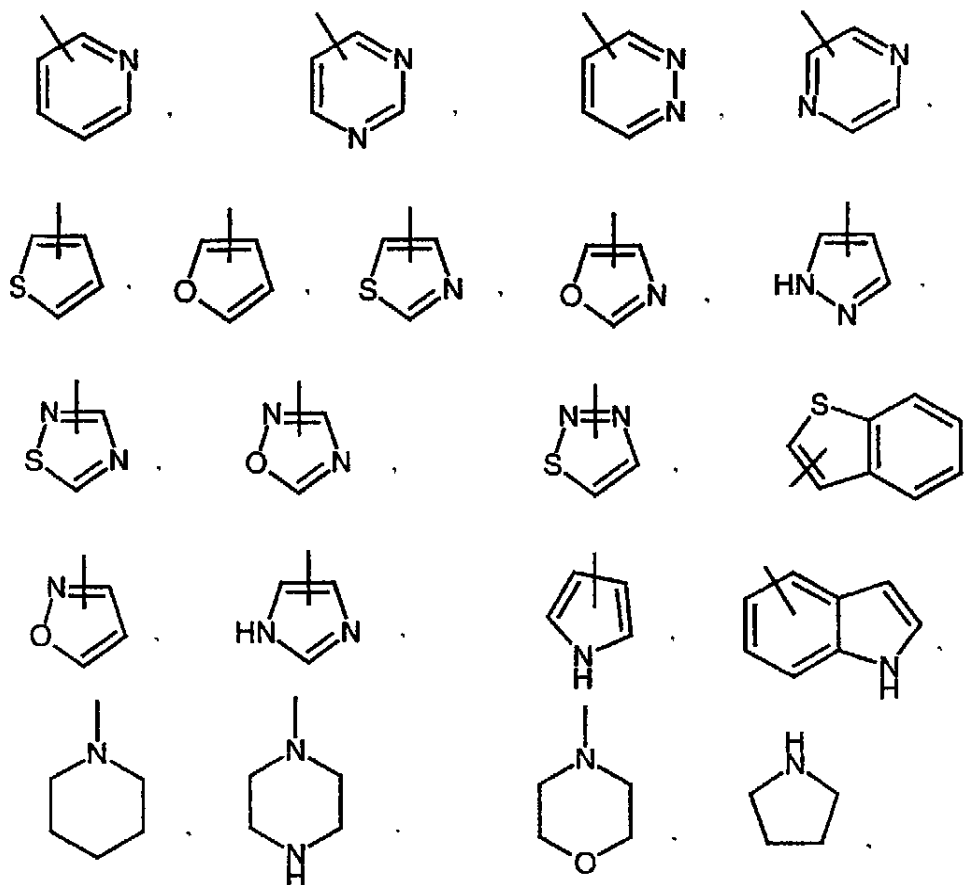
R^{35} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy.

45 3. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

V značí kyslíkový atom,

50 Q značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu až s 9 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou skupinu vždy až se 4 uhlíkovými atomy, které mohou být jednoduše substituované atomem halogenu,

Y značí vodíkový atom, cyklohexylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo heterocyklus ze skupiny zahrnující



5 přičemž cyklické zbytky mohou být jednou až třikrát substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou, přímou nebo rozvětvenou alkinylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou skupinou vždy až se 4 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou cykloalkylovou
10 skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nitroskupinou nebo skupinou SR^6 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} nebo $CONR^{11}R^{12}$, přičemž

R^6 značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými
15 atomy,

R^7 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy,

R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,
20

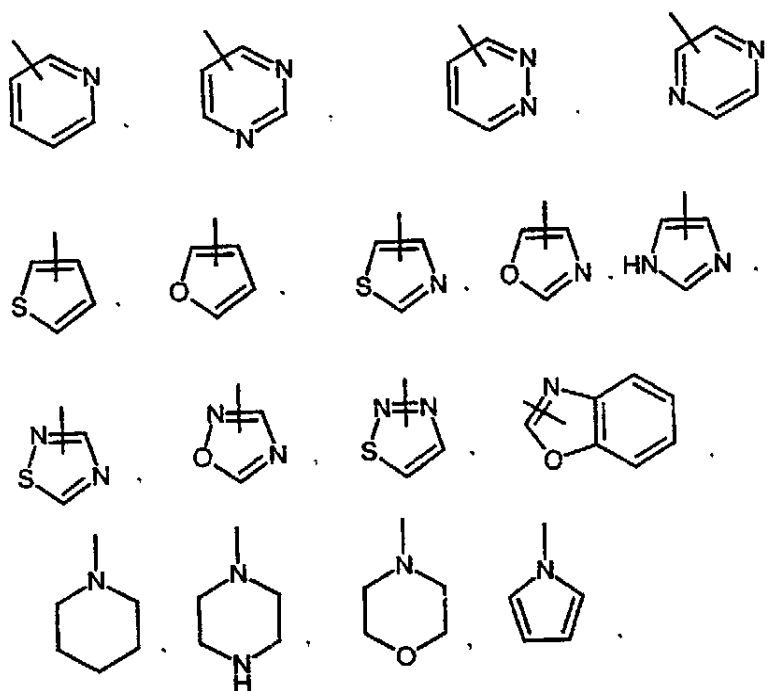
přičemž fenylový zbytek může být jednou až třikrát substituovaný atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinu, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinu, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou, nebo mohou dva substituenty z R^8
25

a R^9 nebo R^{11} a R^{12} mohou být spolu spojeny za tvorby pětičlenného nebo šestičlenného kruhu, který může být přerušen atomem kyslíku nebo dusíku a

R^{10} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

příčemž fenylový zbytek může být substituovaný jednou až třikrát atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinu, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

a/nebo mohou být cyklické zbytky substituované jednou až třikrát fenylovou skupinou nebo heterocyklem ze skupiny zahrnující



20 které mohou být vázané přímo nebo přes skupinu zahrnující O, S, SO, SO₂ přímou nebo rozvětvenou alkylenovou, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou, přímou nebo rozvětvenou alkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou oxyalkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou sulfonalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou thioalkylovou skupinu vždy až se 4 uhlíkovými atomy a mohou být substituované jednou až třikrát přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo skupinou SCH₃, OCF₃, NR⁸R⁹ nebo NR¹⁴COR¹⁷, příčemž

30 R^{14} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy a

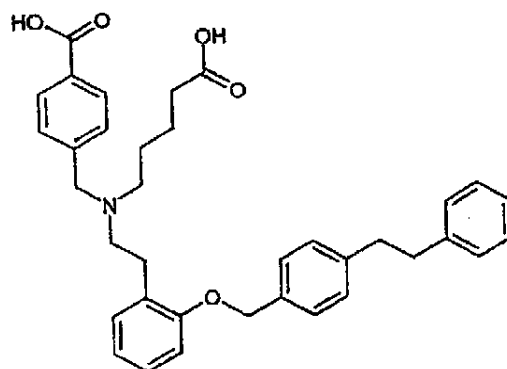
R^{17} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými

mi atomy a až se 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, které mohou být popřípadě dále substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

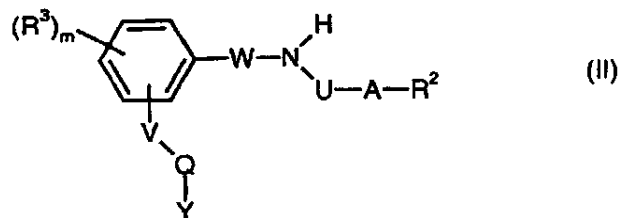
a/nebo mohou být cyklické zbytky anelované s aromatickým nebo nasyceným karbocyklem s 1 až 10 uhlíkovými atomy nebo aromatickým nebo nasyceným heterocyklem s 1 až 9 uhlíkovými atomy a až se 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík,

- R³ značí vodíkový atom nebo atom fluoru,
- m značí celé číslo 1 až 2,
- W značí skupinu -CH₂- nebo -CH₂CH₂-,
- U značí skupinu -CH₂-,
- A značí fenylovou skupinu, která může být popřípadě jednou až třikrát substituovaná methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou nebo atomem fluoru, chloru nebo bromu,
- R² značí skupinu COOH
- X značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu až s 6 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkendylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, které mohou obsahovat jednu až tři skupiny ze skupiny zahrnující fenyloxyskupinu nebo skupinu O, CO nebo CONR³⁰, přičemž
- R³⁰ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,
- n značí číslo 1 nebo 2 a
- R¹ značí skupinu COOH.
4. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém
- V značí kyslíkový atom,
- Q značí methylenovou skupinu,
- Y značí fenylovou skupinu, která je substituovaná zbytkem ze skupiny zahrnující 2-fenylethylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, 4-chlorfenylovou skupinu, 4-methoxyfenylovou skupinu, 4-trifluormethylfenylovou skupinu, 4-kyanofenylovou skupinu, 4-chlorfenoxylou skupinu, 4-methoxyfenoxyskupinu, 4-trifluormethylfenoxyskupinu, 4-kyanofenoxyskupinu a 4-methylfenylovou skupinu,
- R³ značí vodíkový atom nebo atom fluoru,
- m značí celé číslo 1 až 2,

- W značí skupinu skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 U značí skupinu $-\text{CH}_2-$,
 5 A značí fenylovou skupinu,
 R^2 značí skupinu COOH , přičemž R^2 je uspořádán v poloze 4 ke zbytku U,
 10 X značí skupinu $(\text{CH}_2)_4$ a
 R^1 značí skupinu COOH .
5. Sloučenina podle nároku 1 s následující strukturou



- 15 6. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se
 (A) nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce II



- 20 se sloučeninami obecného vzorce III

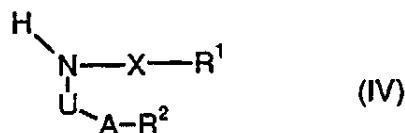


přičemž R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A a m mají významy uvedené v nároku 1 a

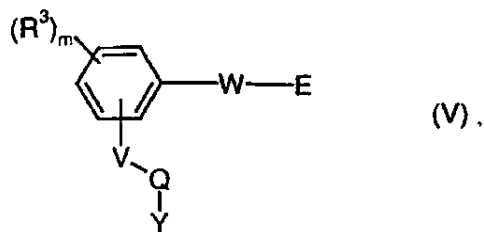
- 25 E značí buď odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za přítomnosti báze, nebo popřípadě aktivovanou hydroxyfunkci;

nebo se

- 30 (B) nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce IV



se sloučeninami obecného vzorce V

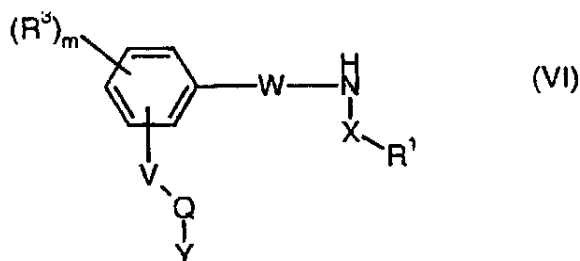


přičemž R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A a m mají významy uvedené v nároku 1 a

- 5 E značí buď odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za přítomnosti báze, nebo popřípadě aktivovanou hydroxyfunkci;

nebo se

- 10 (C) nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce VI



se sloučeninami obecného vzorce VII



15

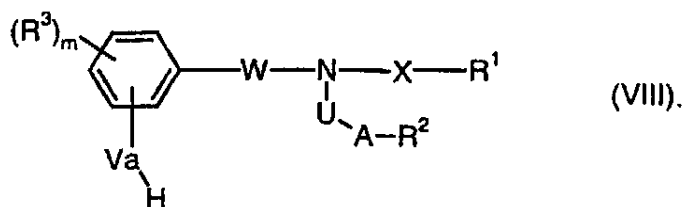
přičemž R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A a mají významy uvedené v nároku 1 a

E značí buď odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za přítomnosti báze, nebo popřípadě aktivovanou hydroxyfunkci;

20

nebo se

- (D) nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce VIII



25

ve kterém

Va značí atom kyslíku

a R^1 , R^2 , R^3 , Q, Y, W, X, U, A a m mají významy uvedené v nároku 1,

30

se sloučeninami obecného vzorce IX

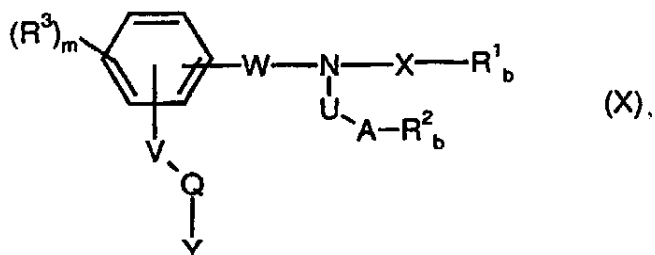


ve kterém mají Q a Y významy uvedené v nároku 1, a

5 E značí buď odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za přítomnosti base, nebo popřípadě aktivovanou hydroxyfunkci;

nebo se

(E) sloučeniny obecného vzorce X



10

ve kterém R¹, V, Q, Y, W, X, U, A a m mají významy uvedené v nároku 1 a

R¹_b a R²_b značí nezávisle na sobě skupinu CN nebo COOalk, přičemž alk značí přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek až se 6 uhlíkovými atomy,

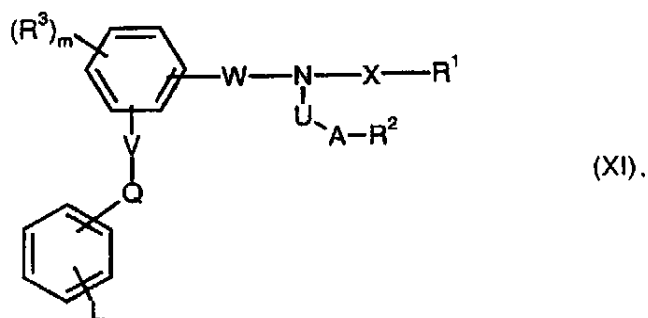
15

převědou s vodnými roztoky silných kyselin nebo silných bází na odpovídající volné karboxylové kyseliny;

nebo se

20

(F) sloučeniny obecného vzorce XI



ve kterém R¹, R², R³, V, Q, W, X, U, A a m mají významy uvedené v nároku 1 a

25 L značí atom bromu nebo jodu nebo skupinu CF₃SO₂-O,

nechají reagovat se sloučeninami obecného vzorce XII



30

ve kterém

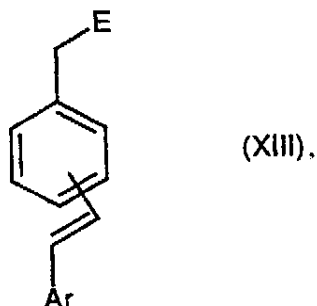
35 M značí arylovou nebo heteroarylovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkenylovou nebo alkinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo arylalkylovou, arylalkenylovou nebo arylalkinylovou skupinu a

Z značí skupinu -B(OH)₂, -C≡CH, -CH=CH₂ nebo -Sn(nBu)₃,

za přítomnosti palladiové sloučeniny, popřípadě přídavně za přítomnosti redukčního činidla a dalších přísad a za přítomnosti báze;

5 nebo se

(G) sloučeniny obecného vzorce XIII



ve kterém

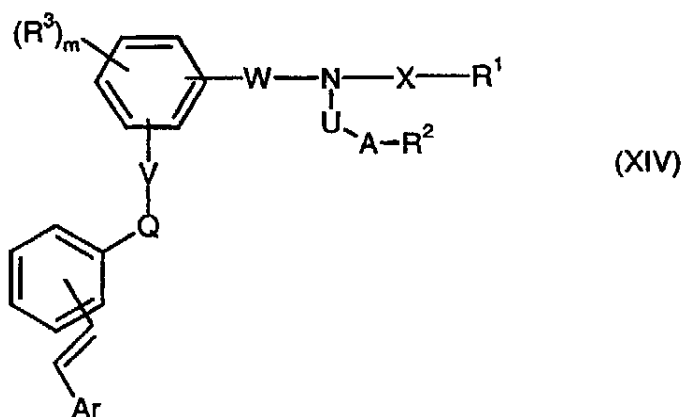
10

Ar značí arylovou nebo heteroarylovou skupinu a

E značí odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za přítomnosti báze,

15

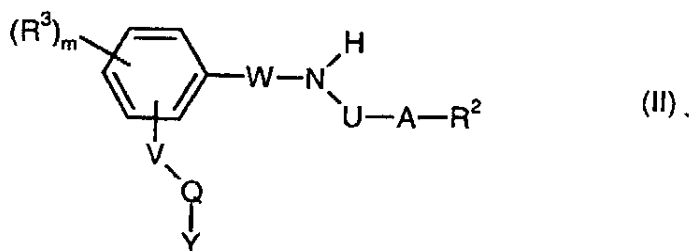
nechají reagovat podle způsobu (D) se sloučeninami obecného vzorce VIII a takto získané sloučeniny obecného vzorce XIV



se hydrogenují vodíkem za přítomnosti katalyzátoru.

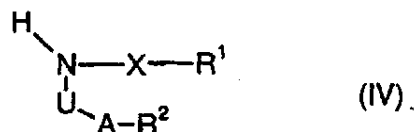
20

7. Sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém mají V, Q, Y, R³, m, W, N, U, A a R² v nároku 1 uvedený význam.

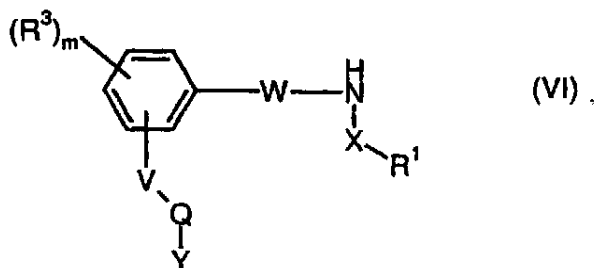
8. Sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém mají U, A, X, R¹ a R² v nároku 1 uvedený význam.

5

9. Sloučeniny obecného vzorce VI



ve kterém mají V, Q, Y, R³, m, W, X a R¹ v nároku 1 uvedený význam.

10. Léčivo, obsahující alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5.

11. Použití sloučenin obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5 pro výrobu léčiva pro ošetření onemocnění srdečního oběhového systému.

15

12. Použití sloučenin obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5 pro výrobu léčiv pro ošetření anginy pectoris, ischemií a srdeční insuficience.

13. Použití sloučenin obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5 pro výrobu léčiv pro ošetření hypertonie, thromboembolických onemocnění, arteriosklerosy a cévních onemocnění.

20

14. Použití sloučenin obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5 pro výrobu léčiv pro ošetření fibrotických onemocnění.

15. Použití podle nároku 14, přičemž fibrotické onemocnění je fibrosa jater.

25

30

Konec dokumentu
