

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLICA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **1998-2159**
(22) Přihlášeno: **10.01.1997**
(30) Právo přednosti: **12.01.1996 DE 1996/19600934**
(40) Zveřejněno: **12.05.1999**
(Věstník č. 5/1999)
(47) Uděleno: **04.04.2007**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **16.05.2007**
(Věstník č. 20/2007)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1997/000106**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1997/025324**

(11) Číslo dokumentu:

297 981

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 243/08 (2006.01)
C07D 245/02 (2006.01)
C07D 223/02 (2006.01)
C07D 225/02 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

- (56) Relevantní dokumenty:
US 5 034 390.

(73) Majitel patentu:

ABBOTT GMBH & CO. KG, Wiesbaden, DE

(72) Původce:

Treiber Hans-Jörg Dr., Brühl, DE
Blank Stefan Dr., Ludwigshafen, DE
Starck Dorothea Dr., Ludwigshafen, DE
Unger Liliane Dr., Ludwigshafen, DE
Teschendorf Hans-Jürgen Dr. med., Dudenhofen, DE
Wicke Karsten Dr., Altrip, DE

(74) Zástupce:

JUDr. Otakar Švorčík, Háfkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

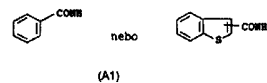
Substituované aza- a diazacykloheptanové a cyklooktanové sloučeniny a jejich použití

(57) Anotace:

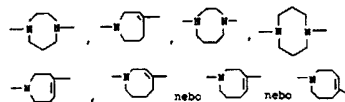
Řešení se týká substituovaných aza- a diaza-cyklických sloučenin vzorce I, kde Ar^1 představuje skupiny vzorce A1 nebo 5- nebo 6-členný popřípadě substituovaný heteroaromatický kruh, popřípadě obsahující až tři heteroatomy, zvolené nezávisle ze souboru, zahrnujícího kyslík, dusík a síru, R^1 je H nebo popřípadě substituovaný C_1 - C_6 -alkyl; R^2 je H, popřípadě substituovaný C_1 - C_6 -alkyl nebo COR^1 nebo CO_2R^1 ; A je C_3 - C_{15} -alkylenová nebo C_4 - C_{15} -alkylenová skupina nebo skupina vzniklá z C_3 - C_{15} -alkylenu, přerušného alespoň jednou skupinou Z nebo je vázána prostřednictvím alespoň jedné skupiny Z na skupinu Ar^1 , kde Z je zvoleno ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry, NR^1 , dvojnou a trojnou vazbu; B představuje skupiny vzorce VB; Ar^2 je popřípadě substituovaný fenyl, pyridyl, pyrimidinyl nebo triazinyl nebo Ar^2 může být kondenzován k 5- nebo 6-člennému karbocyklickému popřípadě substituovanému aromatickému nebo nearomatickému kruhu; a jejich soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami, farmaceutických kompozic s jejich obsahem a jejich použití pro léčení poruch, které souvisejí s antagonisty nebo agonisty receptoru dopaminu D_3 , např. poruch centrálního nervového systému.

$Ar^1-A-B-Ar^2$

(I)



(A1)



(VB)

CZ 297981 B6

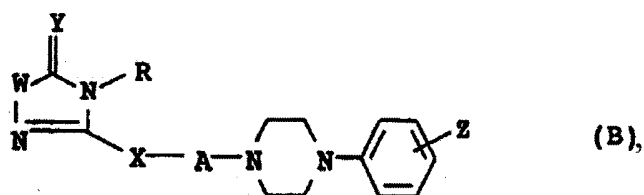
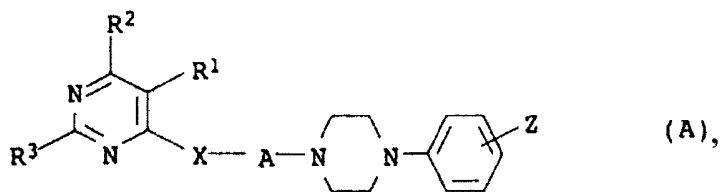
Substituovaná aza- a diazacykloheptanové a cyklooktanové sloučeniny a jejich použití

Oblast techniky

- 5 Vynález se týká substituovaných aza- a diazacykloheptanových a cyklooktanových sloučenin a dále se týká použití těchto sloučenin. Uvedené sloučeniny mají cenné terapeutické vlastnosti a mohou být obzvláště použity pro léčení poruch, které souvisejí s ligandy dopaminu D₃.

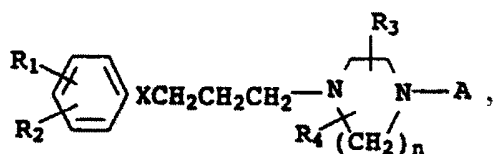
Dosavadní stav techniky

- 10 Sloučeniny typu uvedeného výše a mající fyziologickou aktivitu byly v některých případech popsány. Například DE 21 39 082 a DE 22 58 561 popisují pyrimidinové deriváty a pyrimidinové deriváty s bazickými substituenty jako léčiva pro snižování krevního tlaku. Tyto pyrimidinové a pyrimidinonové deriváty mají obecné vzorce



- 20 ve kterých v (A) skupina X je, mezi jiným, atom síry, A je alkylenová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a R¹, R², R³ a Z jsou různé substituenty. V obecném vzorci (B) jsou X a Y kyslíkový nebo sírový atom, A je alkylenová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku, W je vinylenová skupina a R a Z jsou různé substituenty.

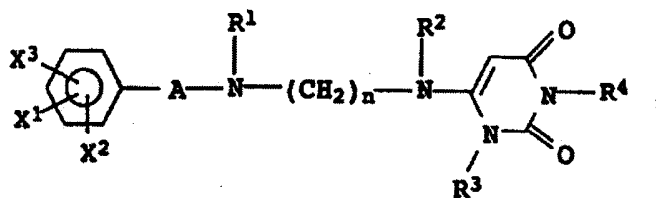
25 EP-A-361 271 popisuje pyridylové a pyrimidinylové deriváty obecného vzorce



- 30 ve kterém R₁ je halogen nebo vodík, R₂ je halogen, X je kyslík, síra nebo methylen, R₃ a R₄, které jsou identické nebo různé, představují vodík nebo nižší alkyl, n je 2 nebo 3, A je 2-pyrimidinová skupina nebo 2- nebo 3-pyridylová skupina a uvedené skupiny mohou být substituované.

Tyto sloučeniny mohou být použity pro léčení duševních poruch.

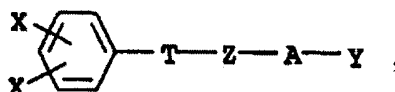
EP-A-454 498 popisuje sloučeniny obecného vzorce



ve kterém A je mezi jiným $-(CH_2)_m-$ nebo $-B-(CH_2)_k-$, kde B je atom kyslíku, síry, nesubstituovaná nebo substituovaná aminoskupina, $-CONH-$ nebo $-COO-$, R^1 a R^2 mohou mezi jiným dohromady vytvářet alkylenový řetězec, R^3 a R^4 představují vodíkový atom nebo nižší alkylovou skupinu a X^1 , X^2 a X^3 jsou různé substituenty. Tyto sloučeniny mohou být používány pro léčení srdečních arytmií.

EP-A-452 107 a EP-A-369 627 popisují strukturně podobné sloučeniny, které také mohou být použity pro léčení srdečních arytmií.

Kromě toho BE-A-628 766 popisuje sloučeniny obecného vzorce



ve kterém X je atom halogenu nebo nižší alkylový radikál, T je piperazin, methylpiperazin, homopiperazin nebo methylhomopiperazin, Z je alkylen nebo alkenylen, A je atom kyslíku nebo síry a Y je naftyl, halogennaftyl nebo nesubstituovaný nebo mono- až trisubstituovaný fenylový radikál. Tyto sloučeniny mohou být použity pro léčení schistosomózy.

Neurony získávají svoji informaci mezi jiným prostřednictvím G-proteinově vázaných receptorů. Existují početné sloučeniny, které vykonávají svůj účinek prostřednictvím těchto receptorů. Jednou z těchto sloučenin je dopamin.

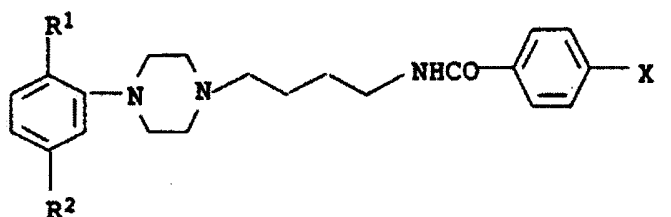
Jsou k dispozici potvrzené informace o přítomnosti dopaminu a jeho fyziologické funkci jako neurotransmiteru. Buňky reagující na dopamin jsou spojeny s etiologií schizofrenie a Parkinsonovy nemoci. Tyto a další poruchy jsou léčeny pomocí léčiv, které interagují s receptory dopaminu.

Až do roku 1990 byly jasně farmakologicky definovány dva podtypy receptorů dopaminu a to D_1 a D_2 receptory.

Později byl zjištěn třetí podtyp, který je označován D_3 receptor, který, jak se zdá, zprostředkuje některé účinky antipsychotik (J. C. Schwartz a kol., *The Dopamine D_3 Receptor as a Target for Antipsychotics*, v *Novel Antipsychotics Drugs*, H. Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York 1992, str. 135-144).

D_3 receptory jsou exprimovány hlavně v limbickém systému. Předpokládá se proto, že selektivní D_3 antagonist má pravděpodobně antipsychotické vlastnosti D_2 antagonistů, ale nesdílí jejich neurologické vedlejší účinky (P. Sokoloff a kol., *Localization a Function of the D_3 Dopamine Receptor*, *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 42(1), 224 (1992); P. Sokoloff a kol., *Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D_3) as a Target for Neuroleptics*, *Nature*, 347, 146 (1990)).

P. J. Murray a kol., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Sv. 5, č. 3, 219-222 (1995) popsali arylpiperaziny obecného vzorce



ve kterém R^1 a R^2 představují atom vodíku nebo CH_3O a X je atom bromu, 4-acetylfenyl, 4-methylsulfonylfenyl nebo 4-aminofenyl, které mají vyšší afinitu a selektivitu pro receptor dopaminu D_3 .

- 5 Nyní bylo překvapivě zjištěno, že jisté aza- a diazacykloheptanové a cyklooktanové sloučeniny mají vysokou afinitu k receptorům dopaminu D_3 a nízkou afinitu k receptorům dopaminu D_2 . Jedná se tedy o selektivní D_3 ligandy.

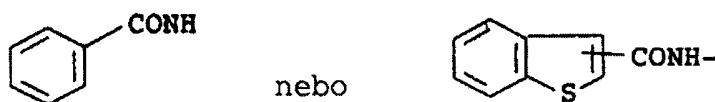
Podstata vynálezu

- 10 Předložený vynález se týká substituovaných aza- a diazacyklických sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

Ar^1 představuje



15

nebo 5- nebo 6-členný heteroaromatický kruh, obsahující jeden, dva nebo tři heteroatomy, které jsou zvoleny nezávisle jeden na druhém ze souboru, zahrnujícího atomy kyslíku, dusíku a síry, Ar^1 může mít jeden, dva, tři nebo čtyři substituenty, které jsou zvoleny nezávisle jeden na druhém ze souboru, zahrnujícího OR^1 ,

20

C_1-C_6 alkyl, který je nesubstituovaný nebo jej substituuje jedna ze tří následujících skupin OH, OC_1-C_8 -alkyl nebo halogen, C_2-C_6 -alkenyl, C_2-C_6 -alkynyl, C_3-C_6 -cykloalkyl, halogen, CN, CO_2R^1 , NO_2 , NR^1R^2 , SR^1 , CF_3 , CHF_2 , fenyl který je nesubstituovaný nebo jej substituuje C_1-C_6 -alkyl, OC_1-C_6 -alkyl, HCO, C_1-C_6 -alkyl-CO, fenyl, skupina amino, nitro, kyano nebo halogen,

25

fenoxy který je nesubstituovaný nebo jej substituuje C_1-C_6 -alkyl, OC_1-C_6 -alkyl nebo halogen, nebo C_1-C_6 -alkanoyl nebo benzoyl;

R^1 je atom vodíku nebo C_1-C_6 -alkyl který je nesubstituovaný nebo jej substituuje skupina OH, OC_1-C_6 -alkyl, fenyl nebo halogen;

30

R^2 má význam, který byl určen pro R^1 nebo je to COR^1 nebo CO_2R^1 ;

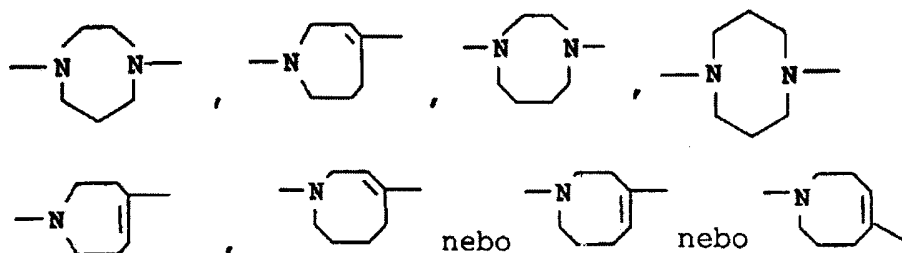
A je C_3-C_{15} -alkylenová skupina když Ar^1 je C_6HCONH nebo benzothiofen-CONH nebo, když Ar^1 je 5- nebo 6-členný heteroaromatický kruh, je to C_4-C_{15} -alkylenová skupina nebo skupina vzniklá z C_3-C_{15} -alkylenové skupiny, která je přerušena alespoň jednou skupinou Z nebo je vázána prostřednictvím alespoň jedné skupiny Z na skupinu Ar^1 ,

35

kde Z je zvoleno ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry, NR^1 , dvojnou a trojnou vazbu,

kde R^1 je jak bylo definováno výše,

- 40 B představuje

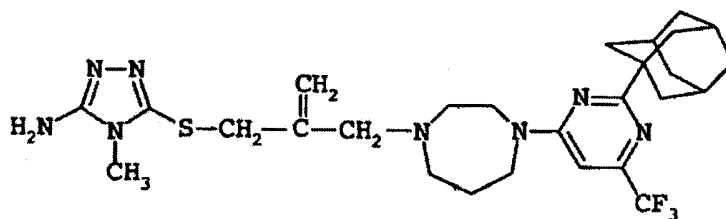
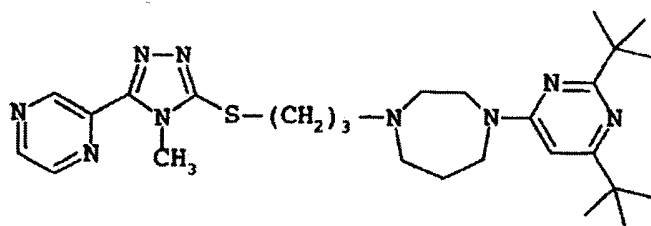
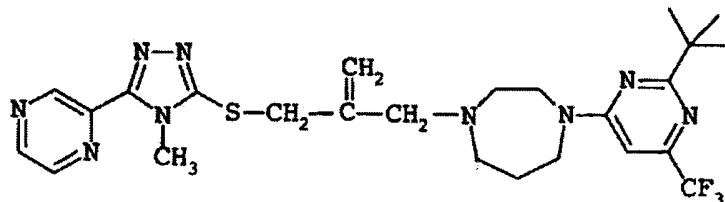
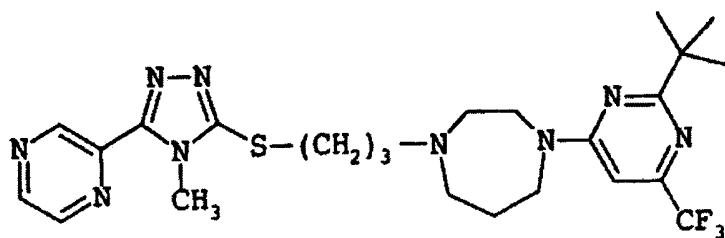


5 Ar² je fenyl, pyridyl, pyrimidinyl nebo triazinyl, přitom je možné, aby Ar² mělo 1, 2, 3 nebo 4 substituenty, které jsou zvoleny nezávisle jeden na druhém ze souboru, zahrnujícího OR¹, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-halogenalkyl, halogen, CN, CO₂R¹, NO₂, SO₂R¹, NR¹R², SO₂NR¹R², SR¹, 5- nebo 6-členný karbocyklický, aromatický nebo nearomatický kruh a 5- nebo 6-členný heterocyklický aromatický nebo nearomatický kruh s 1 až 3 heteroatomy, které jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, karbocyklický nebo heterocyklický kruh je přitom nesubstituovaný nebo jej substituují C₁-C₈-alkyl, fenyl, fenoxý, atom halogen, OC₁-C₈-alkyl, skupina OH, skupina NO₂ nebo CF₃ a

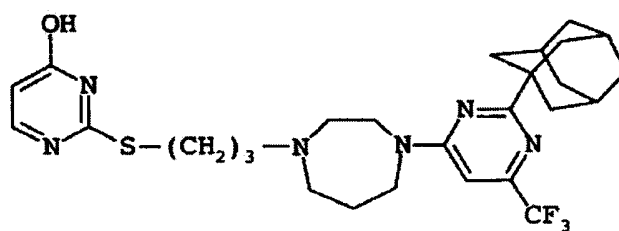
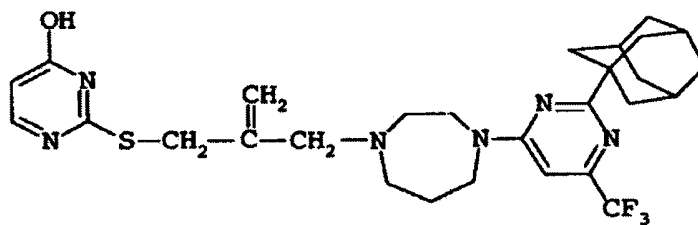
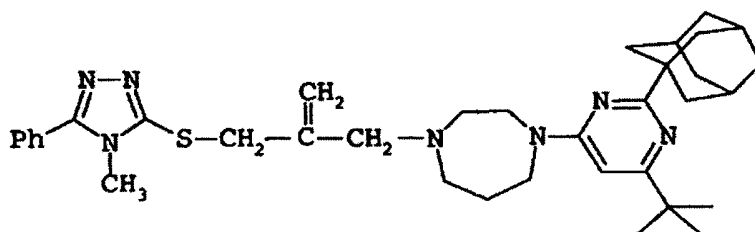
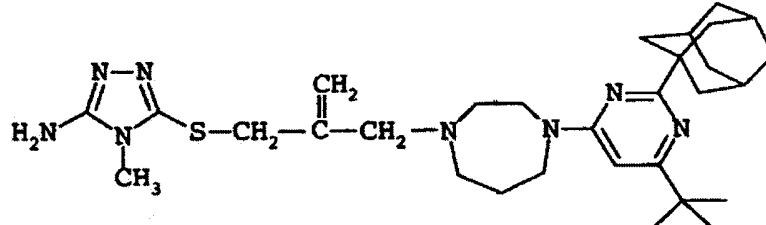
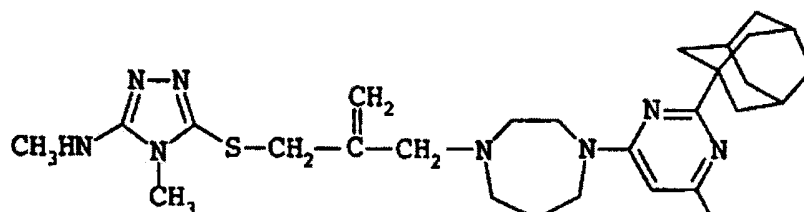
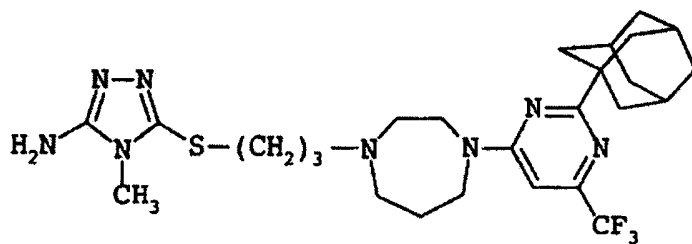
10 Ar² může také kondenzován k 5- nebo 6-člennému karbocyklickému aromatickému nebo nearomatickému kruhu, který může být popřípadě substituovaný C₁-C₈-alkylem, fenylem, fenoxý, atomem halogenu, OC₁-C₈-alkylem, OH, NO₂ nebo CF₃ a kde

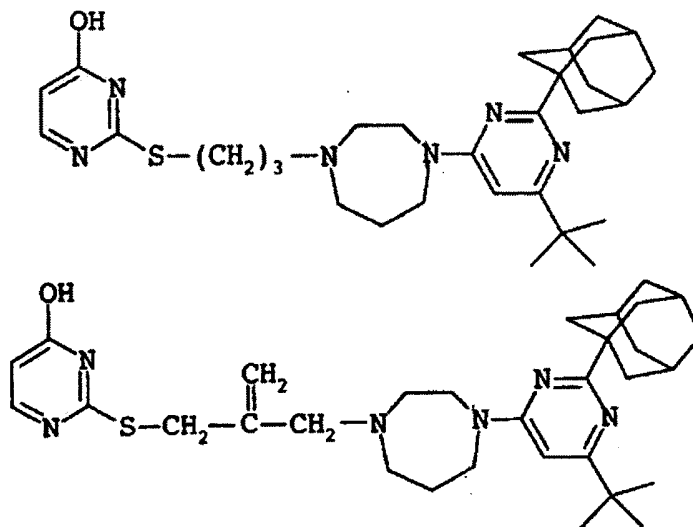
15 Ar² nemůže být pyrimidinový radikál substituovaný 2 hydroxylovými skupinami,

a jejich solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami nebo sloučenin vybraných z následujícího souboru



20





5 Sloučeniny podle vynálezu jsou ligandy receptorů dopaminu D₃, které zasahují místně selektivně v limbickém systému a díky jejich nízké afinitě k D₂ receptorům mají méně vedlejších účinků než klasická neuroleptika, která jsou antagonisty receptorů D₂. Sloučeniny proto mohou být použity pro léčbu poruch, které odpovídají antagonistům nebo agonistům receptorů dopaminu D₃ nebo například pro léčbu poruch centrálního nervového systému, obzvláště schizofrenie, depresí, neuróz a psychóz.

10

Pro účely výkladu předloženého vynálezu jsou následující výrazy definovány takto:

15 alkylyl (také v radikálech jako je alkoxy, alkylamino a podobně) je alkylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím od 1 do 8 uhlíkových atomů, výhodně od 1 do 6 uhlíkových atomů a obzvláště od 1 do 4 uhlíkových atomů. Alkylová skupina může nést jeden nebo více substituentů, které jsou nezávisle jeden na druhém zvoleny ze souboru, obsahujícího skupinu OH a OC₁-C₈-alkyl.

20 Příklady alkylových skupin jsou methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, izobutyl, *t*-butyl a podobně.

Cykloalkyl je obzvláště C₃-C₆-cykloalkyl, jako je například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl.

25 Alkylen je radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem s výhodně 4 až 15 atomy uhlíku, obzvláště výhodně s 4 až 10, 15 atomy uhlíku nebo s 3 až 15, obzvláště výhodně 3 až 10, 15 atomy uhlíku, pokud alkylenová skupina zahrnuje jednu z uvedených skupin.

30 Alkylenové skupiny mohou obsahovat alespoň jednu ze skupin Z uvedených výše v definici A. Ty se mohou stejně tak jako dvojná nebo trojná vazba nalézat kdekoli v alkylenovém řetězci nebo v poloze 1 nebo 2 skupinu A (při pohledu od radikálu Ar¹). A dává obzvláště výhodně sloučeniny obecného vzorce I pokud A je -Z-C₃-C₆-alkylen,

obzvláště -Z-CH₂CH₂CH₂-, -Z-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -Z-CH₂CH=CHCH₂-, -Z-CH₂C(CH₃)=CHCH₂-,
35 -Z-CH₂C(=CH₂)CH₂-, -Z-CH₂CH(CH₃)CH₂- nebo lineární -Z-C₇-C₁₀-alkylenová radikál.

V tomto případě, A je obzvláště výhodně -Z-C₃-C₆-alkylen pokud Ar¹ je nesubstituované nebo substituované pyrimidinové nebo triazolové residuum a lineární -Z-C₇-C₁₀-alkylenová radikál pokud Ar¹ je nesubstituované nebo substituované thiadiazolové residuum. V tomto případě Z také může být CH₂

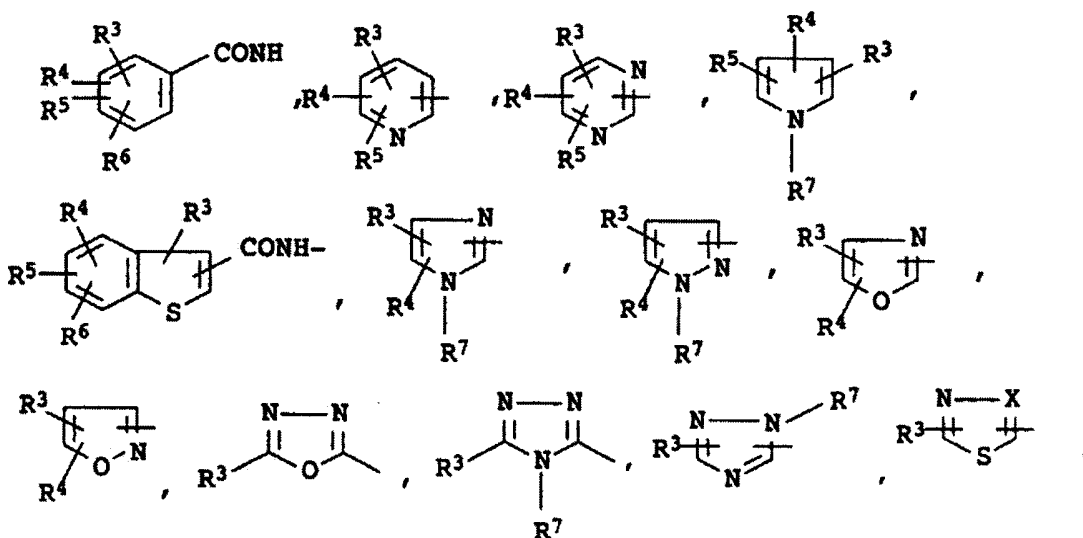
40 a je výhodně CH₂, atom kyslíku a obzvláště atom síry.

Halogen je F, Cl, Br nebo I.

Halogenalkyl může obsahovat jeden nebo více, obzvláště 1, 2 nebo 3, halogenové atomy, které se mohou nacházet na jednom nebo více atomech uhlíku, výhodně v poloze α nebo ω . Obzvláště výhodné jsou CF_3 , CHF_2 , CF_2Cl nebo CH_2F .

Acyl je obzvláště skupina acetyl. Jestliže Ar^1 je substituovaný, substituent se také může nacházet na dusíkovém heteroatomu.

Ar^1 je výhodně reprezentován sloučeninami obecného vzorce I, kde Ar^1 je



kde

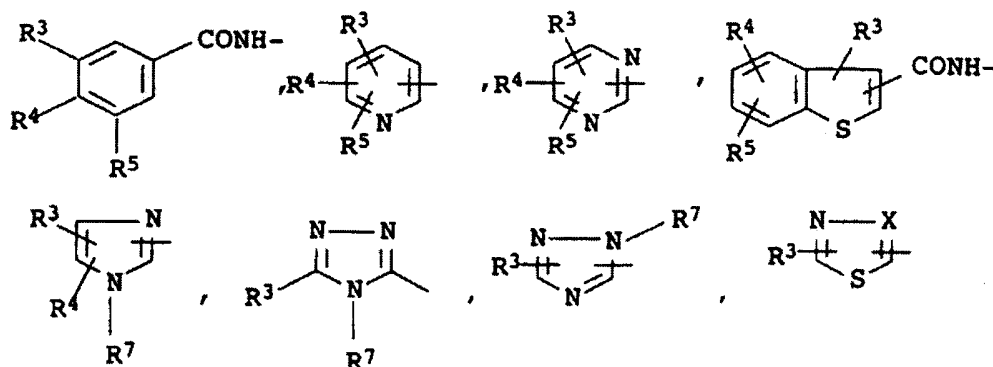
R^3 až R^6 představují atom vodíku nebo jeden z výše uvedených substituentů radikálu Ar^1 ,

R^7 je H; C_1 - C_6 -alkyl, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný alespoň jedním z následujících tří substituentů OH, OC_1 - C_6 -alkyl nebo atom halogenu; CO_2R^1 nebo C_3 - C_6 -cykloalkyl, a

X je atom dusíku nebo CH.

Pokud benzamidové residuum je substituované, substituenty jsou v poloze m nebo p.

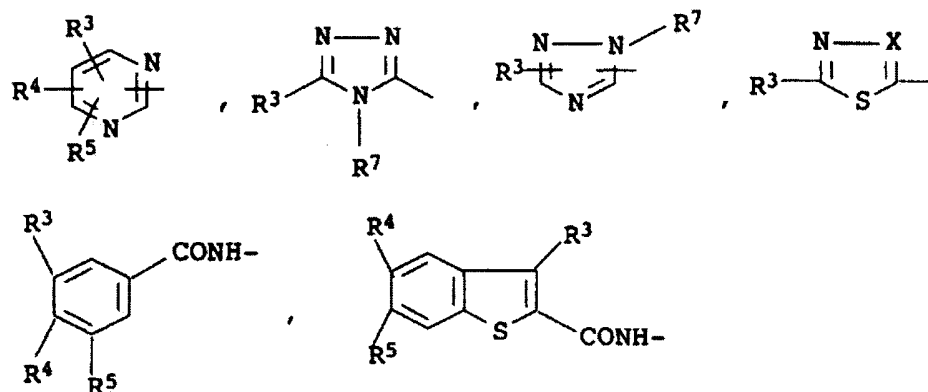
Ar^1 je obzvláště výhodně reprezentován sloučeninami obecného vzorce I, kde Ar^1 je



a kde

R^3 až R^5 , R^7 a X mají výše uvedené významy

a obzvláště sloučeninami obecného vzorce I kde Ar^1 je



5

a kde R^3 až R^5 , R^7 a X mají výše uvedený význam.

10 Radikály R^3 až R^6 jsou výhodně atom vodíku, C_1 – C_6 –alkyl, OR^1 , NR^1R^2 , SR^1 , fenyl, který je substituovaný nebo nesubstituovaný skupinou C_1 – C_6 alkyl, acylem nebo halogenem a nebo halogen, kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam.

15 Radikál Ar^2 může mít jeden, dva, tři nebo čtyři substituenty, výhodně jeden nebo dva substituenty, které se nacházejí obzvláště v poloze m a/nebo p. Tyto substituenty jsou nezávisle jeden na druhém zvoleny ze souboru, zahrnujícího C_1 – C_6 –alkyl, halogenalkyl, NO_2 , atom halogenu, obzvláště atom chloru, fenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, cyklopentyl a cyklohexyl. Pokud je jeden ze substituentů C_1 – C_8 –alkyl, je výhodná skupina s rozvětveným řetězcem, obzvláště izopropyl nebo *t*-butyl.

20 Ar^2 je výhodně nesubstituovaný nebo substituovaný fenyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl nebo 2-, 4(6)- nebo 5-pyrimidinyl.

25 Jestliže jeden ze substituentů radikálu Ar^2 je 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh, je to například pyrrolidinový, piperidinový, morfolinový, piperazinový, pyridinový, 1,4-dihydropyridinové, pyrimidinový, triazinový, pyrrolový, thiofenový, thiazolový, imidazolový, oxazolový, izoxazolový, pyrazolový nebo thiadiazolový zbytek, přičemž výhodné jsou radikály pyrrolylu, imidazolu, pyrazolu nebo thienyl.

30 Jestliže jeden ze substituentů radikálu Ar^2 je karbocyklický radikál, je to obzvláště fenylový, cyklopentylový nebo cyklohexylový radikál.

Jestliže Ar^2 je kondenzován k karbocyklickému radikálu, je to obzvláště naftalenové, di- nebo tetrahydronaftalenové residuum.

35 Vynález také zahrnuje adiční soli sloučenin obecného vzorce I s fyziologicky přijatelnými kyselinami.

40 Příklady vhodných fyziologicky přijatelných organických a anorganických kyselin jsou kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina šťavelová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina adipová nebo kyselina benzoová. Další kyseliny, které mohou být použity jsou popsány v Fortschritte der Arzneimittelforschung, svazek 10, strana 224 a následující, Birkhauser Verlag, Basel a Stuttgart, 1966.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou mít jedno nebo více center asymetrie. Vynález proto zahrnuje nejenom racemáty, ale také odpovídající enantiomery a diastereomery. Konkrétní tautomerické formy jsou také zahrnuty do vynálezu.

5 Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I zahrnuje následující kroky

a) reakci sloučeniny obecného vzorce II



10

ve kterém Y^1 je obvyklá oddělitelná skupina jako je halogen, alkansulfonyloxy, arylsulfonyloxy a podobně a Z má výše uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce III

15



nebo

b) reakci sloučeniny obecného vzorce IV

20



kde

Z^1 je atom kyslíku, NR^1 nebo atom síry a

A^1 je C_1 - C_{15} -alkylen nebo vazba,

25

se sloučeninou obecného vzorce V



kde

Y^1 má výše uvedený význam a

30

A^2 je C_2 - C_{15} -alkylen,

kde A^1 a A^2 mají dohromady 3 až 15 uhlíkových atomů;

nebo

35

c) reakci sloučeniny obecného vzorce VI



kde Y^1 má výše uvedený význam se sloučeninou obecného vzorce VII

40



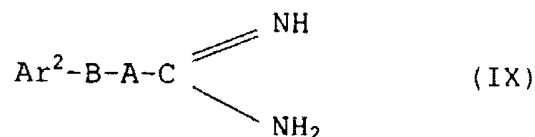
kde Z^1 má výše uvedený význam; nebo

45

d) konverzi sloučeniny obecného vzorce VIII



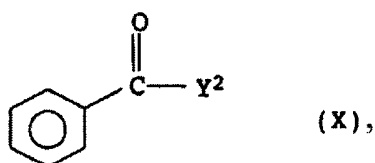
na sloučeninu obecného vzorce IX



a reakci posledně uvedené sloučeniny s dikarbonylovou sloučeninou obvyklým způsobem; nebo

5 e) přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde Ar^1 je benzamidový zbytek;

reakci sloučeniny obecného vzorce X



10

ve které

kde Y^2 je skupina OH, $\text{OC}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, atom chloru nebo spolu s CO je aktivovanou esterovou skupinou,

15

se sloučeninou obecného vzorce XI

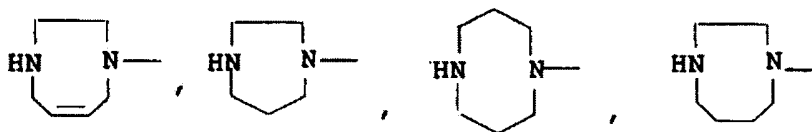


20 kde A^2 má výše uvedený význam a Z^2 je OH nebo NH_2 .

Sloučeniny obecného vzorce III jsou výchozími sloučeninami pro přípravu sloučenin obecného vzorce V, VII a VIII a jsou připraveny

25 a) reakcí sloučeniny obecného vzorce XII

kde B^1 je HB^1 (XII),



30

se sloučeninou obecného vzorce XIII



kde

35 Y^1 je jedna z výše uvedených oddělitelných skupin a

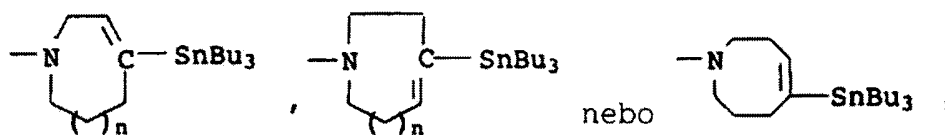
Ar^2 má výše uvedený význam,

konvenčním způsobem; nebo

b) reakcí sloučeniny obecného vzorce XIV

40

kde B^2 je H-B^2 (XIV),



ve kterém $n = 1$ nebo 2 ,

se sloučeninou obecného vzorce XV

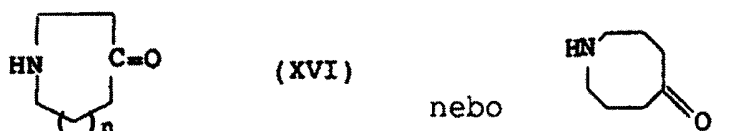
5



kde Y^2 je atom Br, Cl nebo I a Ar^2 má výše uvedený význam, známým způsobem, jak je opsán na příklad v S. C. Buchwald a kol., *Angew. Chem.* 1995, 107, 1456 nebo J. F. Hartweg a kol., *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3604 a J. K. Stille a kol., *Angew. Chem.* 1986, 98, 504 nebo Pereyre M. a kol., v *Organic Synthesis*, Butterworth 1987; nebo

10

c) reakcí sloučeniny obecného vzorce XVI



15

kde $n = 1$ nebo 2 ,

se sloučeninou $M-Ar^2$ kde M je kov jako je Li nebo MgY^2 .

20

$M-Ar^2$ může být získán ze sloučeniny obecného vzorce XV způsobem známým z literatury.

Sloučeniny typu Ar^1 a Ar^2 jsou buďto známy nebo mohou být připraveny známými postupy jaké jsou popsány například v A. R. Katritzky, CW. Rees (ed.) „Comprehensive Heterocyclic Chemistry“, Pergamon Press, nebo „The Chemistry of Heterocyclic Compounds“, J. Wiley & Sons Inc. NY a v literatuře zde citované.

25

Sloučeniny typu B jsou buď známy nebo mohou být připraveny způsobem podobným známým způsobům, například

30

1,4- a 1,5-diazacykloalkany: L. Bórjeson a kol., *Acta Chem. Scand.* 1991, 45, 621,
Majahrzah a kol., *Acta Pol. Pharm.* 1975, 32, 145,

1,4-diazacyklohept-6-eny: W. Schroth a kol., *Z. Chem.* 1969, 9, 143,

1-azacykloheptanony: N. J. Leonard a kol., *J. Org. Chem.* 1964, 34, 1066,

1-azacykloheptanony: A. Yokoo a kol., *Bull Chem. Soc. Jpn.* 1956, 29, 631.

35

Nové sloučeniny a výchozí látky a meziprodukty mohou také být připraveny způsoby podobnými způsobům, popsaným v patentových publikacích, popsaných v popisu stavu techniky.

Reakce popsané výše obecně probíhají v rozpouštědle při teplotách v rozmezí od teploty místnosti do teploty varu použitého rozpouštědla. Rozpouštědla, která mohou být použita, jsou například ethylacetát, tetrahydrofuran, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, dimethoxyethan, toluen, xylen, keton jako je aceton nebo methylethylketon nebo alkohol jako je ethanol nebo butanol.

40

Je-li to požadováno, je přítomno kyselost vázající činidlo. Vhodná kyselost vázající činidla jsou anorganické báze jako je uhličitán sodný nebo draselný, methoxid sodný, ethoxid sodný, hydrid

45

sodný nebo organokovové sloučeniny jako jsou butyllithiové nebo alkylohořčíkové sloučeniny nebo organické báze, jako je triethylamin nebo pyridin. Posledně uvedená látka může také vystupovat jako rozpouštědlo.

- 5 Pokud je to vhodné, reakce probíhají za použití katalyzátoru jako jsou přechodové kovy nebo jejich komplexy, například $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ nebo $\text{Pd}(\text{P}(\text{oTol})_3)_4$ nebo za použití katalyzátoru přenosu fáze, například tetrabutylammonium chloridu nebo tetrapropylammonium bromidu.

- 10 Surový produkt je izolován obvyklým způsobem, například filtrací, odstraněním rozpouštědla destilací nebo extrakcí z reakční směsi a podobně. Výsledné sloučeniny mohou být čištěny obvyklým způsobem, například rekrystalizací z rozpouštědla, chromatografií nebo přeměnou na adiční sloučeninu s kyselinou.

- 15 Adiční soli s kyselinou jsou připraveny obvyklým způsobem smícháním volné báze s vhodnou kyselinou, pokud je to vhodné v roztoku v organickém rozpouštědle, například v nižším alkoholu jako je methanol, ethanol nebo propanol, v etheru jako je methyl, *t*-butylether, v ketonu jako je aceton nebo methylethylketon nebo v esteru jako je ethylacetát.

- 20 Pro léčení výše uvedených poruch jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu podávány orálně nebo parenterálně (subkutánně, intravenózně, intramuskulárně, intraperitoneálně) obvyklým způsobem. Podávání také může být provedeno pomocí par nebo sprejů do nasofaryngeálního prostoru.

- 25 Dávkování závisí na věku, stavu a hmotnosti pacienta a na způsobu podávání. Obvyklá denní dávka aktivní složky je okolo 10 až 1000 mg na pacienta a den při orálním podávání a okolo 1 až 500 mg na pacienta a den při parenterálním podávání.

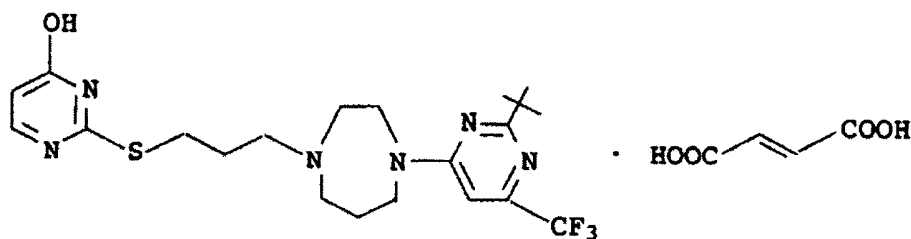
- 30 Vynález se také týká farmaceutických kompozic, které obsahují sloučeniny podle předloženého vynálezu. Tyto kompozice jsou ve formě obvyklé pevné nebo tekuté farmaceutické látky, například jako nepotahované nebo (filmem) potahované tablety, kapsle, prášky, granule, čípky, roztoky nebo spreje. Aktivní složky pro tento účel mohou být zpracovány s využitím obvyklých farmaceutických pomocných látek jako jsou vazebná činidla tablet, plnidla, konzervační činidla, desintegranty, regulátory viskozity a plastifikanty, smáčedla, disperzní činidla, emulsifikátory, rozpouštědla, činidla pro zpožděné uvolňování, antioxidanty a/nebo hnací plyny (viz například. H. Sucker a kol., Farmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Farmaceutické podoby, získané tímto způsobem normálně obsahují od 1 do 99% hmotnostních aktivní složky.

40 Příklady provedení vynálezu

Následující příklady slouží pro ilustraci předmětu vynálezu, aniž by jej omezovaly.

45 Příklad 1

Fumarát 1-[2-*t*-butyl-6-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl]-4-[3-[4-hydroxypyrimidin-2-ylmercapto)propyl]hexahydro-(1H)-1,4-diazepinu



Příprava výchozího materiálu:

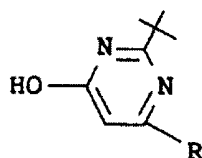
a) 2-*t*-butyl-4-hydroxy-6-trifluormethylpyrimidin.

- 5 Tento pyrimidin byl syntetizován obvyklým způsobem kondenzací 2,2-dimethylpropionamidu s ethyltrifluoroacetoátem a ethoxidem sodným v ethanolu, viz. Heterocyclic Compounds, svazek 52, The Pyrimidines, strana 189 a následující, D. J. Brown a kol. (editoři), John Wiley & Sons, 1994.

Teplota tání 187 až 188 °C

10

4-Hydroxypyrimidiny obecného vzorce



byly získány podobným způsobem.

R	Teplota tání [°C]
<i>t</i> -C ₄ H ₉	169
<i>n</i> -C ₃ H ₇	120
CF ₂ Cl	135-136

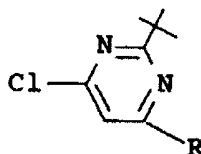
15

b) 2-*t*-butyl-4-chlor-6-trifluormethylpyrimidin

- Hydroxypyrimidin z etapy a) byl pomocí fosforoxychloridu nebo thionylchloridu přeměněn obvyklým způsobem na chlorovanou sloučeninu, viz. Heterocyclic Compounds, Svazek 52, The Pyrimidines, strana 329 a následující, John Wiley & Sons, 1994. Tato sloučenina je žlutavý olej.

20

4-Chlorpyrimidiny obecného vzorce



byly získány obdobným způsobem:

25

R	Teplota tání [°C]
<i>t</i> -C ₄ H ₉	olej
<i>n</i> -C ₃ H ₇	olej
CF ₂ Cl	olej

c) 1-[2-*t*-butyl-6-trifluormethylpyrimidin-4-yl]hexahydro-(1H)-1,4-diazepin

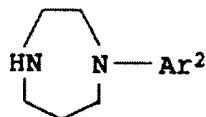
- 30 18 g (0,18 mol) homopiperazinu bylo rozpuštěno v 25 ml ethanolu při zahřívání na teplotu zpětného toku byl po kapkách v průběhu jedné hodiny přidán roztok 7,2 g (0,03 mol) chloridu, získaného v bodě b), rozpuštěného v 10 ml ethanolu. Směs byla ponechána reagovat po dalších 30 min, ochlazená směs byla zpracována přidáním 200 ml vody a několikanásobnou extrakcí celkově 200 ml methylenchloridu. Organická fáze potom byla promývána vodou, sušena

bezvodým síranem sodným a koncentrována. Požadovaná sloučenina byla získána ve formě žlutavého oleje, který byl dále zpracováván bez čistění.

Výtěžek: 98% teoretického.

- 5 Podobným způsobem byly získány následující sloučeniny:

1-aryl-1,4-diazepin obecného vzorce:



Ar ²	Teplota tání [°C]
	olej
	olej
	olej
	74-75

10

d) 1-[2-*t*-butyl-6-trifluormethylpyrimidin-4-yl]-4-(3-chlorpropyl)hexahydro-(1H)-1,4-diazepin

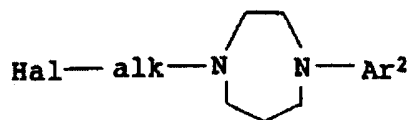
- 15 5 g (0,0165 mol) sloučeniny získané v bodě c) bylo zahříváno při teplotě zpětného toku s 2,5 g (0,025 mol) triethylaminu a 3,15 g (0,02 mol) 1-brom-3-chlorpropanu v 50 ml tetrahydrofuranu po dobu 10 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno destilací a residuum bylo promýváno vodou a extrahována methylenchloridem. Residuum získané po sušení a koncentraci potom bylo čištěno mžikovou chromatografií (silikagel).

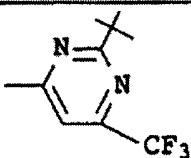
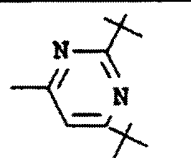
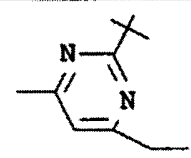
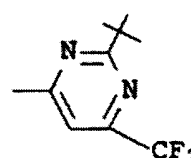
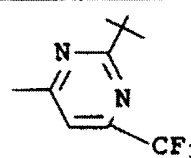
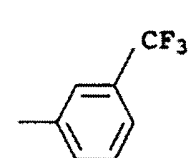
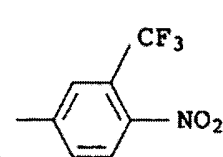
Výtěžek: 4,8 g žlutého oleje (77% teoretického)

20

Sloučeniny uvedené v níže podaném seznamu byly získány obdobným způsobem

1-aryl-4-halogenalkyl-1,4-diazepiny obecného vzorce



Hal	alk	Ar ²	Teplota tání [°C]
Cl	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$		olej
"	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}-\text{CH}_2-$	"	olej
"	$-(\text{CH}_2)_3-$		olej
"	"		olej
"	"		olej
"	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}-\text{CH}_2-$		olej
"	$-(\text{CH}_2)_3-$		olej
"	"		olej

Příprava konečného produktu

5 g (0,013 mol) produktu získaného v bodě d) bylo rozpuštěno v 25 ml dimethylformamidu a po kapkách přidáno při teplotě 100 °C do míchaného roztoku 2,03 g (0,016 mol) 2-thiouracilu, 0,38 g (0,016 mol) 2-thiouracilu, 0,38 g (0,016 mol) hydroxidu lithného a 1 g jodidu sodného v 50 ml dimethylformamidu v průběhu 1 hodiny. Reakce byla ponechána probíhat 3 hodiny, rozpouštědlo bylo odstraněno destilací za sníženého tlaku a residuum bylo smícháno s 150 ml vody a dvakrát extrahována ethylacetátem. Získané residuum bylo promýváno vodou, sušeno nad síranem sodným a koncentrát byl čištěn chromatografií. (Mžíková chromatografie, silikagel, mobilní fáze methylenchlorid s 2,5 až 5 % methanolem).

Výtěžek: 4 g světlého oleje

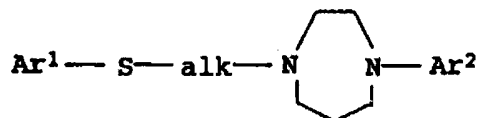
NMR: CDCl_3 . δ 1,3 (s, 9H); 1,85 – 2,25 (m, 4H); 2,6 (m, 4H); 2,8 (m, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,5 (m, 2H); 4,0 (m, 2H); 6,2 (d, 1H); 6,5 (s, 1H); 7,8 (d, 1H).

15 Látka byla získána jako fumarát přidáním ethanolového roztoku kyseliny fumarové.

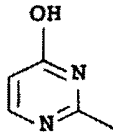
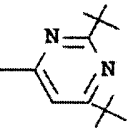
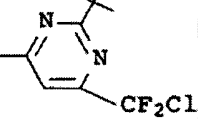
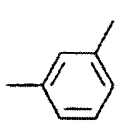
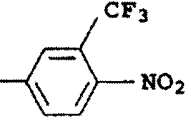
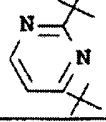
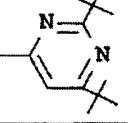
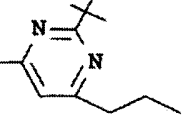
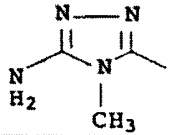
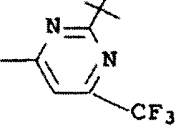
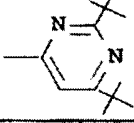
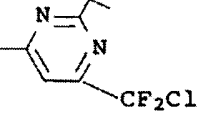
$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{OS} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ molekulová hmotnost 586,6
Teplota tání: 188 až 189 °C

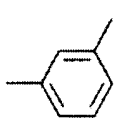
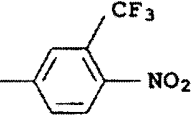
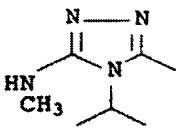
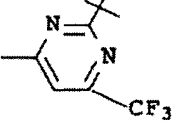
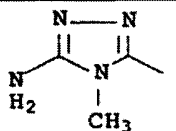
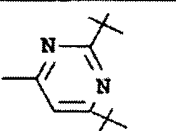
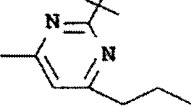
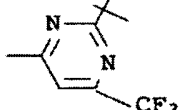
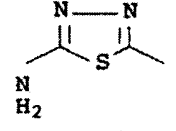
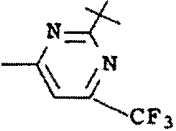
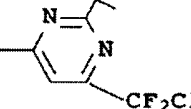
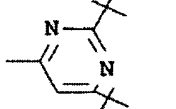
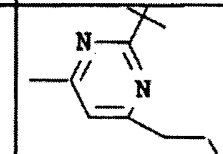
20 Sloučeniny uvedené v následující Tabulce 1 byly získány podobným způsobem použitím různých halogenalkyl-1,4-diazepiny (viz 1d) a různých merkpto-substituovaných heterocyklů jako je thiouracil, 5-amino-2-merkaptotriazoly a 5-amino-2-merkptothiadiazol.

Tabulka 1



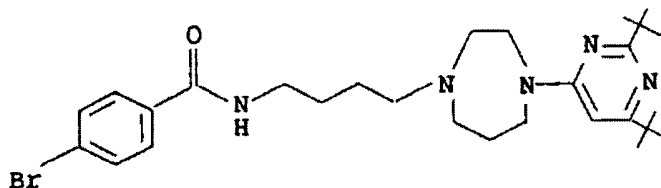
25

Př.č.	Ar ¹	alk	Ar ²	T.t. [°C]
2		-(CH ₂) ₃ -		155-162 Oxalát
3	"	"		83-85 Oxalát
4	"	"		177-182 Fumarát
5	"	"		72-74
6	"	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -		116-119
7	"	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -		174-180 Oxalát
8	"	"		60-70 Oxalát
9		-(CH ₂) ₃ -		166-167 Fumarát
10	"	"		55-60
11	"	"		110-115 Oxalát

Př.č.	Ar ¹	alk	Ar ²	T.t. [°C]
12	"	"		136-140 Hydrochlorid
13	"	"		95-98
14		"		142-144
15		-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -		125-128
16	"	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -		113-119 Oxalát
17	"	"		230-232 Hydrochlorid
18		-(CH ₂) ₃ -		Olej
19	"	"		109-110
20	"	"		60-67
21	"	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -	"	180-190 Hydrochlorid
22	"	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	"	119-122
23	"	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -		92-97 Oxalát

Příklad 24

1-(4-Brombenzamido)-4-[4-(2,6-bis-*t*-butyl-4-pyrimidinyl)hexahydro-(1H)-1,4-diazepin-1-yl]butan



5

Příprava výchozích materiálů

10 a) hexahydro-1-[2-*t*-butyl-6-trifluormethyl-4-pyrimidinyl]-4-(4-ftalimidobutyl)-(1H)-1,4-diazepin

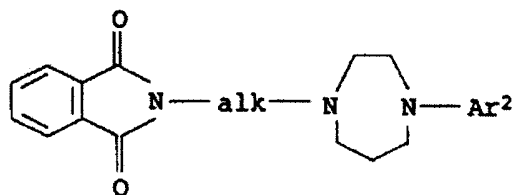
10 g (0,033 mol) diazepinu připraveného v příkladu 1c) bylo zahříváno na teplotu zpětného toku s 9,8 g (0,035 mol) N-(4-brombutyl)ftalimidu a 9,1 g (0,066 mol) uhlíčitanu draselného v 120 ml acetonitrilu po dobu 8 hodin. Směs byla filtrována a filtrát byl koncentrován. Residuum bylo dále zpracováváno bez čištění.

15 Výtěžek: 16,2 g (98% teoretického)

Vzorek byl rekrystalizován z ethanolu.

Teplota tání 97 až 99 °C

Podobným způsobem byly získány následující látky:



20

alk	Ar ²	Teplota tání [°C]
-(CH ₂) ₃ -		89-92
-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	"	130-132
-(CH ₂) ₃ -		119-121
-(CH ₂) ₄ -	"	207-209
-(CH ₂) ₄ -		190-192

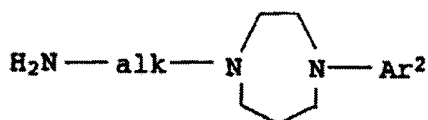
b) hexahydro-1H-1-[2-*t*-butyl-6-trifluormethyl-4-pyrimidinyl]-4-(4-aminobutyl)-1,4-diazepin

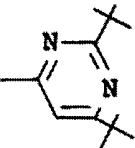
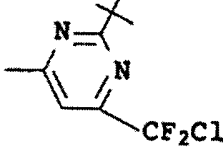
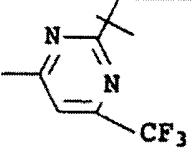
- 5 15 g (0,03 mol) produktu popsaného výše v bodu a) bylo zahříváno na teplotu zpětného toku s 6 g hydrazinhydrátu v 200 ml ethanolu po dobu 2 hodin a potom byl precipitát odfiltrován s odsáváním a filtrát byl odpařen. Residuum bylo vyjmuto v ethylacetátu, znovu filtrován, promýván vodou a znovu odpařen.

Bylo získáno 9,2 g oleje (83% teoretického výtěžku).

10

Následující sloučeniny byly získány obdobným způsobem:



alk	Ar ²	Teplota tání [°C]
-(CH ₂) ₄ -		Olej
-(CH ₂) ₃ -	"	Olej
-(CH ₂) ₄ -		Olej
-(CH ₂) ₃ -		Di-Hydro- chlorid: 241-245

- 15 Příprava konečného produktu:

3 g (0,0083 mol) produktu získaného v bodě b) bylo rozpuštěno s 0,9 g (0,009 mol) triethylaminu v 60 ml tetrahydrofuranu a byl přidán roztok 2 g (0,009 mol) 4-brombenzoylchloridu v 10 ml tetrahydrofuranu při teplotě místnosti v průběhu 10 minut. Po uplynutí 1 hodiny bylo rozpouštědlo odstraněno destilací za sníženého tlaku a residuum bylo smícháno s vodou a extrahováno dvakrát methylenchloridem. Vysušená a koncentrovaná fáze rozpouštědla byla čištěna mžikovou chromatografií (silikagel, mobilní fáze methylenchlorid s 3% methanolu).

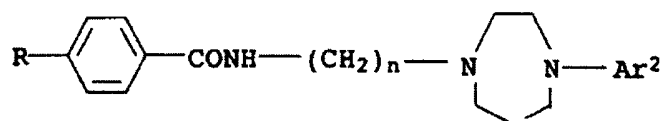
Výtěžek: 4,2 g (93% teoretického)

Teplota tání 125 až 127 °C (z diizopropyletheru/izopropanolu)

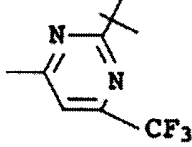
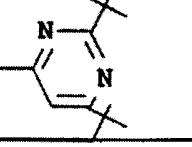
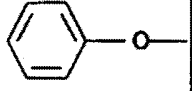
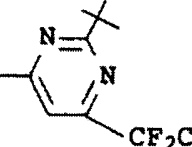
- 25 C₂₈H₄₂BrN₅O (544,6)

Sloučeniny uvedené v Tabulce 2 podané níže byly získány použitím různých amino derivátů (podobných 24b) a známých benzoylchloridů.

Tabulka 2

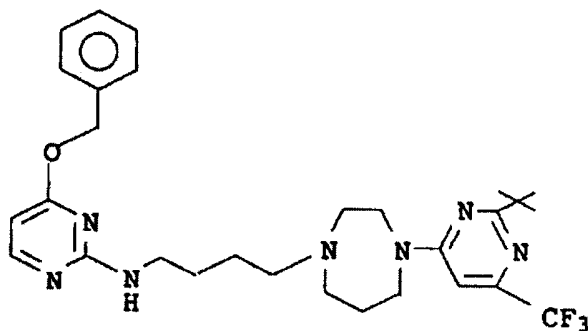


5

Př.č.	R	n	Ar ²	T.t. [°C]
25	Br	3	"	169-171
26	"	4		74-76 Oxalát
27	t-Butyl	4		165-167 Oxalát
28		4	"	104-107 Oxalát
29	Br	4		92-94 Oxalát
30	I	4	"	110-115 Oxalát

Příklad 31

- 10 Oxalát 4-[4-(4-benzyloxy-2-pyrimidinylamino)butyl]-1-[2-*t*-butyl-6-trifluormethyl-4-pyrimidinyl]hexahydro-1H-1,4-diazepinu



2,7 g (0,007 mol) aminosloučeniny připravené v Příkladu 24b) bylo vloženo spolu s 0,3 g hydridu sodného (0,009 mol) do 20 ml dimethylformamidu. Směs byla ponechána reagovat po dobu 1 hodiny a potom bylo přidáno 1,6 g (0,006 mol) 4-benzyloxy-2-methylsulfonylpyrimidinu (připraveného oxidací 4-benzyloxy-2-methylmerkaptopyrimidinu), rozpuštěného v 10 ml dimethylformamidu a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 72 hodin.

Následně byla přidána voda, směs byla extrahována ethylacetátem a roztok byl sušen a koncentrován. Residuum bylo čištěno sloupcovou chromatografií (silikagel, methylenchlorid s 4% methanolu)

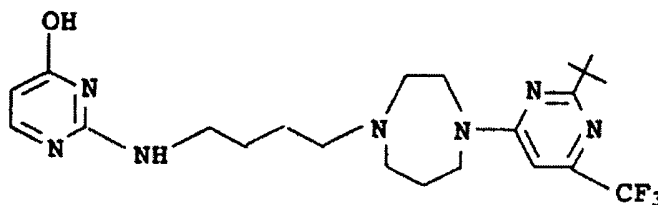
Čistý výtěžek: 1,0 g (30% teoretického)

Oxalát: Teplota tání 145 – 150 °C

$C_{29}H_{38}F_3N_7O \cdot C_2H_2O_4$ (647,7)

Příklad 32

1-[2-*t*-Butyl-6-trifluormethyl-4-pyrimidinyl]-4-[4-(4-hydroxy-2-pyrimidinylamino)butyl]-hexahydro-(1H)-1,4-diazepin



0,7 g (0,001 mol) sloučeniny popsané v předchozím příkladu bylo hydrogenováno v methanolu s katalyzátorem tvořeným paladiem na uhlíku (10% Pd) za normálních podmínek.

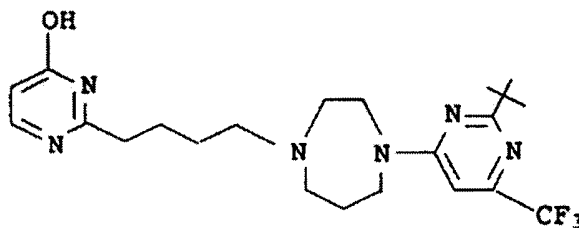
Výtěžek: 0,6 g (100% teoretického)

Teplota tání 111 až 115 °C

$C_{22}H_{32}F_3N_7O \cdot C_2H_4O_4$ (557,5)

Příklad 33

1-[2-*t*-Butyl-6-trifluormethyl-4-pyrimidinyl]-4-[4-(4-hydroxy-2-pyrimidinyl)butyl]-hexahydro-1H-1,4-diazepin



a) 1-[2-*t*-butyl-6-trifluormethyl-4-pyrimidinyl]-4-(4-kyanbutyl)hexahydro-1,4-diazepin

9,1 g (0,03 mol) diazepinu z Příkladu 1c) bylo rozpuštěno s 3,5 g (0,03 mol) 5-chlorvaleronitrilu a 9,1 g triethylaminu (0,09 mol) v 100 ml dimethylformamidu a zahříváno na teplotu 100 °C po dobu 24 hodin. Rozpouštědlo potom bylo odstraněno destilací za sníženého tlaku, byla přidána

voda, směs byla extrahována ethylacetátem a tato fáze byla sušena se síranem sodným a koncentrována. Bylo dále zpracováno nečistěné.

Výtěžek: 9,1 g ve formě hnědého oleje

- 5 b) Hydrochlorid 1-[2-*t*-butyl-6-trifluormethyl-4-pyrimidinyl]-4-(4-amidinobutyl)hexahydro-1,4-diazepinu

9,1 g (0,024 mol) nitrilu popsaného výše bylo rozpuštěno v 2 ml ethanolu a 50 ml methylenchloridu (oba bezvodé) a za ochlazování na teplotu 0 až 10 °C byl ponechán procházet až do nasycení plynný chlorovodík. Po míchání přes noc byl precipitát odfiltrován s odsáváním a filtrát byl koncentrován.

Výtěžek: 7,6 g (58% teoretického)

Příprava konečného produktu

15 4,4 g (0,01 mol) amidinu popsaného výše bylo mícháno přes noc se sodnou sloučeninou ethylformylacetátu (příprava viz. J. Org. Chem. 35 (1970), str. 2515 a následující) (2,8 g (0,02 mol)) v 50 ml vody a 20 ml tetrahydrofuran. Reakční směs potom byla extrahována několikrát ethylacetátem a organická fáze byla sušena a koncentrována. Residuum bylo čištěno sloupcovou chromatografií (silikagel, vymývací rozpouštědlo methylenchlorid s 4 % methanolu).

Výtěžek: 1,9 g oleje (42%)

NMR: (CDCl₃) δ: 1,3 (s, 9H); 1,8 – 2,0 (m, 4H); 2,0 (m, 2H); 2,4 – 2,6 (m, br, 6H); 2,5 (t, 2H); 3,5 (m, 1H); 4,0 (m, 2H); 6,2 (d, 1H)

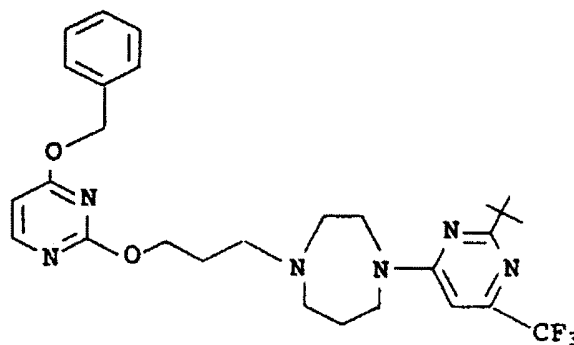
C₂₂H₃₁F₃N₆O (425,5)

25 Oxalát: C₂₂H₃₁F₃N₆O . C₂H₂O₄ (542,5)

Teplota tání 173 až 177 °C (dekompozice)

Příklad 34

30 1-[2-*t*-Butyl-6-trifluormethyl-4-pyrimidinyl]-4-[3-(4-benzyloxy-2-pyrimidinyl)oxy]propyl]-hexahydro-(1H)-1,4-diazepin



35 Výchozí materiál

8,9 g (64,5 mmol) 3-brom-1-propanolu bylo vyjmutu v 50 ml absolutního tetrahydrofuranu a postupně bylo přidáno 6,52 g (64,5 mmol) triethylaminu, katalytické množství jodidu sodného a 16,2 g (53,7 mmol) azepinu připraveného v příkladu 1c) a směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 16 hodin. Pro dokončení byly precipitované soli odfiltrovány a matečná tekutina byla koncentrována za sníženého tlaku. Výsledný olej byl vyjmut v dichlormethanu a organická

fáze byla promývána vodou, sušena nad síranem sodným a potom čištěna sloupcovou chromatografií (SiO₂, mobilní fáze CH₂Cl₂:MeOH = 98:2), což vedlo k získání bezbarvého oleje.

Výtěžek: 10,11 g (53 %)

5 b) Konečný produkt

0,26 g (8,52 mmol) hydridu sodného (80 %) bylo po částech přidáno do 2,45 g produktu popsaného výše, rozpuštěného v 25 ml absolutního DMF, za teploty místnosti a v ochranné plynové atmosféře a směs byla míchána po dobu 30 minut. Potom bylo po kapkách přidáno 1,5 g (5,68 mmol) 2-methanesulfonyl-4-benzyloxypyrimidinu (připraveného metodami podobnými způsobu z literatury: W. E. Barnett, R. F. Koebel, Tetrahedron Lett. 1971, 20, 2867), rozpuštěného v 15 ml absolutního DMF. Po 7 hodinách byla směs zpracována vlitím do vody a extrakcí *tert*-butyl methyl etherem. Organická fáze byla promývána vodou, sušena nad síranem sodným a koncentrována za sníženého tlaku. Výsledný olej byl čištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, mobilní fáze CH₂Cl₂:MeOH = 98:2) což dalo látku ve formě oleje.

Výtěžek: 1,6 g (2,9 mmol, 52 %)

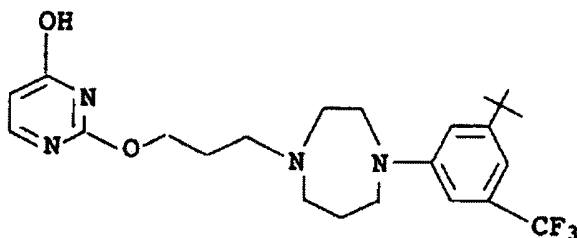
Pro vytvoření hydrochloridu byl olej rozpuštěn v ethylacetátu/Et₂O, éterická kyselina chlorovodíková byla přidána pod ochrannou atmosférou a výsledná sůl byla odfiltrována s odsáváním.

20 Teplota tání: 110 až 112 °C

C₂₈H₃₆ClF₃N₆O₂ (581,1)

25 Příklad 35

1-[2-*t*-Butyl-6-trifluormethyl-2-pyrimidinyl]-4-[3-(4-hydroxy-2-pyrimidinyl)oxy]propyl]-hexahydro-(1H)-1,4-diazepin



30 1,4 g (2,6 mmol) látky z Příkladu 34, rozpuštěné v 40 ml ethylacetátu, bylo smícháno při teplotě místnosti s 0,2 g Pd/C (10% Pd) a hydrogenováno s vodíkem při teplotě 40 až 50 °C za atmosférického tlaku. Po ukončení reakce byl katalyzátor odfiltrován s odsáváním a po promývání v ethylacetátu byl filtrát koncentrován za sníženého tlaku.

Výtěžek: 1,2 g (100 %)

35

Pro vytvoření hydrochloridu byl olej rozpuštěn v ethylacetátu/Et₂O, byla přidána éterická kyselina chlorovodíková pod ochrannou atmosférou a výsledná sůl byla odfiltrována s odsáváním.

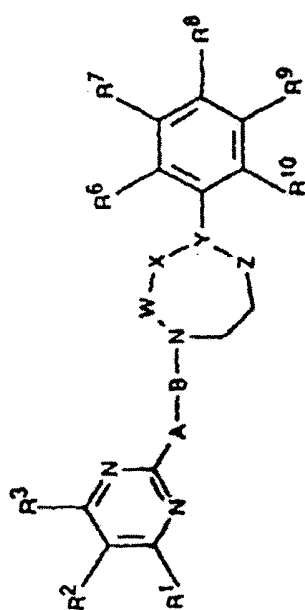
Teplota tání: 78 až 80 °C

C₂₁H₃₀ClF₃N₆O₂ (491)

40

Sloučeniny uvedené v následujících Tabulkách 3 až 17 byly získány obdobným způsobem.

Tabulka 3

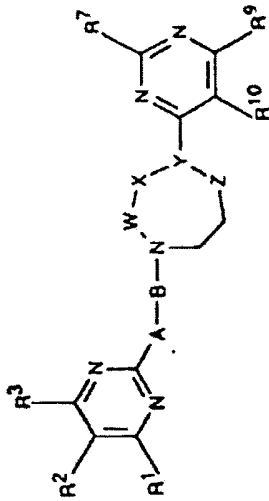


Př. č.	R1	R2	R3	R6	R7	R8	R9	R10	W	X-Y-Z	A	B
36	H	H	OH	H	tBut	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
37	H	H	OH	H	tBut	H	Ph	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
38	Me	H	OH	H	tBut	H	1-Pyrrolyl	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
39	H	H	NH ₂	H	iProp	H	2-Naft	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
40	H	Me	OH	H	Et	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
41	H	H	OH	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
42	H	H	NH ₂	OMe	CF ₃	H	H	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
43	H	H	OH	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
44	H	H	NHMe	H	iProp	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₄
45	Me	H	OH	H	H	CN	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
46	H	H	OH	H	H	F	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
47	H	Me	NH ₂	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
48	H	H	NHMe	H	tBut	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
49	H	H	OH	H	iProp	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₄

50	H	H	OH	H	CHF ₂	H	tBut	H	CH ₂ ·CH ₂	CH=C·CH ₂	S	·(CH ₂) ₃ ·
51	H	H	OH	OMe	tBut	H	CF ₃	H	CH ₂ ·CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	·CH ₂ ·	·(CH ₂) ₃ ·
52	Me	H	OH	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	O	·(CH ₂) ₅ ·
53	H	H	NH ₂	H	nProp	CN	tBut	H	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	·CH ₂ ·	·(CH ₂) ₃ ·
54	H	Me	OH	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂	CH=C·CH ₂	S	·(CH ₂) ₃ ·
55	H	H	OH	H	Ph	C=CH	tBut	H	CH ₂ ·CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	·CH ₂ ·	·(CH ₂) ₃ ·
56	H	H	NH ₂	H	tBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ ·CH=C	S	·(CH ₂) ₃ ·
57	H	H	NHMe	H	tBut	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ ·CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	·CH ₂ ·	·(CH ₂) ₅ ·
58	H	H	OH	OMe	nProp	F	tBut	H	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	·CH ₂ ·	·(CH ₂) ₄ ·
59	H	H	OH	H	Ph	CN	tBut	Me	CH ₂	CH ₂ ·CH=C	S	·(CH ₂) ₃ ·
60	H	H	OH	OMe	tBut	F	H	H	CH ₂ ·CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	·CH ₂ ·	·(CH ₂) ₃ ·
61	H	H	OH	H	tBut	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	·CH ₂ ·	·CH ₂ ·C(=CH ₂)·CH ₂ ·
62	H	H	OH	H	tBut	H	Ph	H	CH ₂	CH ₂ ·CH=C	S	·CH ₂ ·C(=CH ₂)·CH ₂ ·
63	Me	H	OH	H	tBut	H	1-Pyrrolyl	H	CH ₂ ·CH ₂	CH=C·CH ₂	S	·CH ₂ ·C(=CH ₂)·CH ₂ ·
64	H	H	NH ₂	H	iProp	H	2-Naft	H	CH ₂ ·CH ₂	CH ₂ ·CH=C	S	·CH ₂ ·C(CH ₃)=CH·CH ₂ ·
65	H	Me	OH	H	Et	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	·CH ₂ ·	·CH ₂ ·CH(CH ₃)·CH ₂ ·
66	H	H	OH	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂ ·CH ₂	CH=C·CH ₂	S	·CH ₂ ·C(=CH ₂)·CH ₂ ·
67	H	H	NH ₂	OMe	CF ₃	H	H	H	CH ₂	CH ₂ ·CH=C	S	·CH ₂ ·CH(CH ₃)·CH ₂ ·
68	H	H	OH	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ ·CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	·CH ₂ ·	·CH ₂ ·C(=CH ₂)·CH ₂ ·
69	H	H	NHMe	H	iProp	H	H	H	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	O	·CH ₂ ·C(=CH ₂)·CH ₂ ·
70	Me	H	OH	H	H	CN	tBut	H	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	·CH ₂ ·	·CH ₂ ·CH=CH·CH ₂ ·

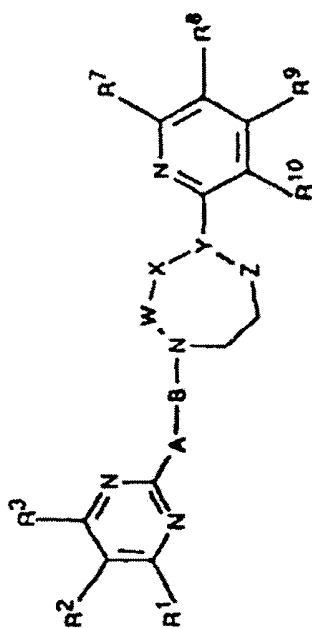
71	H	H	OH	H	H	H	F	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-Cl ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
72	H	Me	NH ₂	H	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-Cl ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
73	H	H	NHMe	H	iBut	H	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
74	H	H	OH	H	iProp	H	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-Cl ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
75	H	H	OH	H	CHF ₂	H	H	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
76	H	H	OH	OMe	iBut	H	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-Cl ₂ -CH=CH-CH ₂ -
77	Me	H	OH	OMe	CF ₃	H	H	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-Cl ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
78	H	H	NH ₂	H	nProp	CN	CN	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
79	H	Me	OH	H	CF ₃	CN	CN	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-Cl ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
80	H	H	OH	H	Ph	C=CH	C=CH	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-Cl ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
81	H	H	NH ₂	H	iBut	CN	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-Cl ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
82	H	H	NHMe	H	iBut	CN	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-Cl ₂ -CH=CH-CH ₂ -
83	H	H	OH	H	nProp	F	F	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-Cl ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
84	H	H	OH	H	Ph	CN	CN	iBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
85	H	H	OH	H	iBut	F	F	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-Cl ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -

Tabulka 4



Př. č.	R1	R2	R3	R7	R9	R10	W	X-Y-Z	A	B
86	H	H	OH	tBut	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
87	H	H	OH	tBut	2-Naft	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
88	Me	H	OH	tBut	1-Pyrrolyl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
89	H	H	NH ₂	tBut	cHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
90	H	H	OH	tBut	nHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
91	H	H	OH	tBut	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
92	H	Me	OH	iProp	F	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
93	H	H	NH ₂	CH ₃	1-Pyrrolyl	H	CH ₂	CH ₂ -C=CH	NH	-(CH ₂) ₃
94	H	H	OH	OMe	1-Pyrrolyl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
95	H	H	OH	tBut	H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
96	H	H	OH	tBut	tBut	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
97	Me	H	OH	tBut	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
98	H	H	NH ₂	Ph	tBut	Cl	CH ₂	CH ₂ -C=CH	-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
99	H	H	OH	2-Napht	tBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
100	H	H	OH	tBut	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂

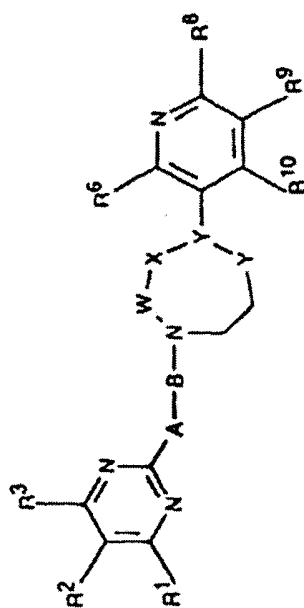
Tabulka 5



Př. č.	R1	R2	R3	R7	R8	R9	R10	W	X.Y.Z	A	B
101	H	H	OH	iBut	H	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
102	H	H	OH	iBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
103	Me	H	OH	iBut	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
104	H	H	OH	H	CN	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
105	H	H	NH ₂	CF ₃	H	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
106	H	H	OH	nProp	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
107	H	Me	OH	H	H	iProp	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
108	H	H	OH	iBut	H	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
109	H	H	OH	iBut	CN	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
110	H	H	NH ₂	iBut	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₃
111	Me	H	OH	H	CN	iBu	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
112	H	H	OH	CF ₃	H	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
113	H	H	OH	nProp	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃

114	H	H	NHMe	H	iProp	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	·(CH ₂) ₃ ·
115	H	H	OH	nProp	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	·(CH ₂) ₄ ·
116	H	H	OH	CF ₃	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	·(CH ₂) ₃ ·
117	Me	H	OH	Ph	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	·CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ ·
118	H	H	OH	iBut	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	·CH ₂ ·	·CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ ·
119	H	H	NH ₂	iBut	nProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	·(CH ₂) ₃ ·
120	H	H	OH	Ph	iBut	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	·CH ₂ ·	·(CH ₂) ₅ ·
121	H	Me	OH	CF ₃	iBut	F	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	·CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ ·
122	H	H	OH	iBut	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	·CH ₂ -CH=CH-CH ₂ ·
123	H	H	OH	nProp	iBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	·CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ ·
124	H	H	NH ₂	nProp	iBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	·CH ₂ ·	·CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ ·
125	H	H	OH	iBut	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	·(CH ₂) ₄ ·

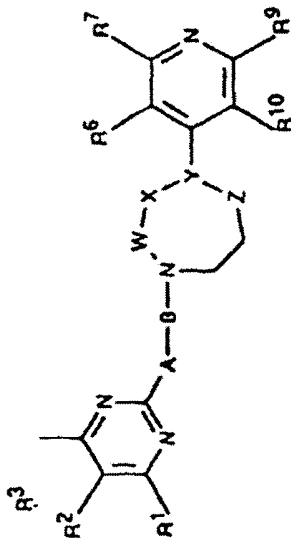
Tabulka 6



Př. č.	R1	R2	R3	R6	R8	R9	R10	W	X·Y·Z	A	B
126	H	H	OH	OMe	H	tBu	H	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
127	H	H	OH	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
128	Me	H	OH	OMe	H	tBu	H	CH ₂ ·CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	NH	-CH ₂ ·C(=CH ₂)·CH ₂
129	H	H	OH	H	CN	tBu	H	CH ₂	CH=C·CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ ·C(CH ₃)=CH·CH ₂
130	H	H	NH ₂	H	F	tBu	H	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
131	H	H	OH	Me	Cl	iProp	H	CH ₂	CH ₂ ·CH=C	-CH ₂	-CH ₂ ·C(=CH ₂)·Cl ₂
132	H	Me	OH	H	H	iProp	H	CH ₂ ·CH ₂	CH=C·CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
133	H	H	OH	H	H	tBu	OMe	CH ₂ ·CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	NH	-CH ₂ ·C(=CH ₂)·CH ₂
134	H	H	OH	CN	H	CF ₃	H	CH ₂ ·CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
135	H	H	NH ₂	H	CN	H	OMe	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	O	-CH ₂ ·CH(CH ₃)·CH ₂
136	Me	H	OH	H	H	tBu	F	CH ₂	CH ₂ ·CH=C	S	-CH ₂ ·C(CH ₃)=CH·CH ₂
137	H	H	OH	H	CN	tBu	H	CH ₂ ·CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
138	H	H	OH	Me	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
139	H	H	NHMe	OMe	H	iProp	H	CH ₂ ·CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	S	-CH ₂ ·CH(CH ₃)·CH ₂

140	H	H	OH	OMe	CN	iBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
141	H	H	OH	OMe	Me	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
142	Me	H	OH	H	CN	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
143	H	H	OH	Me	H	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
144	H	H	NH ₂	H	Cl	CF ₃	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
145	H	H	OH	OMe	CN	iBut	Me	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
146	H	Me	OH	Me	Me	iProp	Me	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -

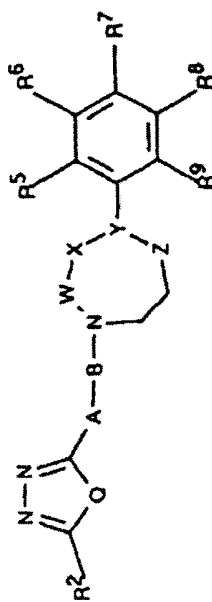
Tabulka 7



Př. č.	R1	R2	R3	R6	R7	R9	R10	W	X-Y-Z	A	B
147	H	H	OH	H	tBut	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
148	H	H	OH	H	tBut	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
149	Me	H	OH	H	tBut	1-Pyrrolyl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	·CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
150	H	H	OH	H	nPropyl	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	·CH ₂	·CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
151	H	H	NH ₂	H	CF ₃	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
152	H	H	OH	H	2-Na ft	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	·CH ₂	·CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
153	H	Me	OH	OMe	tBut	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
154	H	H	OH	OMe	iProp	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	·CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
155	H	H	OH	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
156	H	H	NH ₂	H	tBut	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	·CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
157	Me	H	OH	H	iProp	H	Me	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	·CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
158	H	H	OH	CN	tBut	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	·CH ₂	-(CH ₂) ₃
159	H	H	OH	H	H	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
160	H	H	NHMe	H	nProp	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	·CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂

161	H	H	OH	OMe	iBul	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
162	H	H	OH	OMe	CF ₃	iBul	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃ -
163	Me	H	OH	Me	iBul	nProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
164	H	H	OH	Me	iBul	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
165	H	H	NH ₂	H	iBul	iBul	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
166	H	H	OH	Me	CF ₃	iBul	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -

Tabulka 8

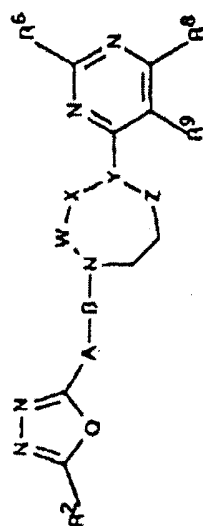


Př. č.	Q	R2	R5	R6	R7	R8	R9	W	X-Y-Z	A	B
167	NCH ₃	NH ₂	H	iBut	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
168	S	NH ₂	H	iBut	H	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
169	NCH ₃	NH ₂	H	iBut	H	1-Pyrrolyl	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
170	NCH ₃	NH ₂	H	iProp	H	2-Naft	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
171	S	NH ₂	H	Et	H	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
172	S	NH ₂	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₈
173	NCH ₃	NH ₂	H	CHF ₂	H	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₁₀
174	NCH ₃	NH ₂	H	CF ₃	H	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
175	NCH ₃	NH ₂	H	iProp	F	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
176	NCH ₃	NH ₂	H	H	CN	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	O	-(CH ₂) ₃
177	S	NH ₂	H	H	F	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
178	NCH ₃	NH ₂	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
179	NCH ₃	NH ₂	H	iBut	H	H	OMe	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
180	S	NH ₂	H	nProp	CN	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
181	NCH ₃	NH ₂	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
182	NCH ₃	NH ₂	H	Ph	C=CH	iBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃

183	NCH ₃	NH ₂	OMe	tBut	CN	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
184	S	NH ₂	H	tBut	CN	CF ₃	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
185	NCH ₃	NH ₂	H	Ph	CN	tBut	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₃
186	NCH ₃	NH ₂	Me	tBut	F	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
187	S	NH ₂	H	iProp	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
188	N(iProp)	NH ₂	H	tBut	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
189	N(iProp)	NH ₂	H	tBut	H	Ph	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₄
190	S	NH ₂	H	tBut	H	1-Pyrollyl	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₈
191	N(iProp)	NH ₂	H	iProp	H	2-Nafl	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
192	S	NH ₂	H	Et	H	tBut	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₁₀
193	N(iProp)	NH ₂	H	CF ₃	H	tBut	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₄
194	N(iProp)	NH ₂	H	H	CN	tBut	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
195	N(iProp)	NH ₂	H	H	F	tBut	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
196	N(iProp)	NH ₂	H	H	Cl	iProp	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
197	S	NH ₂	H	tBut	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂	S	-(CH ₂) ₈
198	N(iProp)	NH ₂	H	nProp	CN	tBut	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
199	S	NH ₂	H	CF ₃	CN	iProp	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
200	N(iProp)	NH ₂	H	Ph	C=CH	tBut	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
201	N(iProp)	NH ₂	H	tBut	CN	CF ₃	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
202	N(iProp)	NH ₂	H	Ph	CN	tBut	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₃
203	S	NH ₂	H	iProp	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂	S	-(CH ₂) ₈
204	N(iProp)	NHMe	H	tBut	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂

205	N(iProp)	NHMe	H	iBut	H	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
206	S	NHMe	H	iBut	H	1-Pyrrolyl	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
207	N(iProp)	NHMe	H	iProp	H	2-Nafl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
208	N(iProp)	NHMe	H	Et	H	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
209	N(iProp)	OH	H	iBut	H	Cl	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
210	N(iProp)	OH	H	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
211	N(iProp)	OH	H	CF ₃	H	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
212	S	OH	H	iProp	CN	F	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
213	N(iProp)	OMe	H	H	CN	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(=Cl ₂)-CH ₂ -
214	N(iProp)	OMe	H	H	F	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(Cl ₃)=CH-CH ₂ -
215	S	OMe	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	O	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
216	N(iProp)	OMe	H	iBut	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(Cl ₃)=CH-CH ₂ -
217	N(iProp)	NHMe	H	nProp	CN	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
218	S	Me	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
219	N(iProp)	OH	H	Ph	C=CH	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
220	N(iProp)	OH	OMe	iBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	NH	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
221	N(iProp)	OH	H	iBut	CN	CF ₃	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
222	S	OH	H	nProp	F	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
223	S	OMe	H	Ph	CN	iBut	Me	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
224	N(iProp)	OMe	OMe	iBut	F	H	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
225	N(iProp)	OMe	H	iProp	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -

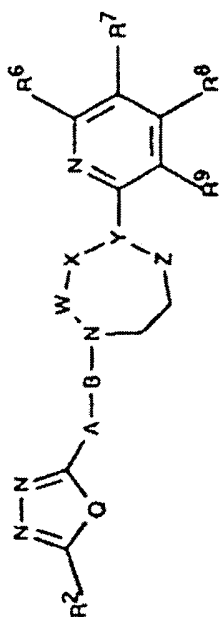
Tabulka 9



Př. č.	Q	R2	RG	R8	R9	W	X·Y·Z	A	B
226	NCH ₃	NH ₂	tBut	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
227	NCH ₃	NH ₂	tBut	2-Naft	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
228	NCH ₃	NH ₂	tBut	1-Pyrolol	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
229	NCH ₃	NH-Me	tBut	cHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
230	NCH ₃	NH ₂	tBut	nHex	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₅
231	S	NH ₂	tBut	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₈
232	S	NH-Me	iProp	1-Pyrolol	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
233	S	NH ₂	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	NH	-(CH ₂) ₃
234	NCH ₃	NH ₂	H	CHF ₂	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
235	S	NH ₂	tBut	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₁₀
236	S	NH-Me	tBut	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
237	NCH ₃	NH ₂	tBut	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
238	NCH ₃	NH ₂	2-Napht	tBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
239	S	NH ₂	tBut	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₈
240	NCH ₃	NH ₂	tBut	H	CH ₃	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃

241	N(iProp)	NH ₂	iBut	Ph	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-ClH ₂	S	-Cl ₂ -C(=CH ₂)-ClH ₂
242	N(iProp)	NH ₂	iBut	2-Naph	H	CH ₂	Cl ₂ -CH=C	NH	-(CH ₂) ₃
243	N(iProp)	NH ₂	iBut	1-Pyrolol	H	ClH ₂	CH ₂ -N-ClH ₂	O	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
244	N(iProp)	NH ₂	iBut	cHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-ClH ₂	-(CH ₂) ₃
245	S	NH ₂	iBut	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-ClH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-ClH ₂
246	S	OH	iBut	F	H	ClH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₁₀
247	N(nProp)	OMe	iProp	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-ClH ₂	-ClH ₂	-Cl ₂ -CH=CH-CH ₂
248	N(nProp)	OMe	CH ₃	1-Pyrolol	H	CH ₂	Cl ₂ -N-ClH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
249	N(nProp)	NCH ₂ Ph	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-ClH ₂	S	-CH ₂ -C(ClH ₂)-CH-ClH ₂
250	N(iProp)	OH	iBut	iBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-ClH ₂	-(CH ₂) ₄
251	N(iProp)	OH	iBut	iProp	F	ClH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-ClH ₂	S	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
252	N(iProp)	OMe	Ph	iBut	Cl	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(ClH ₂) ₅
253	N(nProp)	OMe	2-Naph	iBut	Me	CH ₂	CH=C-CH ₂	-ClH ₂	-(CH ₂) ₃
254	N(nProp)	NCH ₂ Ph	iBut	CF ₃	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
255	N(nProp)	NHMe	iBut	H	CH ₃	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-Cl ₂ -CH(CH ₃)-ClH ₂

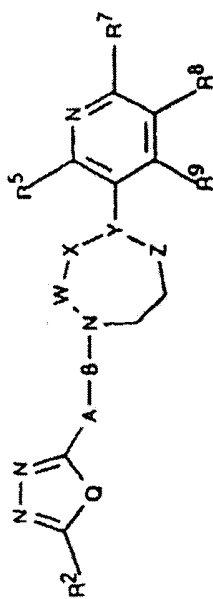
Tabulka 10



Př. č.	O	R2	R6	R7	R8	R9	W	X·Y·Z	A	B
256	NCH ₃	NH ₂	iBu	H	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
257	S	OH	iBu	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₈
258	N(iProp)	NHMe	iBu	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
259	NCH ₃	NH ₂	H	CN	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
260	NCH ₃	NHMe	CF ₃	H	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
261	N(cProp)	NH ₂	nProp	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
262	S	NHMe	H	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₁₀
263	NCH ₃	NH ₂	iBu	H	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
264	N(iProp)	NH ₂	iBu	CN	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
265	NOH	NHMe	iBu	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	O	-(CH ₂) ₃
266	NCH ₃	OH	H	CN	iBu	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
267	NEt	NH ₂	CF ₃	H	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
268	S	NH ₂	nProp	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
269	NCH ₃	NH ₂	nProp	CN	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
270	NCH ₃	OH	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃

271	N(iProp)	NHMe	Ph	C=CH	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
272	S	NH ₂	iBut	CN	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
273	NCH ₃	NHMe	iBut	H	nProp	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
274	N(cProp)	NH ₂	Ph	H	iBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
275	S	NHMe	CF ₃	H	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
276	NCH ₃	NH ₂	iBut	F	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
277	S	NH ₂	nProp	CN	iBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
278	NCH ₃	OH	nProp	C=CH	iBut	OMe	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
279	N(iProp)	OMe	iBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄ -
280	NCH ₃	OMe	H	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -

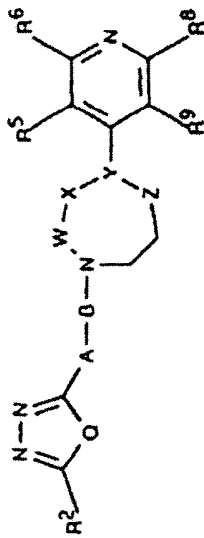
Tabulka 11



Př. č.	Q	R2	R5	R7	R8	R9	W	X·Y·Z	A	B
281	NCH ₃	NH ₂	H	CN	iBut	H	CH ₂	CH=C·CH ₂	-CH ₂	·CH ₂ ·C(=CH ₂)·CH ₂ ·
282	NCH ₃	NHMe	H	F	iBut	H	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	S	·(CH ₂) ₃ ·
283	N(cProp)	NH ₂	Me	Cl	iProp	H	CH ₂	CH ₂ ·CH=C	-CH ₂	·(CH ₂) ₃ ·
284	S	NHMe	H	H	iProp	H	CH ₂ ·CH ₂	CH=C·CH ₂	S	·(CH ₂) ₁₀ ·
285	NCH ₃	NH ₂	H	H	iBut	OMe	CH ₂ ·CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	NH	·CH ₂ ·CH(CH ₃)·CH ₂ ·
286	N(iProp)	NH ₂	CN	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	S	·(CH ₂) ₄ ·
287	S	NHMe	H	CN	iBut	H	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	O	·(CH ₂) ₈ ·
288	S	OH	H	H	iBu	H	CH ₂ ·Cl _{1/2}	Cl=C·Cl _{1/2}	S	·Cl _{1/2} ·C(=Cl _{1/2})·Cl _{1/2} ·
289	NEt	NH ₂	H	CN	CHF ₂	H	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	-CH ₂	·(CH ₂) ₃ ·
290	NCH ₃	NH ₂	Me	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ ·CH=C	S	·(CH ₂) ₃ ·
291	N(iProp)	NH ₂	F	CN	iBut	H	CH ₂ ·CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	S	·(CH ₂) ₄ ·
292	S	NH ₂	OMe	Me	iBut	H	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	S	·(CH ₂) ₁₀ ·
293	NCH ₃	NHMe	H	CN	iBut	F	CH ₂ ·CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	NH	·CH ₂ ·CH(CH ₃)·CH ₂ ·
294	NCH ₃	NH ₂	H	C=CH	iBut	H	CH ₂ ·CH ₂	CH=C·CH ₂	-CH ₂	·CH ₂ ·C(CH ₃)=CH·CH ₂ ·
295	N(iProp)	NH ₂	H	Cl	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ ·N·CH ₂	S	·(CH ₂) ₅ ·

296	NEI	NHMe	H	CN	iBul	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
297	S	OH	H	C=CH	iProp	Me	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₈
298	NCH ₃	OH	Cl	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃

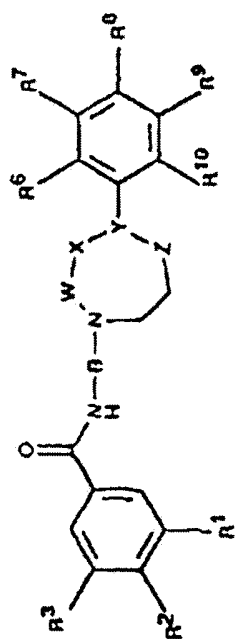
Tabulka 12



Př. č.	Q	R2	R5	R6	R8	R9	W	X-Y-Z	A	B
299	NCH ₃	NH ₂	H	tBut	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
300	S	OH	H	tBut	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
301	N(iProp)	NHMe	H	tBut	1-Pyrrolyl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
302	NCH ₃	NH ₂	H	nPropyl	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
303	NCH ₃	NHMe	H	CF ₃	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
304	N(cProp)	NH ₂	H	2-Naft	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
305	S	NHMe	H	tBut	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₈
306	NCH ₃	NH ₂	H	iProp	CHF ₂	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
307	N(iProp)	NH ₂	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
308	NOH	NHMe	H	tBut	H	F	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	O	-(CH ₂) ₃
309	NCH ₃	OH	H	iProp	H	Me	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
310	NEt	NH ₂	CN	tBut	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
311	NCH ₃	NH ₂	H	H	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
312	S	NHMe	H	1-Pyrrolyl	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₁₀
313	NCH ₃	OH	H	CF ₃	tBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂

314	NEI	NH ₂	Me	iBuI	nProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
315	NCH ₃	NH ₂	Me	iBuI	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₅ -
316	s	NH ₂	H	iBuI	iBuI	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
317	N(iProp)	NH ₂	Me	CF ₃	iBuI	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₄ -
318	NCH ₃	OH	H	nProp	iBuI	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -

Tabulka 13

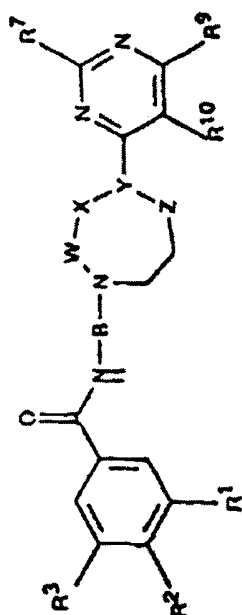


Př. č.	R1	R2	R3	R6	R7	R8	R9	R10	W	X-Y-Z	D
319	H	Br	H	H	tBut	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
320	H	I	H	H	tBut	H	Ph	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
321	H	Ph	H	H	tBut	H	1-Pyrrolyl	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
322	H	p(iProp)-Ph	H	H	iProp	H	2-Nafl	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄
323	H	pAcetyl-Ph	H	H	Et	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₃
324	H	pBr-Ph	H	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄
325	H	pI-Ph	H	OMe	CF ₃	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
326	H	iProp	H	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
327	H	tBut	H	H	iProp	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
328	H	CN	H	H	H	CN	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₃
329	H	COOEt	H	H	H	F	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄
330	H	OPh	H	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
331	Me	Br	H	H	tBut	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄
332	CN	I	H	H	iProp	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
333	Me	Ph	H	H	CHF ₂	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-(CH ₂) ₃

334	F	p(iProp)-Ph	H	OMe	iBut	H	CF ₃	H	Cl ₂ -Cl ₂	CH ₂ -N-Cl ₂	-(Cl ₂) ₄
335	Me	pAcetyl-Ph	H	H	CF ₃	H	tBut	H	Cl ₂	Cl ₂ -N-Cl ₂	-(Cl ₂) ₅
336	H	pBr-Ph	Me	H	nProp	CN	iBut	H	Cl ₂	Cl ₂ -N-CH ₂	-(Cl ₂) ₄
337	H	pI-Ph	F	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂	Cl ₂ -C-Cl ₂	-(CH ₂) ₄
338	H	iProp	Me	H	Ph	C=CH	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	Cl ₂ -N-Cl ₂	-(Cl ₂) ₄
339	H	tBut	CN	H	tBut	CN	H	H	Cl ₂	CH ₂ -Cl=C	-(Cl ₂) ₄
340	H	CN	Me	H	tBut	CN	CF ₃	OMe	Cl ₂ -Cl ₂	CH ₂ -N-Cl ₂	-(CH ₂) ₅
341	H	COOEt	Me	H	nProp	F	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(Cl ₂) ₄
342	H	OPh	F	H	Ph	CN	tBut	Me	Cl ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₃
343	Cl	F	H	H	tBut	F	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
344	H	Br	H	H	tBut	H	Me	H	CH ₂	Cl ₂ -N-Cl ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
345	H	I	H	H	tBut	H	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(=CH ₂)-Cl ₂
346	H	Ph	H	H	tBut	H	1-Pyrrolyl	H	Cl ₂ -CH ₂	CH=C-Cl ₂	-Cl ₂ -C(=Cl ₂)-Cl ₂
347	H	NEt ₂	H	H	iProp	H	2-Naft	H	Cl ₂ -CH ₂	Cl ₂ -CH=C	-Cl ₂ -C(=Cl ₂)-CH-Cl ₂
348	H	pAcetyl-Ph	H	H	Et	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -Cl(Cl ₂)-Cl ₂
349	H	pBr-Ph	H	H	CHF ₂	H	H	H	Cl ₂ -Cl ₂	Cl ₂ -C-Cl ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
350	H	pI-Ph	H	F	CF ₃	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -CH(CH ₃)-Cl ₂
351	H	iProp	H	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-Cl ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
352	H	tBut	H	H	iProp	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=Cl ₂)-Cl ₂
353	H	CN	H	H	H	CN	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH=CH-Cl ₂
354	H	COOEt	H	H	H	F	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -Cl=C	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-Cl ₂

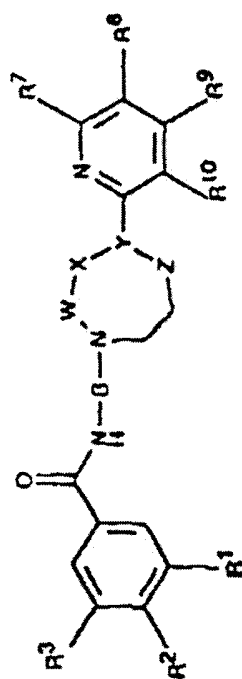
355	H	OPh	H	H	H	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(-CH ₂)-Cl ₂
356	Me	Br	H	H	H	iBuI	H	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-Cl ₂ -CH(Cl ₃)-Cl ₂
357	Me	I	H	H	H	iProp	H	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-Cl ₂
358	Cl	Ph	H	H	H	CHF ₂	iBuI	H	iBuI	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(-Cl ₂)-Cl ₂
359	CN	p(Prop)-Ph	H	OMe	H	iBuI	CF ₃	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-Cl ₂	-CH ₂ -CH=Cl-Cl ₂
360	F	pAcetyl-Ph	H	OMe	H	CF ₃	iBuI	H	iBuI	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(-CH ₂)-CH ₂
361	Me	pBr-Ph	H	H	H	nProp	iBuI	CN	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
362	H	pI-Ph	CN	H	H	CF ₃	CF ₃	CN	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-Cl ₂ -CH(Cl ₃)-CH ₂
363	H	iProp	Cl	H	H	Ph	iBuI	C=CH	iBuI	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-Cl ₂
364	H	iBuI	F	H	H	iBuI	iBuI	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-Cl ₂
365	H	CN	Cl	H	H	iBuI	CF ₃	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -Cl-Cl-Cl ₂
366	H	COOEt	CN	H	H	nProp	iBuI	F	iBuI	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(Cl ₃)-Cl ₂
367	H	OPh	Cl	H	H	Ph	iBuI	CN	iBuI	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(Cl ₃)-Cl-Cl ₂
368	H	F	Me	H	H	iBuI	H	F	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-Cl ₂	-CH ₂ -C(-Cl ₂)-Cl ₂

Tabulka 14



Př. č.	R1	R2	R3	R7	R9	R10	W	X.Y.Z	B
369	H	Br	H	iBul	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
370	H	I	H	iBul	2-Naft	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
371	H	Ph	H	iBul	1-Pyrolol	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
372	H	p(iProp)-Ph	H	iBul	cHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
373	H	pAcetyl-Ph	H	iBul	nHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
374	H	pBr-Ph	H	iBul	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
375	H	pI-Ph	H	iProp	F	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
376	H	iProp	H	CH ₃	1-Pyrolol	H	CH ₂	CH ₂ -C=CH	-(CH ₂) ₄
377	H	iBul	H	OMe	1-Pyrolol	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
378	H	CN	H	iBul	H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
379	H	COOEt	H	iBul	iBul	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
380	H	OPh	H	iBul	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
381	Me	Br	H	Ph	iBul	Cl	CH ₂	CH ₂ -C=CH	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
382	CN	I	H	2-Naft	iBul	Me	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
383	Me	Ph	H	iBul	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂

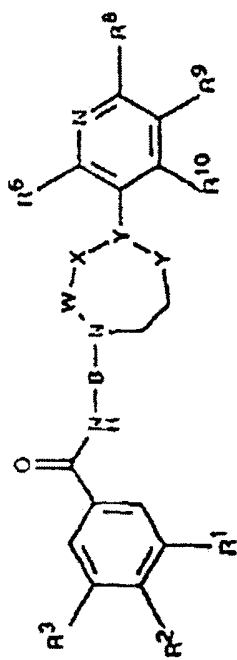
Tabulka 15



Př. č.	R1	R2	R3	R7	R8	R9	R10	W	X·Y·Z	B
384	H	Br	H	tBut	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
385	H	I	H	tBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
386	H	Ph	H	tBut	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
387	H	p(iProp)-Ph	H	H	CN	tBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
388	H	pAcetyl-Ph	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
389	H	pBr-Ph	H	nProp	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
390	H	pI-Ph	H	H	H	iProp	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄
391	H	iProp	H	tBut	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
392	H	tBut	H	tBut	CN	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
393	H	CN	H	tBut	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₃
394	H	COOEt	H	H	CN	tBu	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
395	H	OPh	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
396	Me	Br	H	nProp	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
397	CN	I	H	H	H	iProp	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄

398	Me	Ph	H	nProp	CN	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
399	F	p(iProp)-Ph	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄ -
400	Me	pAcetyl-Ph	H	Ph	C=CH	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
401	H	pBr-Ph	Me	iBut	CN	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
402	H	pI-Ph	F	iBut	H	nProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₃ -
403	H	iProp	Me	Ph	H	iBut	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₅ -
404	H	iBut	CN	CF ₃	H	iBut	F	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
405	H	CN	Me	iBut	F	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
406	H	COOEt	Me	nProp	CN	iBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
407	H	pAcetyl-Ph	F	nProp	C=CH	iBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
408	Cl	F	H	iBut	CN	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -

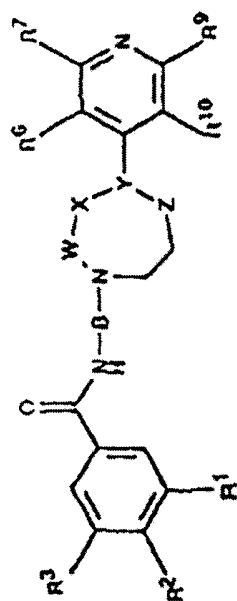
Tabulka 16



Př. č.	R1	R2	R3	R6	R8	R9	R10	W	X-Y-Z	B
409	H	Br	H	OMe	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
410	H	I	H	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
411	H	Ph	H	OMe	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
412	H	p(iProp)-Ph	H	H	CN	tBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-Cl ₂
413	H	pAcetyl-Ph	H	H	F	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
414	H	pBr-Ph	H	Me	Cl	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(=Cl ₂)-Cl ₂
415	H	pI-Ph	H	H	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
416	H	iProp	H	H	H	tBut	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
417	H	tBut	H	CN	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
418	H	CN	H	H	CN	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
419	H	COOEt	H	H	H	tBu	F	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-Cl ₂
420	H	OPh	H	H	CN	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₃
421	Me	Br	H	Me	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
422	CN	I	H	OMe	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
423	Me	Ph	H	OMe	CN	tBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₄

424	F	p(Prop)-Ph	H	OMe	Me	iBul	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
425	Me	pAcetyl-Ph	H	H	CN	iBul	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
426	H	pBr-Ph	Me	Me	H	iBul	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂
427	H	pI-Ph	F	H	Cl	CF ₃	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
428	H	pProp	Me	OMe	CN	iBul	Mo	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
429	H	iBul	CN	Me	Me	iProp	Me	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄

Tabulka 17



Př. č.	R1	R2	R3	R6	R7	R9	R10	W	X-Y-Z	B
430	H	Br	H	H	iBu	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
431	H	I	H	H	iBu	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
432	H	Ph	H	H	iBu	1-Pyrrol	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
433	H	p(iProp)-Ph	H	H	nPropyl	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(CH ₃)=C(CH ₂)-
434	H	pAcetyl-Ph	H	H	CF ₃	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
435	H	pBz-Ph	H	H	2-Naphth	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
436	H	pI-Ph	H	OMe	iBu	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄
437	H	iProp	H	OMe	iProp	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
438	H	iBu	H	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
439	H	CN	H	H	iBu	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
440	H	COOEt	H	H	iProp	H	Me	CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
441	H	OPh	H	CN	iBu	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₃
442	Me	Br	H	H	H	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
443	CN	I	H	H	nProp	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
444	Me	Ph	H	OMe	iBu	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄

445	F	p(IProp)-Ph	H	OMe	CF ₃	iBuI	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
446	Me	pAcetyl-Ph	H	Me	iBuI	nProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
447	H	pBr-Ph	Me	Me	iBuI	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
448	H	pI-Ph	F	H	iBuI	iBuI	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₃
449	H	iProp	Me	Me	CF ₃	iBuI	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -

Příklady farmaceutických přípravků

A) Tablety

5

Na tabletovacím stroji byly obvyklým způsobem lisovány tablety o následujícím:

40 mg	látky z příkladu 1
120 mg	kukuřičného škrobu
10 13,5 mg	želatiny
45 mg	laktózy
2,25 mg	Aerosil® (chemicky čistý oxid křemičitý s submikroskopicky jemným rozdělením)
5,75 mg	bramborový škrob (jako 6% pasta)

15

B) Potahované tablety

20 mg	látky z příkladu 4
50 mg	vnitřní kompozice
20 70 mg	cukrové potahovací kompozice

Vnitřní kompozice sestávala z 9 dílů kukuřičného škrobu, 3 dílů laktózy a 1 dílu kopolymeru vinylpyrrolidon/vinylacetát 50:40. Cukrová potahovací kompozice sestávala z 5 dílů sacharózy, 2 dílů kukuřičného škrobu, 2 dílů uhličitanu vápenatého a 1 dílu talku. Potahované tablety, připravené tímto způsobem, byly následně opatřeny enterickým povlakem.

25

Biologické zkoumání – studie vazby receptorů

1) Test vazby D₃

30

Pro studie vazby byly použity klonované CCL 1,3 myší fibroblasty, které exprimují lidský D₃ receptor a které byly získány z Res. Biochemicals Internat., One Strathmore Rd., Natick, MA 01750–2418 USA.

Příprava buněk

35

Buňky exprimující D₃ byly pěstovány v RPMI–1540 s 10% fetálního telecího séra (GIBCO No. 041–32400 N); 100 U/ml penicilin a 0,2% streptomycinu (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA). Po uplynutí 48 hodin byly tyto buňky promývány PBS a inkubovány s 0,05% PBS obsahujícího trypsin po dobu 5 minut. Po neutralizaci prostředí byly buňky odebrány centrifugací při 300 g. Pro lýzi buněk byla peletka rychle promyta lýzovým pufrem (5 mM Tris–HCl, pH 7,4 s 10% glycerolu) a potom inkubována při koncentraci 10⁷ buněk/ml lýzového pufru při teplotě 4 °C po dobu 30 minut. Buňky byly centrifugovány při 200 g po dobu 10 min a peletka byla uchovávána v tekutém dusíku.

45

Vazebné testy

Pro provedení vazebných testů D₃ byly membrány suspendovány v inkubačním pufru (50 mM Tris–HCl, pH 7,4 s 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 10pM chinolinolu, 0,1% kyseliny askorbové a 0,1% BSA) při koncentraci zhruba 10⁶ buněk/250 µl testovací směsi a inkubovány s 0,1 nM ¹²⁵I–sulpiridu v přítomnosti a v nepřítomnosti testované látky při teplotě 30 °C. Nespecifická vazba byla určována pomocí 10⁻⁶ M spiperonu.

50

Po uplynutí 60 minut filtrace přes GF/B filtr se skleněnými vlákny (Whatman, Anglie) v sběrači buněk Skatron (Skatron, Lier, Norsko) oddělila volný a vázaný radioligand a filtráty byly

55

promývány ledově studeným pufrem Tris-HCl, pH 7,4. Radioaktivita shromážděná na filtrech byla kvantifikována použitím tekutinového scintilačního počítače Packard 2200 CA.

Hodnoty K_i byly určeny nelineární regresní analýzou použitím programu LIGAND.

5

2) Vazebné testy D_2

Buněčné kultury

10 Buňky HEK-293 se stabilně exprimovanými lidskými dopaminovými receptory D2A byly kultivovány v RPMI 1640 s Glutamax I[™] a 25 mM HEPES s 10% fetálního telecího sérového albuminu. Všechna média obsahovala 100 jednotek penicilinu na 1 ml a 100 µg/ml streptomycinu. Buňky byly udržovány při teplotě 37 °C ve vlhké atmosféře s 5% CO₂.

15 Buňky byly připraveny pro vazebné studie trypsinizací (0,05% roztok trypsinu) při teplotě místnosti po dobu 3 až 5 minut. Buňky byly potom centrifugovány při 250 g po dobu 10 minut a ošetřeny lýzovým pufrem (5 mM Tris-HCl, 10% glycerolu, pH 7,4) při teplotě 4 °C po dobu 30 minut. Po centrifugaci při 250 g po dobu 10 minut byla residua uchovávána při teplotě -20 °C až do použití.

20

Receptorové vazebné testy

1) Dopaminový D_2 receptor „low affinity state“ s ¹²⁵I-spiperonem (81 TBq/mmol, Du Pont de Nemours, Dreieich)

25

Směsi (1 ml) sestávaly z 1×10^5 buněk v inkubačním pufru (50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂ a 2 mM CaCl₂, pH 7,4 s HCl) a 0,1 nM ¹²⁵I-spiperonu (celková vazba) nebo s přidáním 1 µM haloperidolu (nespecifická vazba) nebo s testovanou látkou.

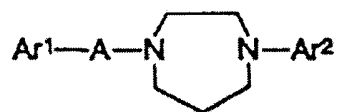
30 Po inkubaci při teplotě 25 °C po dobu 60 minut byly směsi filtrovány přes GF/B filtry se skleněnými vlákny (Whatman, Anglie) ve skatovaném sběrači buněk (Zinsser, Frankfurt), a filtráty byly promývány ledovým pufrem 50 mM Tris-HCl, pH 7,4. Radioaktivita shromážděná na filtrech byla kvantifikována použitím kapalinového scintilačního počítače Packard 2200 CA.

35 Hodnocení probíhalo stejně jako v bodě a).

Hodnoty K_i byly určovány nelineární regresní analýzou s použitím ligandového programu nebo konverzí hodnot IC₅₀ pomocí vzorce Chenga a Prusoffa.

40 V těchto testech sloučeniny podle předloženého vynálezu vykázaly velmi dobrou afinitu k D_3 receptorům a vysokou selektivitu pro D_3 receptor.

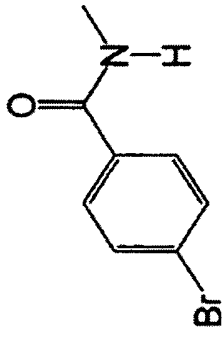
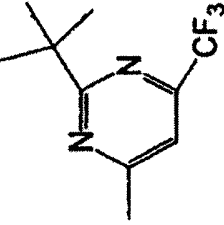
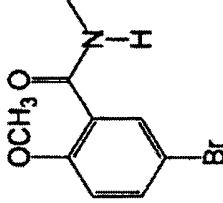
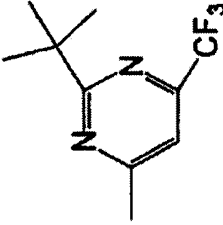
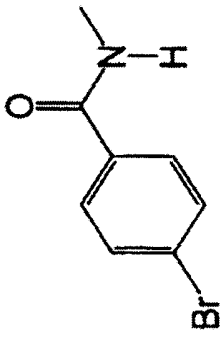
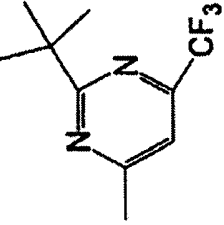
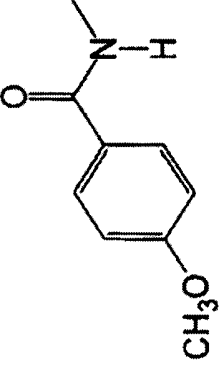
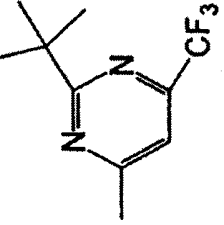
Následující sloučeniny byly získány obdobným způsobem



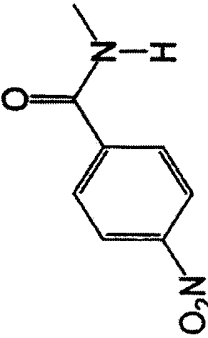
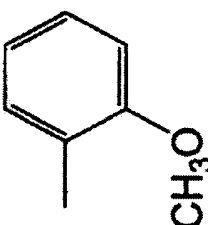
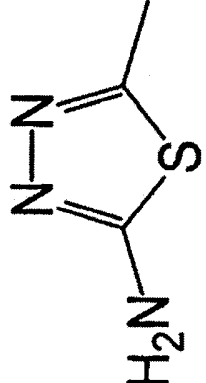
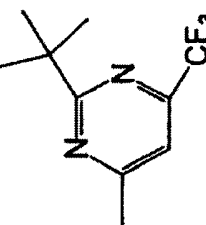
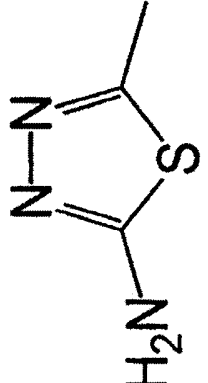
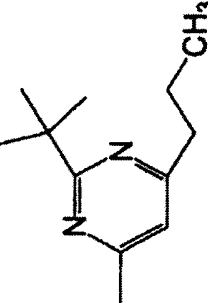
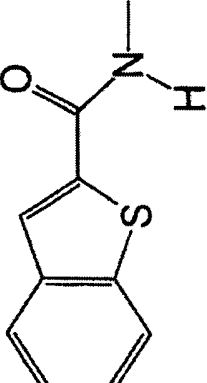
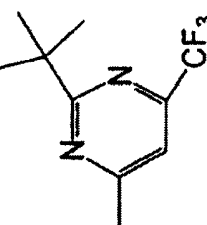
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
450		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		80 - 90 (Oxalát)
451		$\text{---S---CH}_2\text{---CH(CH}_3\text{)---CH}_2\text{---}$		110 - 113
452		$\text{---S---CH}_2\text{---CH(CH}_3\text{)---CH}_2\text{---}$		106 - 108
453		$\text{---S---CH}_2\text{---C(CH}_3\text{)=CH---CH}_2\text{---}$		129 - 131

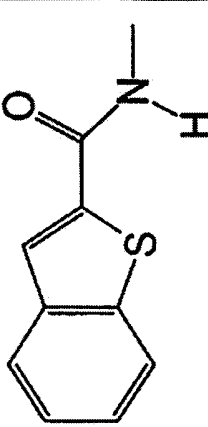
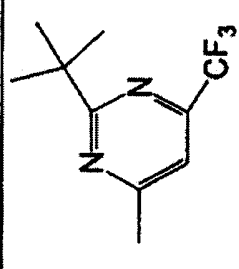
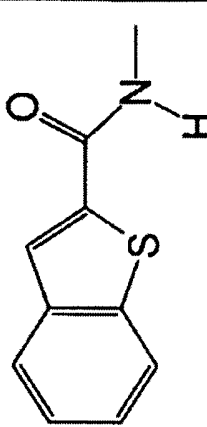
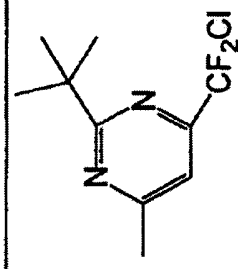
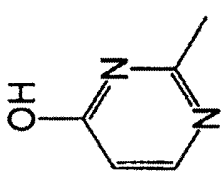
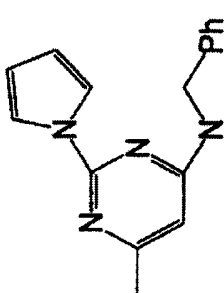
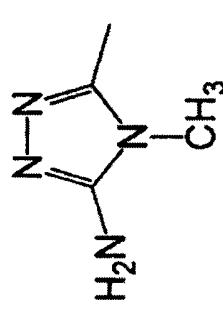
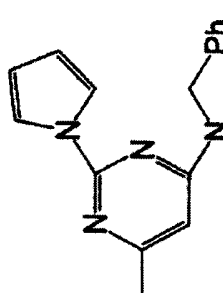
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
454		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		227 - 131 (hydrochlorid)
455		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		165 - 166 (hydrochlorid)
456		$\text{---(CH}_2\text{)}_5\text{---}$		115 - 118 (oxalát)
457		$\text{---(CH}_2\text{)}_4\text{---}$		94 - 97 (hydrochlorid)

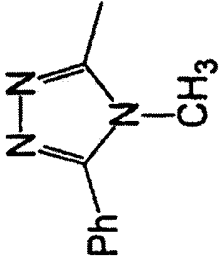
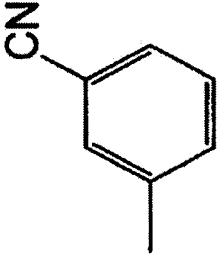
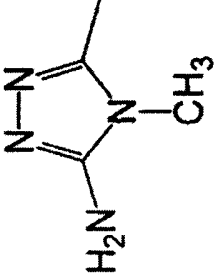
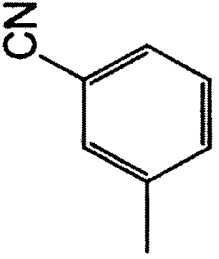
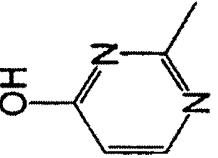
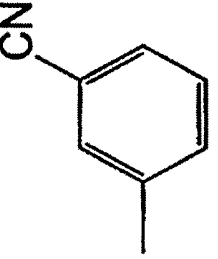
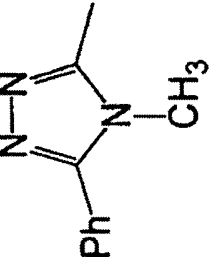
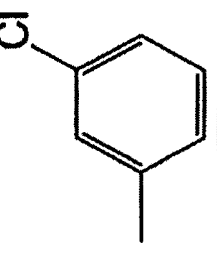
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
458		$-(\text{CH}_2)_4-$		123 - 126 (fumarát)
459		$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-$		130 - 133 (fumarát)
460				118 - 125 (fumarát)
461		$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$		130 - 132 (oxalát)

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepł. tání [°C]
462		$-(\text{CH}_2)_6-$		144 - 150 (fumarát)
463		$-(\text{CH}_2)_4-$		148 - 154 (oxalát)
464		$-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_2-$		171 - 176 (fumarát)
465		$-(\text{CH}_2)_4-$		122 - 124 (fumarát)

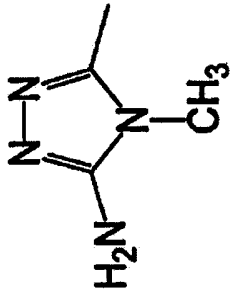
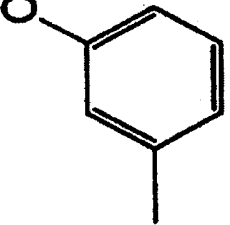
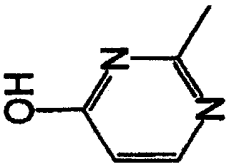
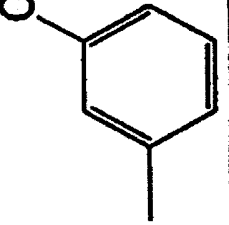
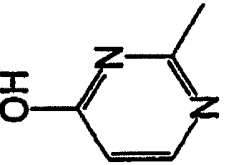
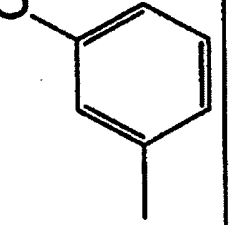
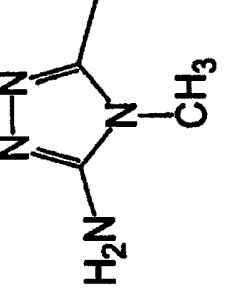
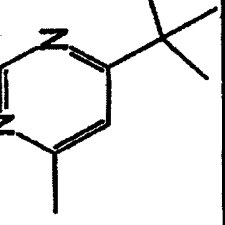
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepł. tání [°C]
466		—(CH ₂) ₄ —		108 - 112 (oxalát)
467		—(CH ₂) ₄ —		140 - 142 (oxalát)
468		—(CH ₂) ₄ —		149 - 152 (fumarát)
469		—(CH ₂) ₄ —		147 - 149 (hydrochlorid)

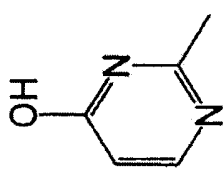
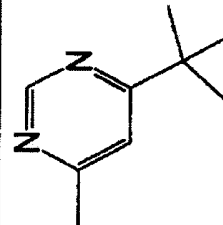
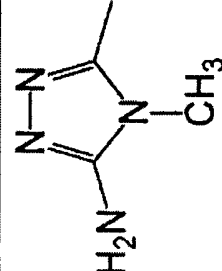
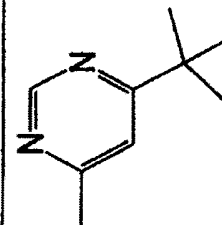
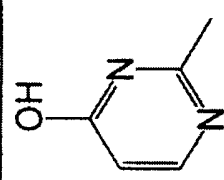
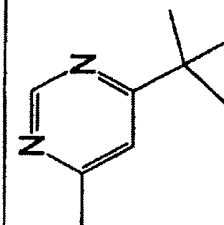
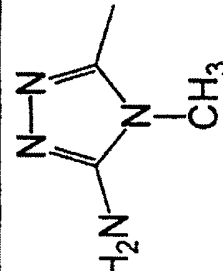
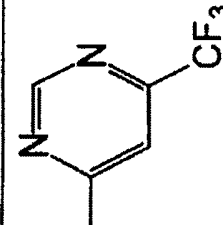
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
470		$-(\text{CH}_2)_4-$		235 - 236 (fumarát)
471		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		92 - 98
472		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$		87 - 90
473		$-(\text{CH}_2)_4-$		112 - 115 (fumarát)

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tep. tání [°C]
474		—(CH ₂) ₆ —		101 - 105 (oxalát)
475		—(CH ₂) ₄ —		127 - 129 (oxalát)
476		—S—(CH ₂) ₃ —		
477		—S—(CH ₂) ₃ —		

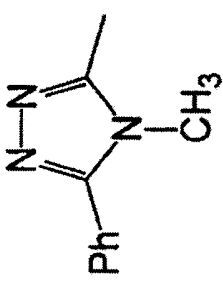
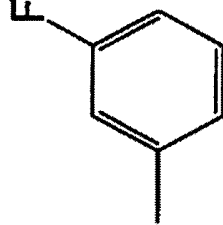
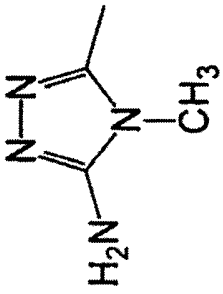
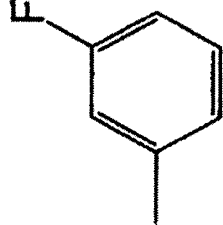
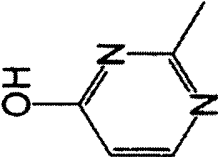
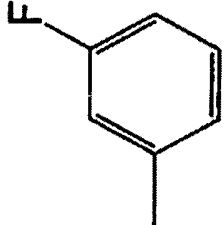
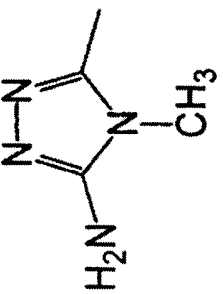
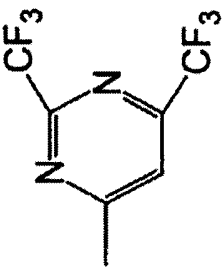
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepł. tání [°C]
478		—S—(CH ₂) ₃ —		126 - 128 (fumarát)
479		—S—(CH ₂) ₃ —		150 - 156 (fumarát)
480		—S—(CH ₂) ₃ —		158 - 165 (fumarát)
481		—S—(CH ₂) ₃ —		

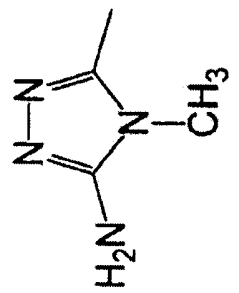
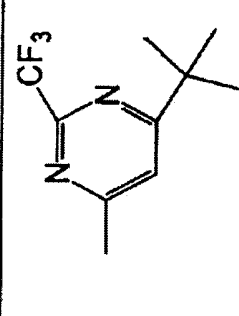
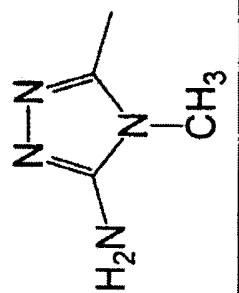
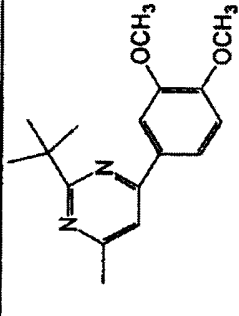
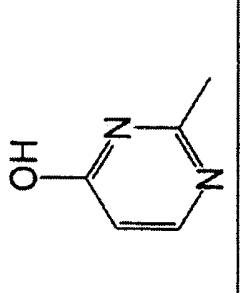
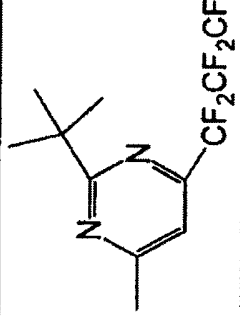
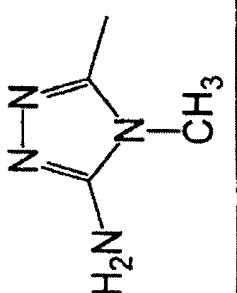
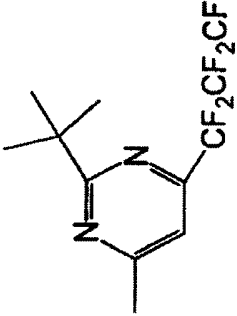
Ph = Fenyl

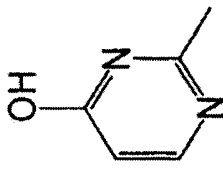
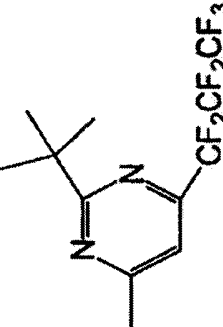
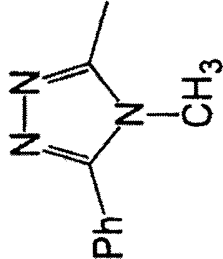
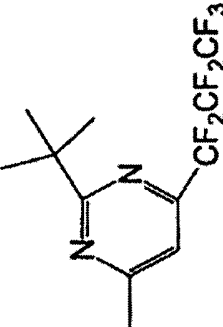
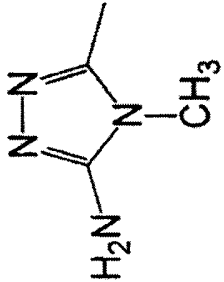
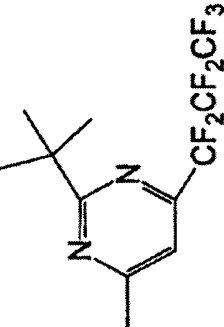
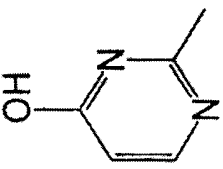
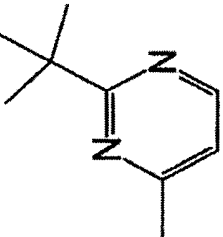
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
482		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		184 - 188 (oxalát)
483		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		185 - 187 (oxalát)
484		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
485		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		127

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepł. tání [°C]
486		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		128
487		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		123
488		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		120
489		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		187 - 191 (oxalát)

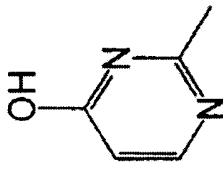
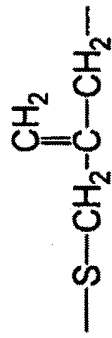
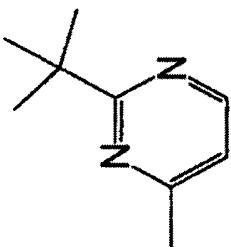
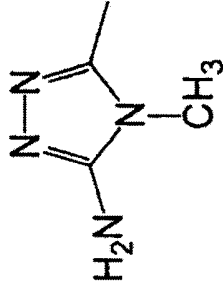

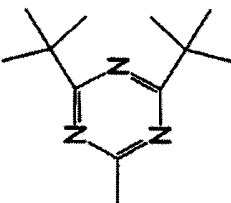
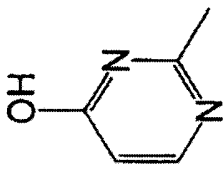

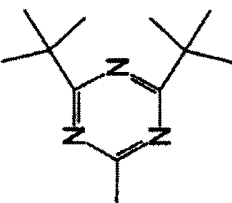
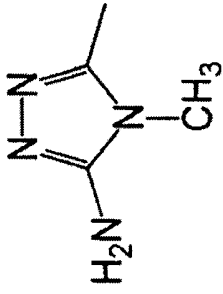
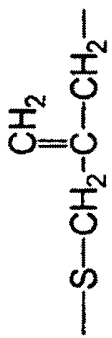
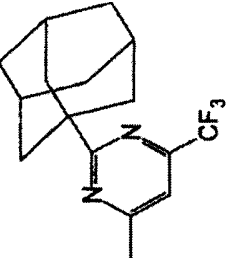
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
490		—S—(CH ₂) ₃ —		187 - 191 (oxalat)
491		—S—(CH ₂) ₃ —		
492		—S—(CH ₂) ₃ —		
493		—S—(CH ₂) ₃ —		

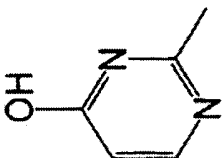
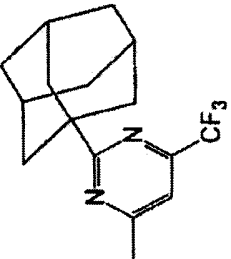
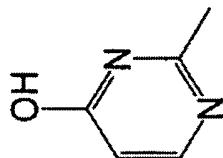
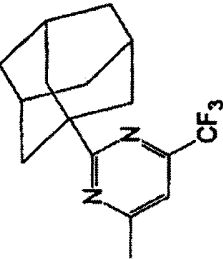
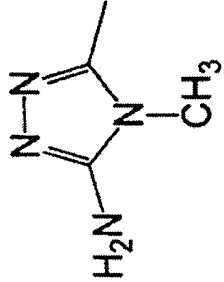
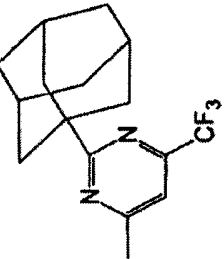
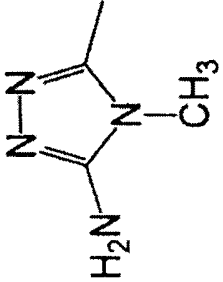
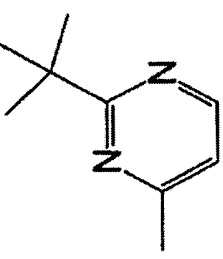
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
494		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		93 - 94 (oxalát)
495		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		
496		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		168 - 170 (fumarát)
497		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
498		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
499		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		
500		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
501		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		

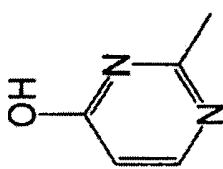
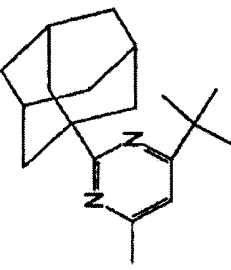
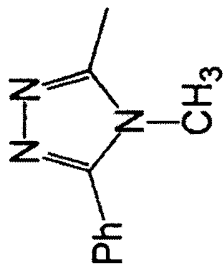
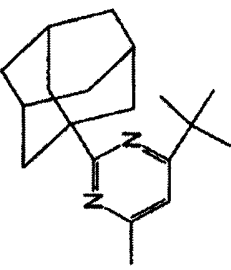
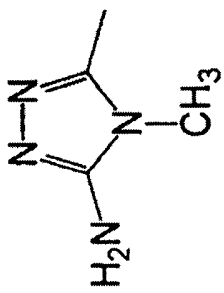
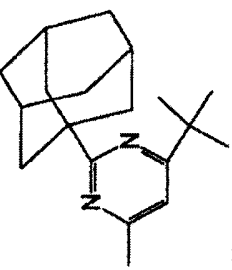
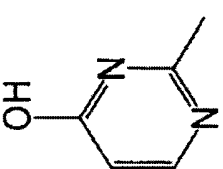
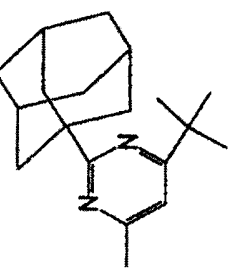
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepł. tání [°C]
502		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
503		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
504		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
505		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
506		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		
507		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
508		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---}$		
509		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---}$		

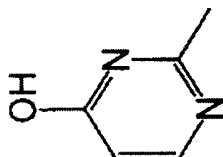
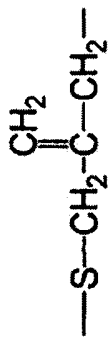
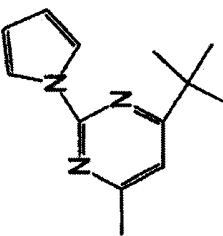
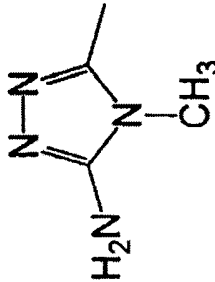
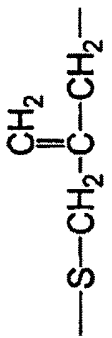
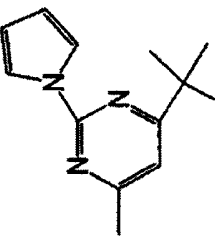
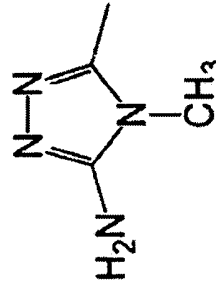
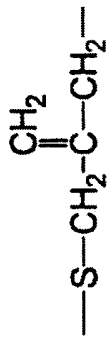
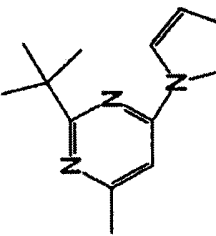
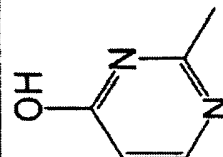
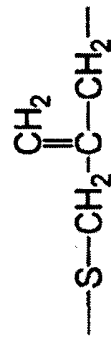
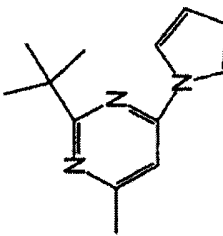
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
510				
511				
512				
513				

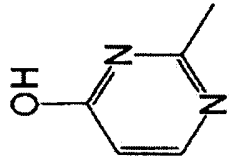
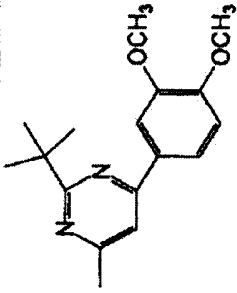
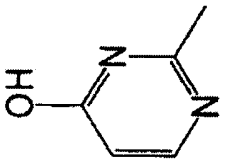
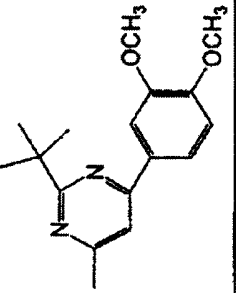
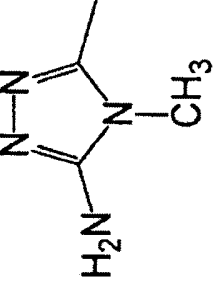
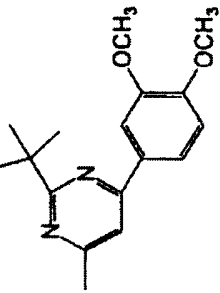
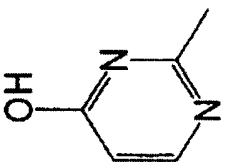
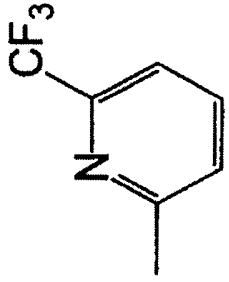
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
514		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
515		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		
516		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		81 - 85
517		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		

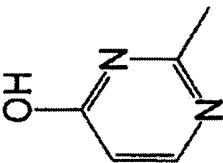
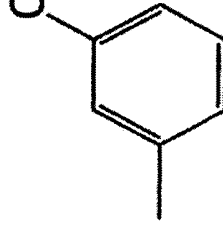
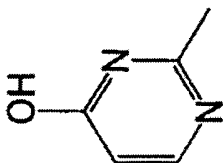
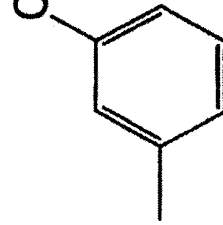
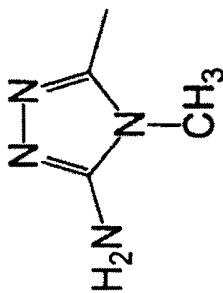
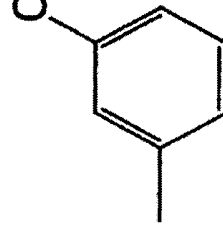
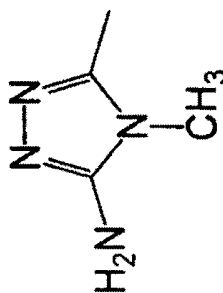
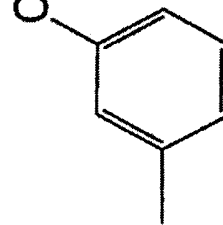
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
518		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
519		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
520		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		75 - 80
521		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		110 - 112 (hydrochlorid)

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
522		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		78 - 80
523		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		95 - 97 (hydrochlorid)
524		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		142 - 145
525		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		80 - 91

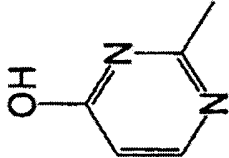
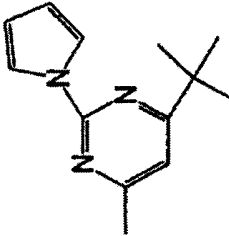
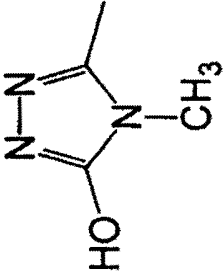
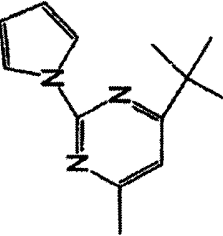
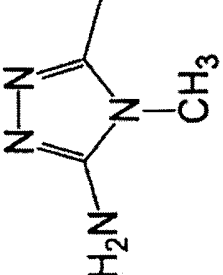
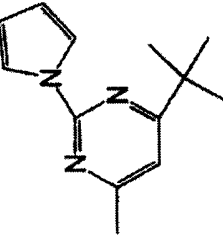
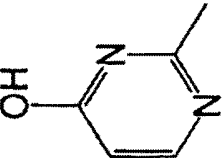
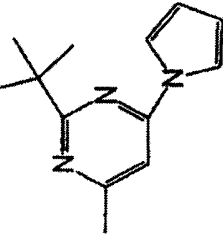
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepł. tání [°C]
526		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		oxalát
527		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_8\text{---}$		hydrochlorid
528		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		oxalát
529		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		dihydrochlorid

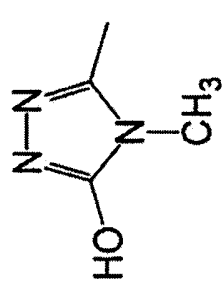
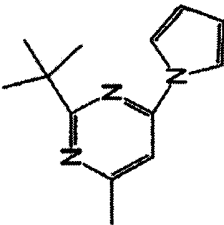
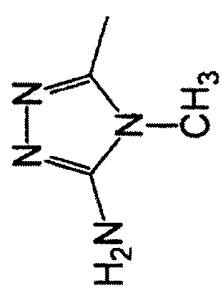
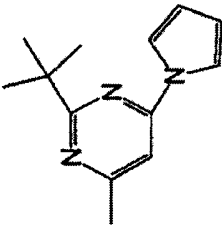
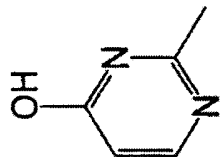
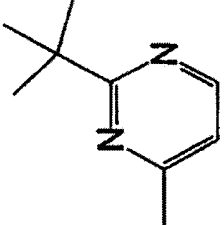
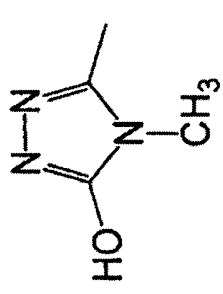
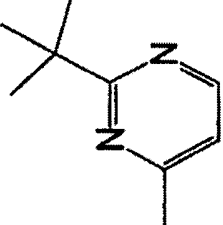
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
530				oxalát
531				
532				
533				

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
534		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		95 - 96
535		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		92
536		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		90
537		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		97

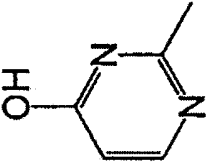
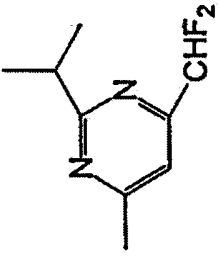
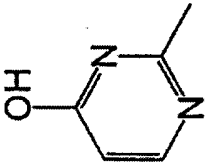
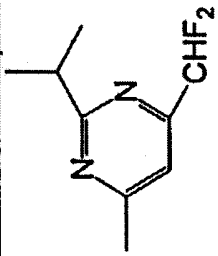
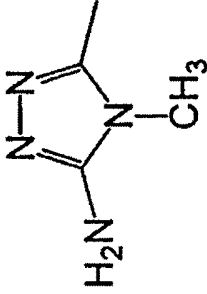
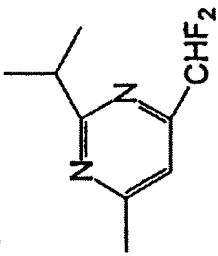
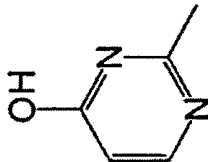
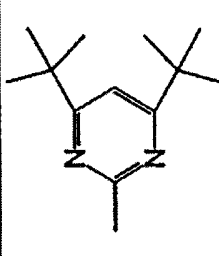
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
538		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		98 - 100
539		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
540		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
541		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		66 - 72

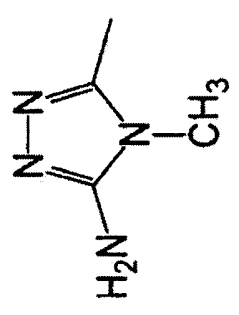
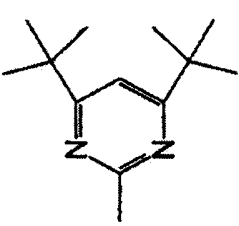
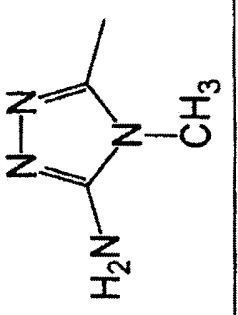
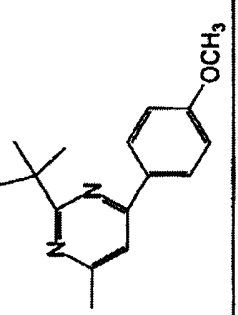
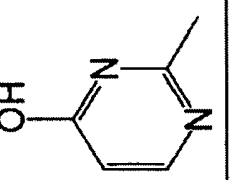
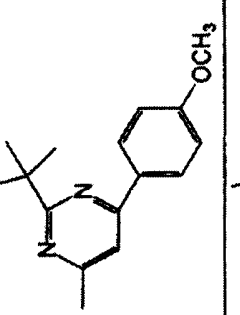
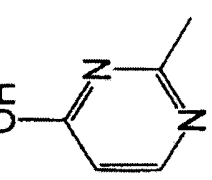
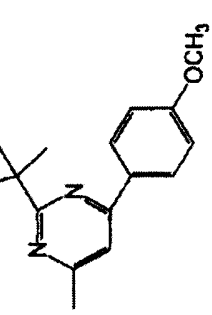
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepł. tání [°C]
542		—S—(CH ₂) ₃ —		
543		—S—(CH ₂) ₃ —		
544		—S—(CH ₂) ₃ —		
545		—S—(CH ₂) ₃ —		

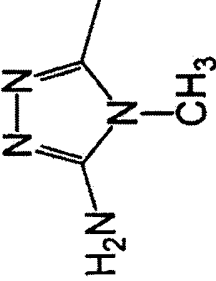
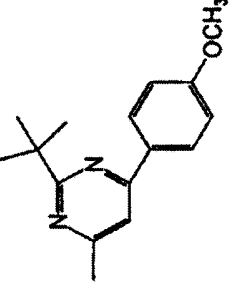
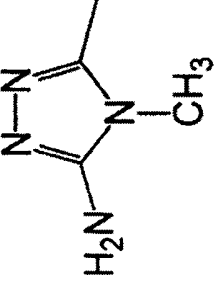
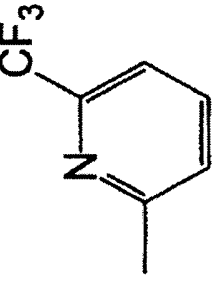
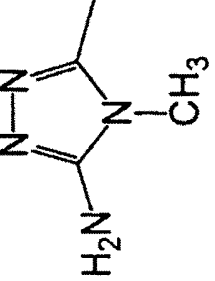
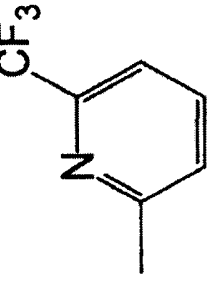
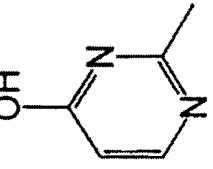
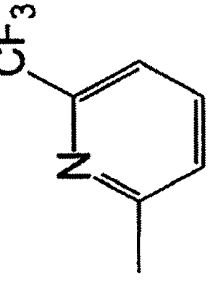
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
546		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
547		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
548		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
549		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		

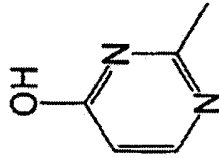
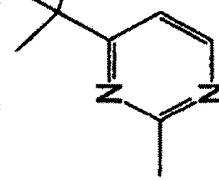
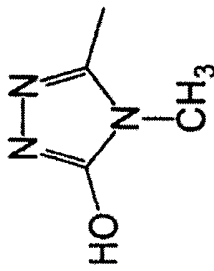
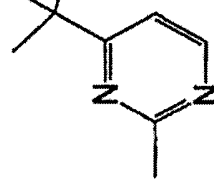
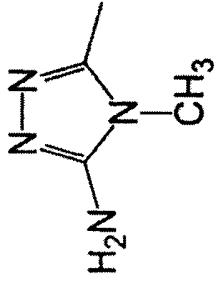
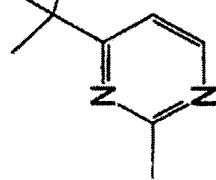
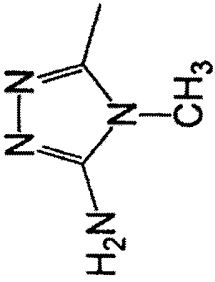
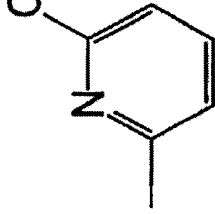
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
550		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
551		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
552		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$		
553		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$		

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
554		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
555		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
556		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
557		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
558		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		100 - 103
559		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		
560		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		109 - 112
561		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
562		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		
563		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		
564		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		
565		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		84 - 85

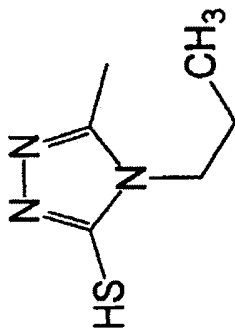
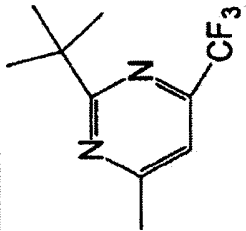
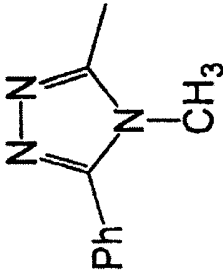
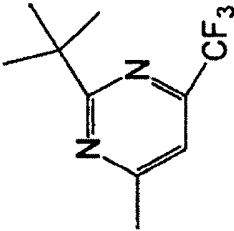
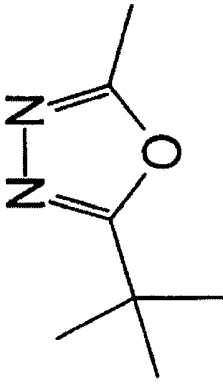
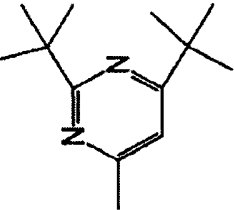
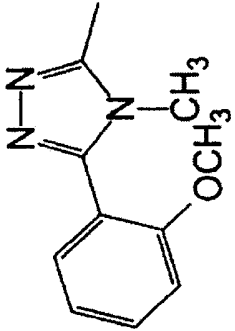
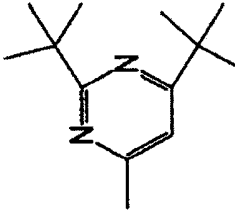
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
566		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
567		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
568		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		
569		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		

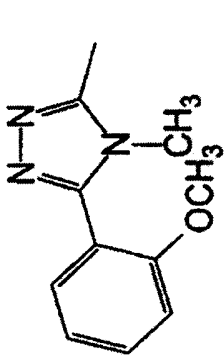
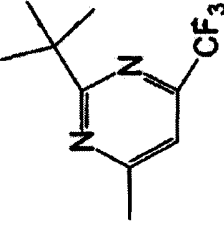
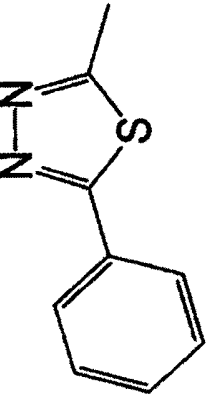
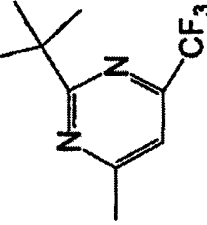
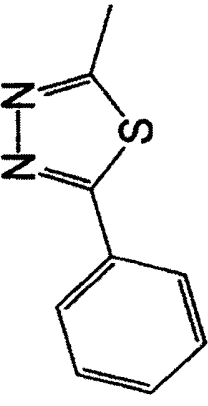
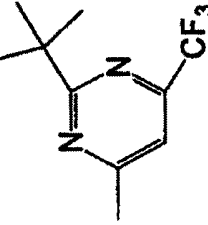
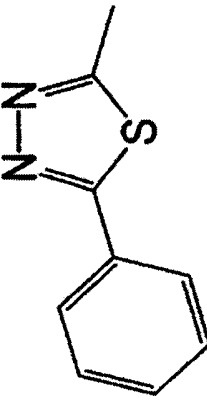
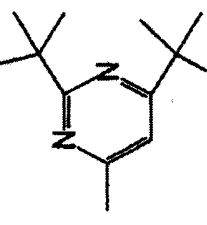
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
570		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		
571		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		
572		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		
573		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		185 - 190

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
574		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		145 - 148
575		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH(CH}_3\text{))---CH}_2\text{---}$		120 - 122
576		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		70 - 80 (oxalát)
577		$\text{---S---CH}_2\text{---CH(CH}_3\text{)---CH}_2\text{---}$		155 - 160 (hydrochlorid)

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
578		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		97 - 98 (hydrochlorid)
579		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		141 - 143 (fumarát)
580		$\text{---S---CH}_2\text{---CH(CH}_3\text{)---CH}_2\text{---}$		105 - 108 (hydrochlorid)
581		$\text{---S---CH}_2\text{---CH(CH}_3\text{)---CH}_2\text{---}$		139 - 143 (hydrochlorid)

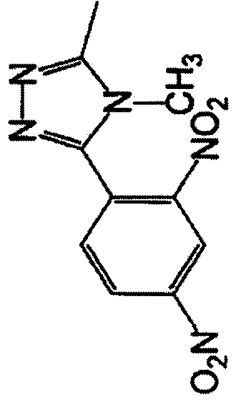
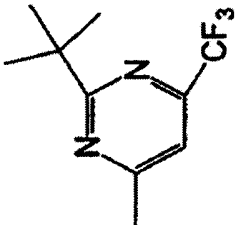
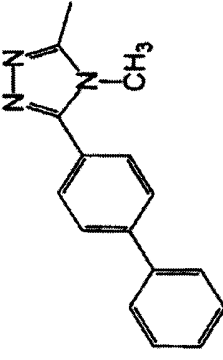
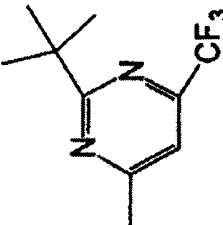
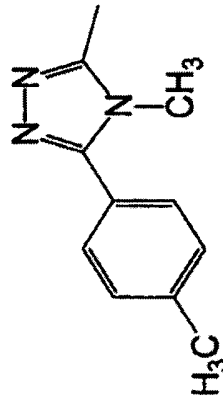
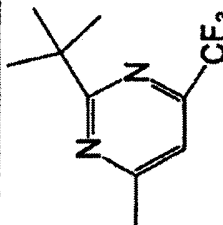
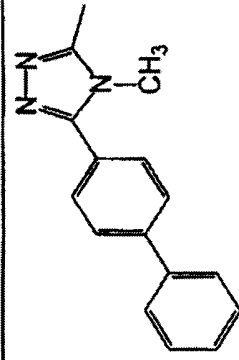
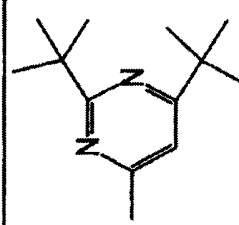
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
582		$\text{---S---CH(CH}_3\text{)---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$		89 - 95
583		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		160 - 165 (oxalát)
584		$\text{---(CH}_2\text{)}_4\text{---}$		62 - 64
585		$\text{---(CH}_2\text{)}_4\text{---}$		148 - 149

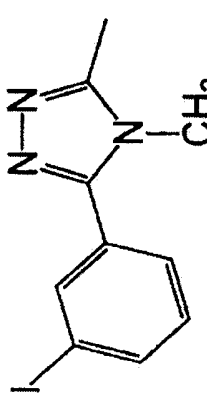
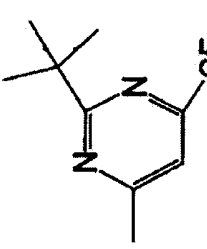
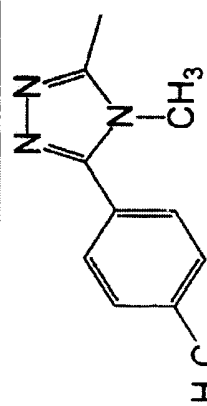
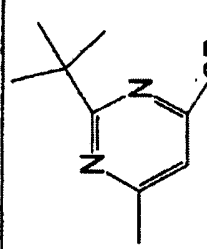
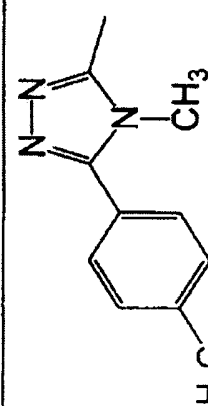
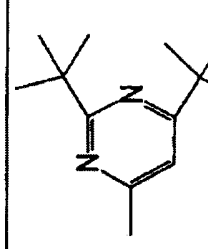
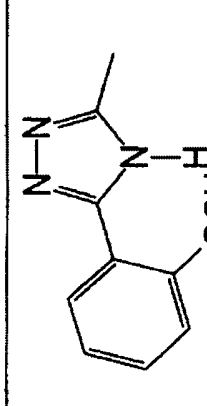
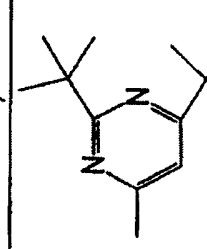
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
586		$-(\text{CH}_2)_4-$		38 - 41
587		$-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$		olej
588		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		90 (dekompozice) (hydrochlorid)
589		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		90 - 93 (fumarát)

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
590		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		75 - 78 (fumarát)
591		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		olej
592		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		130 - 133 (hydrochlorid)
593		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		olej

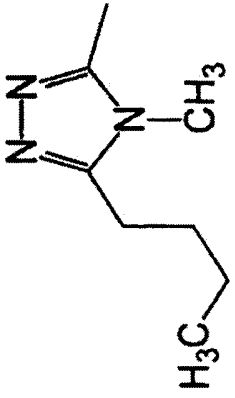
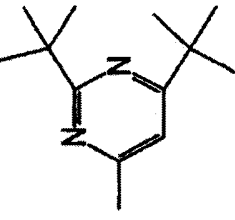
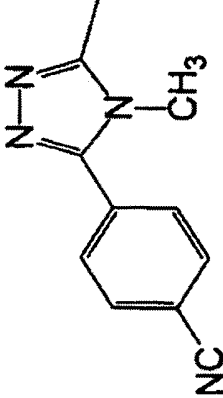
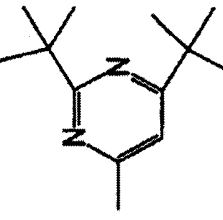
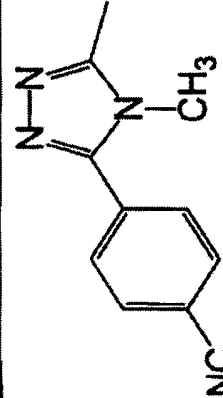
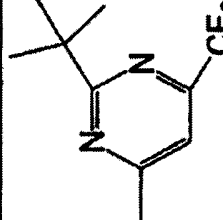
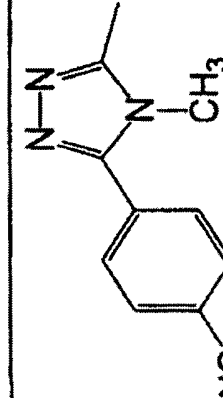
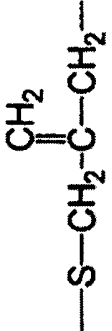
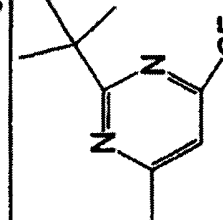
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
594		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		126 - 130 (hydrochlorid)
595		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		90 - 95 (dekompozice) (hydrochlorid)
596		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		olej
597		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		olej

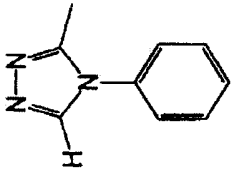
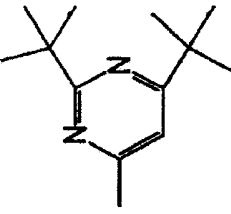
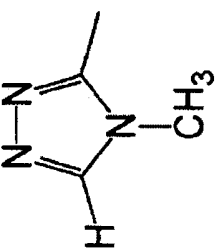
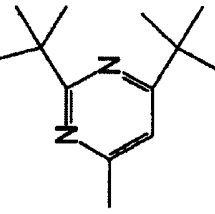
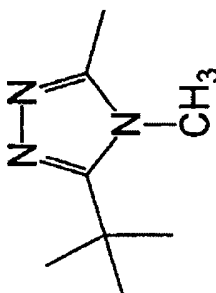
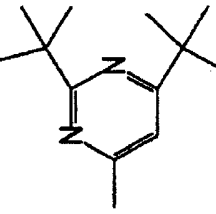
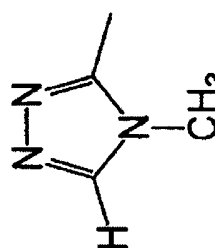
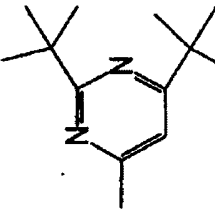
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Tepl. tání [°C]
598		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		106 (hydrochlorid)
599		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		148 (hydrochlorid)
600		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		137 - 139 (hydrochlorid)
601		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$		109 - 115 (hydrochlorid)

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Teplota tání [°C]
602		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		90 (hydrochlorid)
603		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		132 (dekompozice) (hydrochlorid)
604		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		103 - 105 (hydrochlorid)
605		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		142 - 144

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Teplota tání [°C]
606		—S—(CH ₂) ₃ —		olej
607		—S—(CH ₂) ₃ —		olej
608		—S—(CH ₂) ₃ —		120 - 123 (hydrochlorid)
609		—S—(CH ₂) ₃ —		187 - 189 (fumarát)

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Teplota tání [°C]
610		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		95 - 98 (fumarát)
611		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		68 - 72 (fumarát)
612		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		240 (hydrochlorid)
613		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		190 (hydrochlorid)

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Teplota tání [°C]
614		—S—(CH ₂) ₃ —		243 (hydrochlorid)
615		—S—(CH ₂) ₃ —		101 - 104
616		—S—(CH ₂) ₃ —		olej
617				90 - 94 (dekompozice) (hydrochlorid)

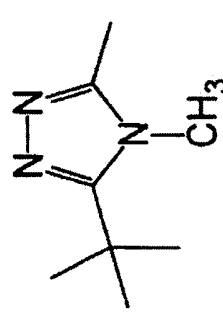
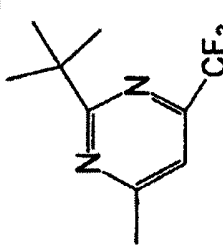
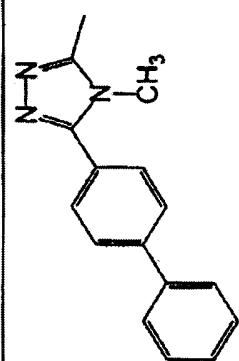
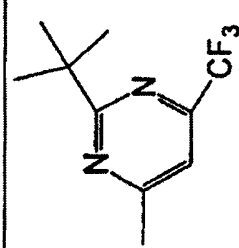
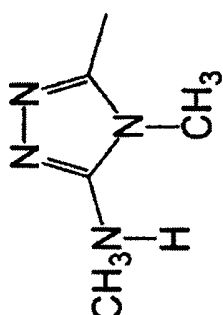
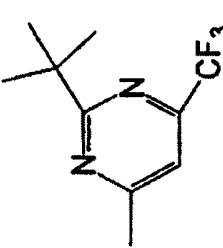
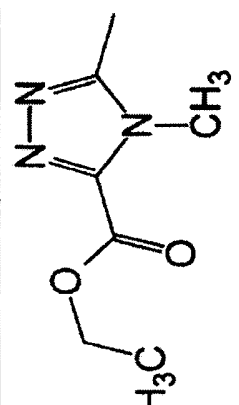
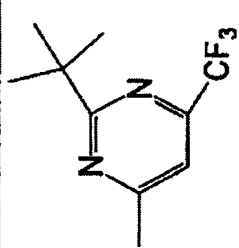
Př. Č.	Ar ¹	A	Ar ²	Teplota tání [°C]
618		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		152 (hydrochlorid)
619		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		olej
620		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		olej
621		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		152 (hydrochlorid)

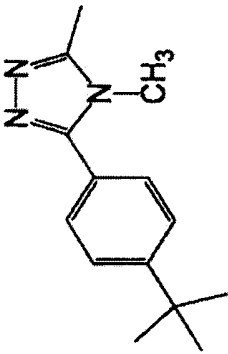
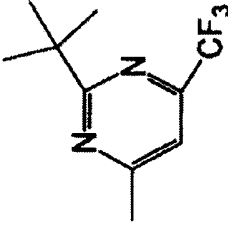
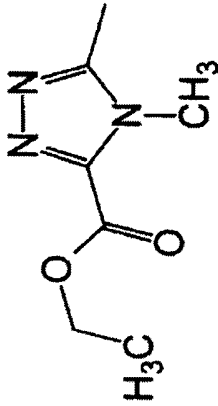
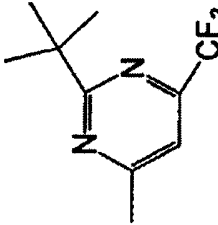
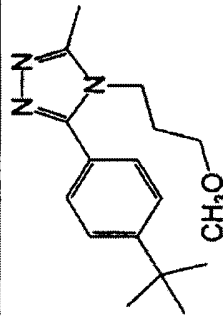
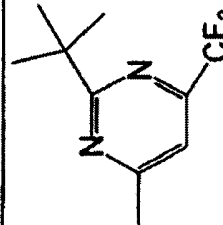
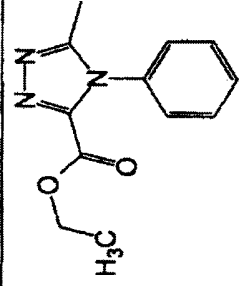
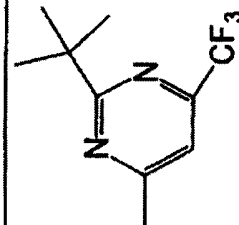
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Teplota tání [°C]
622		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		110 (hydrochlorid)
623		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		126 - 131 (hydrochlorid)
624		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		91 (hydrochlorid)
625		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		116 - 120 (hydrochlorid)

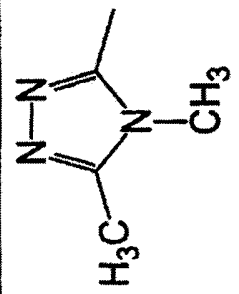
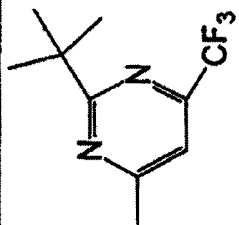
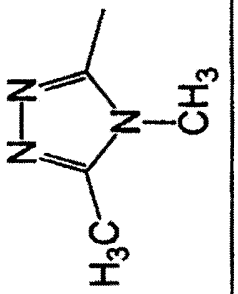
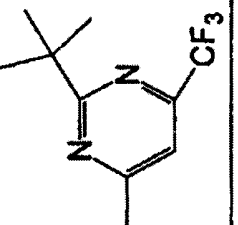
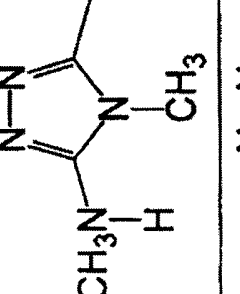
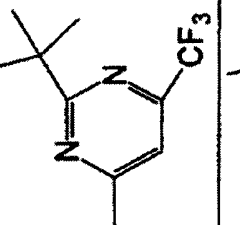
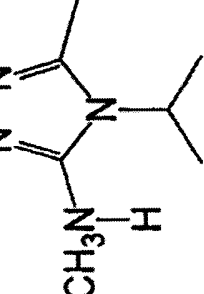
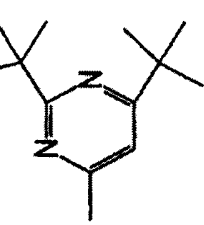
Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Teplota tání [°C] (hydrochlorid)
626		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		103 (hydrochlorid)
627		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		150 (hydrochlorid)
628		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		140 (hydrochlorid)
629		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		130 (hydrochlorid)

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Teplota tání [°C] (hydrochlorid)
630		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		98 - 104 (hydrochlorid)
631		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		65 - 68 (hydrochlorid)
632		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		131 - 136 (hydrochlorid)
633		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		105 (hydrochlorid)

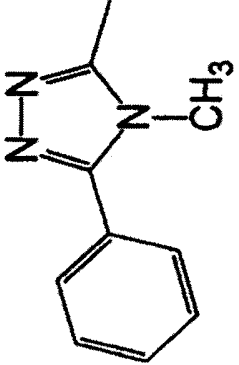
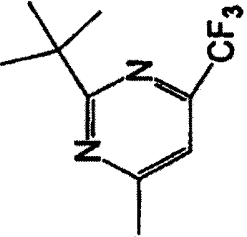
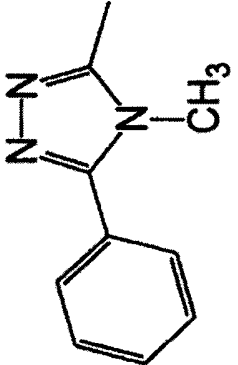
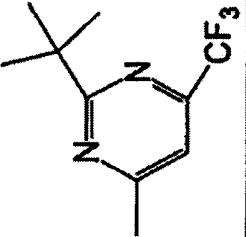
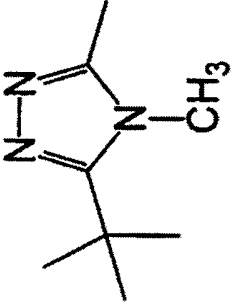
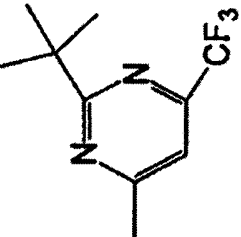
Př. Č.	Ar ¹	A	Ar ²	Teplota tání [°C] (hydrochlorid)
634		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		132 (hydrochlorid)
635		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		92 (hydrochlorid)
636		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		95 (hydrochlorid)
637		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		102 (hydrochlorid)

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Teplota tání [°C]
638		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		214 - 216 (hydrochlorid)
639		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		160 - 162 (hydrochlorid)
640		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		73 - 75 (fumarát)
641		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		178

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Teplota tání [°C]
642		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		155
643		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		125 - 128 (hydrochlorid.)
644		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		102 (hydrochlorid.)
645		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		88 (hydrochlorid.)

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Teplota tání [°C]
646		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		132 (hydrochlorid)
647		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		190 (hydrochlorid)
648		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		134 - 138 (hydrochlorid)
649		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		170 - 174 (hydrochlorid)

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Teplota tání [°C]
650		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		115 (hydrochlorid)
651		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		117 (hydrochlorid)
652		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		151 - 155
653		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		158 - 161 (hydrochlorid)

Př. č.	Ar ¹	A	Ar ²	Teplota tání [°C]
654		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		184 - 185 (hydrochlorid)
655		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		194 - 195 (hydrochlorid)
656		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		114 (hydrochlorid)

Sloučeniny uvedené výše, které nejsou charakterizovány teplotami tání, mají následující NMR spektra (d_6 -DMSO):

5	Př. č.	
	476	1,8 – 2,1 (m, 4H); 2,6 – 2,7 (m, 4H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,5 – 3,7 (b, 2H); 3,7–3,9 (b, 2H); 4,5 (d, 2H); 5,1 (t, 1H); 5,2 (s, 1H); 6,1 (d, 1H); 6,2 (m, 2H); 7,3 (m, 5H); 7,7 (m, 2H); 7,8 (d, 1H)
10	477	1,8 – 1,9 (m, 4H); 2,5 – 2,6 (m, 4H); 2,7 (t, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,5 – 3,8 (b, 4H); 4,2 (s, 2H); 4,5 (d, 2H); 5,1 (t, 1H); 5,2 (s, 1H); 6,2 (m, 2H); 7,3 – 7,4 (m, 5H); 7,7 (m, 2H)
15	481	oxalát 2,1 (b, 4H); 3,2 – 3,4 (m, 8H); 3,6 (s, 3H); 3,7 (b, 2H); 6,6 – 6,8 (m, 3H); 7,2 (t, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 2H)
	484	oxalát 2,0 (b, 2H); 2,8 – 3,0 (b, 4H); 3,4 – 3,5 (m, 4H); 3,6 – 3,7 (b, 2H); 3,9 (s, 2H); 5,3 (d, 2H); 6,1 (d, 1H); 6,5 – 6,8 (m, 3H); 7,21 (t, 1H); 7,9 (d, 1H);
20	491	oxalát 2,0 – 2,3 (b, 4H); 3,0 – 3,4 (b, 8H); 3,6 (s, 3H); 3,9 (b, 2H); 4,1 (b, 2H); 7,1 – 7,3 (b, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,6 (m, 2H); 8,6 (s, 1H);
	492	1,7 – 1,9 (m, 4H); 2,6 (b, 2H); 2,8 (b, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,6 – 3,9 (b, 4H); 6,1 (d, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 8,5 (s, 1H);
25	493	oxalát 1,9 – 2,1 (b, 4H); 2,7 (s, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,0 – 3,3 (b, 6H); 3,3 (s, 3H); 3,4 (t, 2H); 3,7 (b, 2H); 6,3 (b, 1H); 6,4 – 6,5 (m, 3H); 7,0 (m, 1H);
30	495	fumarát 1,6 – 1,8 (b, 4H); 2,6 (m, 2H); 2,7 (t, 2H); 3,2 (s, 3H); 3,3 – 3,5 (m, 4H); 5,9 (s, 2H); 6,2 – 6,5 (m, 3H); 7,0 (m, 1H);
	497	fumarát 1,6 – 1,8 (m, 2H); 1,8 – 2,0 (b, 2H); 2,5 – 2,7 (b, 4H); 2,8 – 2,9 (m, 4H); 3,2 (s, 3H); 3,7 – 3,9 (m, 4H); 5,9 (b, 2H); 6,5 (s, 2H); 7,4 (d, 1H);
35	498	fumarát 1,3 (s, 9H); 1,8 – 2,1 (b, 4H); 2,7 – 3,0 (b, 6H); 3,3 (s, 3H); 3,5 – 3,8 (b, 6H); 6,1 (b, 2H); 6,6 (s, 2H); 6,7 (s, 1H);
40	499	hydro- 1,3 (s, 9H); 1,9 (b, 2H); 2,2 (s, 2H); 2,5 (b, 2H); 2,7 (b, 2H); 3,1 (s, 2H); 3,4 chlorid (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,9 (s, 3H); 5,0 (d, 2H); 6,5 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,7 (s, 1H); 11,3 (b, 1H);
	500	fumarát 1,3 (s, 9H); 1,7 – 1,9 (b, 4H); 2,5 – 2,7 (b, 4H); 2,8 – 2,9 (b, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,6 – 3,7 (b, 2H); 3,8 – 4,0 (b, 2H); 6,1 (d, 1H); 6,6 (s, 2H); 6,9 (d, 1H); 7,8 (d, 1H)
45	501	1,3 (s, 9H); 1,8 – 2,0 (m, 4H); 2,6 (m, 4H); 2,8 (b, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,5 (b, 2H); 3,9 – 4,1 (b, 2H); 4,4 (b, 2H); 6,5 (s, 1H)
50	502	fumarát 1,3 (s, 9H); 1,8 – 1,9 (b, 2H); 2,5 – 2,6 (b, 2H); 2,7 (b, 2H); 3,1 (s, 2H); 3,6 – 3,7 (b, 2H); 3,7 – 4,0 (m, 4H); 5,1 (s, 1H); 5,2 (s, 1H); 6,1 (d, 1H); 6,6 (s, 2H); 6,9 (d, 1H); 7,8 (d, 1H)
55	503	fumarát 1,3 (s, 9H); 1,8 – 1,9 (b, 2H); 2,5 – 2,6 (b, 2H); 2,7 – 2,8 (b, 2H); 3,2 (s, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,6 – 3,7 (b, 2H); 3,7 (s, 2H); 3,8 – 4,0 (b, 2H); 5,0 (s, 1H); 5,1

- (s, 1H); 6,6 (s, 2H); 6,9 (d, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 2H)
- 504 fumarát 1,3 (s, 9H); 1,8 – 1,9 (b, 2H); 2,5 (b, 2H); 2,6 – 2,7 (b, 2H); 3,1 (s, 2H); 3,3
5 (s, 3H); 3,4 (s, 2H); 3,5 – 3,7 (b, 2H); 3,8 – 4,0 (b, 2H); 4,9 (d, 2H); 6,0 (s, 2H);
6,6 (s, 2H); 6,9 (d, 1H)
- 505 fumarát 1,3 (s, 9H); 1,7 – 1,9 (b, 4H); 2,5 – 2,7 (b, 4H); 2,8 (t, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,4 – 4,0
(b, 4H); 6,1 (d, 1H); 6,5 (d, 1H); 6,6 (s, 2H); 7,8 (d, 1H); 8,2 (d, 1H)
- 10 506 1,4 (s, 9H); 1,8 (m, 2H); 2,1 – 2,2 (b, 2H); 2,6 (m, 4H); 2,7 (t, 2H); 3,0 (t, 2H);
3,4 (s, 3H); 3,5 – 4,0 (b, 4H); 4,6 (b, 2H); 6,2 (d, 1H); 8,2 (d, 1H)
- 507 0,9 (t, 3H); 1,3 (s, 9H); 1,4 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 2,1 (b, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7
15 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (s, 2H); 3,6 – 3,7 (b, 2H); 3,8 (s, 2H); 3,9 – 4,0 (b, 2H);
5,1 (s, 1H); 5,2 (s, 1H); 6,1 (s, 1H); 6,2 (d, 1H); 7,8 (d, 1H)
- 508 0,9 (t, 3H); 1,3 (s, 9H); 1,4 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 1,9 (m, 2H); 2,6 (m, 4H); 2,7
20 (t, 2H); 3,1 (d, 3H); 3,2 (s, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,6 (m, 1H); 3,7 (s, 2H); 3,6 – 3,8
(b, 4H); 5,0 (d, 2H); 6,0 (s, 1H)
- 509 dihydro- 0,9 (t, 3H); 1,3 (m, 2H); 1,4 (s, 9H); 1,7 (m, 2H); 2,4 – 2,5 (b, 2H); 2,9 (t, 2H);
chlorid 3,2 – 3,4 (b, 4H); 3,5 (s, 3H); 3,7 – 3,8 (b, 2H); 3,9 (s, 2H); 3,9 – 4,2 (b, 2H); 4,1
(s, 2H); 5,4 (s, 2H); 6,9 (s, 1H); 8,5 (s, 2H); 11,7 (b, 1H); 14,0 (b, 1H)
- 25 510 1,3 (s, 9H); 2,0 – 2,1 (b, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (s, 2H); 3,5 – 3,8
(b, 2H); 3,8 (s, 2H); 3,8 – 4,1 (b, 2H); 5,1 (s, 1H); 5,2 (s, 1H); 6,2 (m, 2); 7,8 (d,
1H); 8,2 (d, 1H)
- 511 1,3 (s, 18H); 1,6 – 1,9 (b, 4H); 2,4 (b, 2H); 2,7 (b, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (s, 3H);
30 3,7 (m, 4H); 5,8 (s, 1H);
- 512 1,3 (s, 18H); 1,7 – 1,8 (m, 4H); 2,5 (b, 2H); 2,7 (b, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,7 – 3,8 (m,
4H); 6,0 (d, 1H); 7,8 (d, 1H);
- 35 513 1,6 – 2,1 (m, 17H); 2,7 (s, 2H); 3,1 (s, 2H); 3,3 – 3,6 (b, 6H); 3,4 (s, 3H); 3,8 –
3,9 (b, 2H); 4,8 (b, 2H); 6,0 (b, 2H); 6,8 (s, 1H);
- 514 1,6 – 2,0 (m, 17H); 2,5 (s, 2H); 2,6 (s, 2H); 3,0 (s, 2H); 3,5 – 3,9 (b, 6H); 5,0
40 (d, 2H); 6,0 (d, 1H); 6,8 (d, 1H); 7,8 (d, 1H);
- 515 1,7 – 2,0 (m, 19H); 2,5 (b, 2H); 2,7 (s, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,5 – 3,8 (b, 4H); 6,0
(d, 1H); 6,8 (d, 1H); 7,8 (d, 1H);
- 45 517 dihydro- 1,4 (s, 9H); 2,4 – 2,5 (b, 2H); 3,3 – 3,6 (b, 4H); 3,5 (s, 3H); 3,7 – 3,8 (b, 2H);
chlorid 3,8 – 3,9 (b, 2H); 3,9 – 4,2 (b, 4H); 5,4 (s, 2H); 7,1 (d, 1H); 8,3 (d, 1H); 8,5 (s,
2H); 11,7 (b, 1H); 14,5 (b, 1H)
- 518 1,3 (s, 9H); 1,8 – 2,0 (b, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 3,0 (d, 3H); 3,2 (s, 2H);
3,3 (s, 3H); 3,6 (s, 2H); 3,6 – 3,9 (b, 5H); 5,0 (d, 2H); 6,2 (s, 1H); 6,3 (m, 2H);
50 7,8 (m, 2H)
- 519 1,4 (s, 9H); 1,9 (m, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 3,0 (d, 3H); 3,2 (s, 2H); 3,3 (s,
3H); 3,7 (s, 2H); 3,6 – 3,9 (b, 5H); 5,0 (d, 2H); 6,1 (s, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,6 (m,
2H)
- 55

- 527 hydro- 1,2 – 1,5 (b, 10H); 1,5 – 1,8 (b, 4H); 3,1 (m, 4H); 3,5 (m, 4H); 3,8 – 4,0 (b, 4H);
chlorid 6,8 (t, 1H); 6,9 (b, 3H); 7,1 (t, 1H); 10,5 (b, 1H);
- 5 526 oxalát 1,3 (s, 9H); 1,9 – 2,1 (b, 2H); 2,7 – 3,0 (b, 4H); 3,4 (b, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,6 – 3,8
(b, 2H); 3,8 (s, 2H); 3,9 – 4,1 (b, 2H); 5,2 (d, 2H); 6,2 (m, 2H); 6,4 (s, 1H); 7,6
(m, 3H); 7,7 (m, 4H)
- 10 528 oxalát 0,9 (t, 3H); 1,3 (s, 9H); 1,4 (m, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,9 – 2,2 (b, 4H); 2,5 (m, 2H);
3,0 – 3,2 (b, 4H); 3,2 – 3,4 (b, 4H); 3,5 – 3,7 (b, 2H); 3,9 – 4,1 (b, 2H); 6,1 (d,
1H); 6,4 (s, 1H); 7,8 (d, 1H)
- 15 529 dihydro-0,9 (t, 3H); 1,3 (m, 2H); 1,4 (s, 9H); 1,7 (m, 2H); 2,2 (b, 3H); 3,0 (t, 2H); 3,2
chlorid (b, 5H); 3,5 (s, 3H); 3,5 – 4,2 (b, 7H); 4,5 – 4,7 (b, 1H); 7,0 (d, 1H); 8,6 (s,
2H); 11,7 (b, 1H); 14,2 (b, 1H)
- 20 530 oxalát 1,3 (s, 9H); 1,9 – 2,1 (b, 2H); 2,7 – 3,0 (b, 4H); 2,3 – 2,4 (b, 2H); 2,6 – 4,1 (b,
4H); 3,9 (s, 2H); 5,2 (s, 1H); 5,3 (s, 1H); 6,1 (d, 1H); 6,2 (m, 2H); 6,4 (s, 1H);
7,7 (m, 2H); 7,8 (d, 1H)
- 25 531 1,3 (s, 9H); 1,9 (m, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 3,2 (s, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,7 (s,
2H); 3,6 – 3,9 (b, 4H); 4,3 (s, 2H); 5,0 (d, 2H); 6,2 (s, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,8 (m,
2H)
- 30 533 1,3 (s, 9H); 2,1 (m, 2H); 2,7 (m, 2H); 2,9 (m, 2H); 3,3 (s, 2H); 3,6 – 3,8 (b, 2H);
3,8 (s, 2H); 3,9 – 4,1 (b, 2H); 5,1 (s, 1H); 5,2 (s, 1H); 6,1 (s, 1H); 6,2 (d, 1H); 6,3
(m, 2H); 7,5 (m, 2H); 7,8 (d, 1H)
- 35 532 1,3 (s, 9H); 1,9 (m, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 3,2 (s, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,7 (s,
2H); 3,6 – 3,6 (b, 4H); 4,3 (s, 2H); 5,0 (s, 2H); 6,1 (s, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,6
(m, 2H)
- 40 539 hydro- 2,2 – 2,3 (b, 2H); 3,0 – 3,2 (b, 2H); 3,5 – 4,0 (b, 8H); 4,2 (s, 2H); 5,5 (d, 2H);
chlorid 6,2 (d, 1H); 6,9 – 7,0 (m, 3H); 7,0 (t, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 1H); 10,9 (b, 1H);
- 45 540 hydro- 2,4 (b, 2H); 3,2 (b, 4H); 3,4 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 3,7 (b, 4H); 4,0 (s, 2H); 5,3 (d,
chlorid 2H); 6,8 – 7,1 (m, 4H); 7,2 – 7,4 (m, 3H);
- 50 542 1,3 (s, 9H); 1,9 (m, 2H); 1,9 – 2,1 (b, 2H); 2,6 (m, 4H); 2,8 (b, 2H); 3,2 (t, 2H);
3,5 – 3,7 (b, 2H); 3,9 – 4,2 (b, 2H); 6,2 (d, 1H); 6,5 (s, 1H); 6,8 (d, 1H)
- 55 543 1,3 (s, 9H); 1,9 (m, 2H); 1,9 – 2,0 (b, 2H); 2,6 – 2,7 (b, 4H); 2,8 (b, 2H); 3,1
(t, 2H); 3,2 (s, 3H); 3,5 – 3,6 (b, 2H); 3,9 – 4,1 (b, 2H); 6,5 (s, 1H); 10,8 (b, 1H)
- 544 1,3 (s, 9H); 1,8 – 2,0 (b, 4H); 2,6 (m, 4H); 2,7 – 2,8 (b, 2H); 3,0 (m, 5H); 3,3 (s,
3H); 3,5 – 3,6 (b, 2H); 3,9 – 4,1 (b, 3H); 6,5 (s, 1H)
- 545 hydro- 1,3 (s, 9H); 2,1 – 2,2 (b, 3H); 2,5 – 2,6 (b, 1H); 3,1 – 3,3 (b, 6H); 3,4 (s, 3H);
chlorid 3,4 – 3,8 (b, 4H); 4,0 – 4,1 (b, 1H); 4,6 – 4,7 (b, 1H); 7,0 (s, 1H); 8,6 (s, 2H);
11,3 (b, 1H)
- 546 1,3 (s, 9H); 1,9 (m, 2H); 2,1 (m, 2H); 2,7 (m, 4H); 2,9 (m, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,8
– 3,9 (b, 2H); 3,9 – 4,0 (b, 2H); 6,2 (d, 2H); 6,3 (m, 2H); 7,8 (m, 3H)
- 547 1,3 (s, 9H); 1,9 (m, 4H); 2,6 (m, 4H); 2,8 (t, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,2 (s, 3H); 3,6 –
4,0 (b, 4H); 6,2 (s, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,8 (m, 2H); 9,2 (s, 1H)

	548		1,3 (s, 9H); 1,9 (m, 4H); 2,6 (t, 4H); 2,8 (t, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,5 – 3,9 (b, 4H); 4,1 (s, 2H); 6,2 (s, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,8 (m, 2H)
5	549		1,4 (s, 9H); 1,9 (m, 2H); 2,0 – 2,1 (b, 2H); 2,7 (m, 4H); 2,9 (m, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,6 – 3,8 (b, 2H); 3,8 – 4,1 (b, 2H); 6,1 (s, 1H); 6,2 (d, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,6 (m, 2H); 7,8 (d, 1H)
10	550		1,4 (s, 9H); 1,9 (m, 4H); 2,6 (m, 4H); 2,8 (b, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,2 (s, 3H); 3,6 – 4,0 (b, 4H); 6,1 (s, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,5 (m, 2H); 10,0 (b, 1H)
	551		1,4 (s, 9H); 1,9 (m, 4H); 2,6 (m, 4H); 2,8 (b, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,5 – 4,0 (b, 4H); 4,3 (s, 2H); 6,1 (s, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,5 (m, 2H)
15	552		1,3 (s, 9H); 2,1 (m, 2H); 2,8 (m, 2H); 2,9 (m, 2H); 3,3 (s, 2H); 3,8 (s, 2H); 3,9 (t, 2H); 4,1 (b, 2H); 5,1 (s, 1H); 5,2 (s, 1H); 6,2 (d, 1H); 6,5 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 8,2 (d, 1H)
20	553	hydro- chlorid	1,3 (s, 9H); 2,2 – 2,3 (b, 1H); 2,5 – 2,7 (b, 1H); 3,1 (s, 3H); 3,0 – 3,2 (b, 2H); 3,5 – 3,7 (b, 3H); 3,8 – 4,1 (m, 6H); 4,4 – 4,5 (b, 1H); 5,4 (d, 2H); 6,8 (d, 1H); 8,3 (d, 1H); 11,2 (b, 1H); 11,9 (s, 1H)
25	554		1,3 (s, 9H); 1,9 (m, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 3,2 (s, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 3,8 (m, 4H); 4,4 (s, 2H); 5,0 (s, 2H); 6,5 (d, 1H); 8,2 (d, 1H)
	555		1,3 (s, 18H); 2,1 (m, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,3 (s, 2H); 3,8 (s, 2H); 3,9 (t, 2H); 4,1 (t, 2H); 5,1 (s, 1H); 5,2 (s, 1H); 6,2 (d, 1H); 6,5 (s, 1H); 7,8 (d, 1H)
30	556		1,3 (s, 18H); 1,9 (m, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 3,2 (s, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,6 (s, 2H); 3,9 (m, 4H); 4,2 (s, 2H); 5,0 (s, 2H); 6,5 (s, 1H)
35	557	hydro- chlorid	1,3 (d, 6H); 2,2 (b, 1H); 2,6 (b, 1H); 3,0 (b, 4H); 3,4 (s, 3H); 3,5 – 3,7 (b, 4H); 3,8 (s, 2H); 4,1 (s, 2H); 5,4 (s, 2H); 6,8 (t, 1H); 6,9 (s, 1H); 8,5 (b, 2H); 11,6 (b, 1H);
	559	hydro- chlorid	1,2 (d, 6H); 2,1 (b, 4H); 3,0 – 3,2 (b, 8H); 3,5 – 4,2 (b, 4H); 6,1 (d, 1H); 6,8 (t, 1H); 6,9 (b, 1H); 7,8 (d, 1H); 11,3 (b, 1H);
40	561		1,3 (s, 18H); 1,9 (m, 2H); 2,0 (m, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,9 (t, 2H); 4,0 (t, 2H); 6,1 (d, 1H); 6,5 (s, 1H); 7,8 (d, 1H)
	562		1,3 (s, 18H); 1,9 (m, 4H); 2,6 (m, 4H); 2,8 (t, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,8 (t, 2H); 3,9 (t, 2H); 4,3 (s, 2H); 6,5 (s, 1H)
45	564	oxalát	1,3 (s, 9H); 2,0 (b, 2H); 2,2 (b, 2H); 3,1 – 3,4 (b, 8H); 3,3 (b, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,0 (b, 2H); 6,1 (d, 2H); 6,9 (s, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 8,1 (d, 1H);
50	563	oxalát	1,3 (s, 9H); 1,9 (b, 2H); 2,2 (b, 2H); 2,9 (t, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,3 (b, 4H); 3,4 (s, 3H); 3,7 (b, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,0 (b, 2H); 5,3 (b, 2H); 6,8 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 8,0 (d, 1H);
55	566		1,4 (s, 9H); 1,9 (b, 2H); 2,5 (b, 2H); 2,8 (b, 2H); 3,2 (s, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,6 (s, 2H); 3,6 – 3,8 (b, 4H); 3,8 (s, 3H); 4,8 (b, 2H); 5,0 (s, 2H); 6,5 (s, 1H); 7,0 (d, 1H); 8,0 (d, 1H);

	567	oxalát	2,0 (b, 2H); 2,8 (b, 2H); 3,0 (b, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,4 (s, 2H); 3,6 (b, 4H); 3,8 (b, 2H); 5,1 (s, 2H); 5,5 (b, 2H); 7,0 (m, 2H); 7,7 (t, 1H);
5	568	oxalát	2,0 (b, 2H); 2,2 (b, 4H); 3,0 (t, 2H); 3,1 (m, 2H); 3,2 (b, 4H); 3,4 (s, 3H); 3,6 (m, 2H); 3,9 (b, 2H); 6,7 (b, 2H); 7,0 (t, 2H); 7,7 (t, 1H);
	569	oxalát	2,0 – 2,2 (b, 4H); 3,0 – 3,4 (m, 8H); 3,5 (m, 2H); 3,9 (b, 2H); 6,1 (d, 1H); 6,5 (b, 2H); 7,0 (t, 2H); 7,7 (t, 1H); 7,8 (d, 1H);
10	570	hydro- chlorid	1,3 (s, 9H); 2,0 – 2,2 (b, 3H); 2,3 – 2,4 (b, 1H); 3,2 (m, 6H); 3,4 – 4,0 (b, 5H); 4,3 – 4,5 (b, 1H); 6,2 (d, 1H); 6,8 (d, 1H); 7,9 (d, 1H); 8,3 (d, 1H); 10,8 (b, 1H)
15	571	hydro- chlorid	1,3 (s, 9H); 2,0 – 2,2 (b, 3H); 2,3 – 2,4 (b, 1H); 3,1 (s, 3H); 3,0 – 3,2 (m, 6H); 3,4 – 4,0 (b, 5H); 4,3 – 4,5 (b, 1H); 6,8 (d, 1H); 8,3 (d, 1H); 10,9 (b, 1H); 11,9 (s, 1H)
20	572		1,3 (s, 9H); 1,9 – 2,0 (m, 4H); 2,6 (m, 4H); 2,8 (t, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,8 (t, 2H); 3,9 (b, 2H); 4,6 (b, 2H); 6,5 (d, 1H); 8,2 (d, 1H)

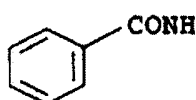
PATENTOVÉ NÁROKY

25

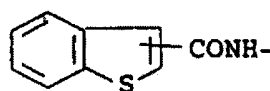
1. Substituované aza- a diaza-cyklické sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém
30 Ar¹ představuje



nebo



35 nebo 5- nebo 6-členný heteroaromatický kruh, obsahující jeden, dva nebo tři heteroatomy, které jsou zvoleny nezávisle jeden na druhém ze souboru, zahrnujícího atomy kyslíku, dusíku a síry,

Ar¹ může mít jeden, dva, tři nebo čtyři substituenty, které jsou zvoleny nezávisle jeden na druhém ze souboru, zahrnujícího OR¹,

40 C₁-C₆ alkyl, který je nesubstituovaný nebo jej substituuje jedna ze tří následujících skupin OH, OC₁-C₈-alkyl nebo halogen,

C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₆-cykloalkyl,
halogen, CN, CO₂R¹, NO₂, NR¹R², SR¹, CF₃, CHF₂,

fenyl který je nesubstituovaný nebo jej substituuje C₁-C₆-alkyl, OC₁-C₆-alkyl, HCO, C₁-C₆-alkyl-CO, fenyl, skupina amino, nitro, kyano nebo halogen,

45 fenoxi který je nesubstituovaný nebo jej substituuje C₁-C₆-alkyl, OC₁-C₆-alkyl nebo halogen, nebo C₁-C₆-alkanoyl nebo benzoyl;

R¹ je atom vodíku nebo C₁-C₆-alkyl, který je nesubstituovaný nebo jej substituuje skupina OH, OC₁-C₆-alkyl, fenyl nebo halogen;

R^2 má význam, který byl určen pro R^1 nebo je to COR^1 nebo CO_2R^1 ;

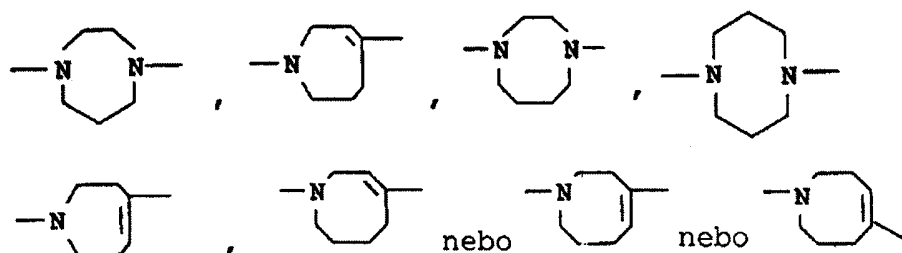
A je C_3 – C_{15} –alkylenová skupina když Ar^1 je C_6HCONH nebo benzothiofen– $CONH$ nebo, když Ar^1 je 5– nebo 6–členný heteroaromatický kruh, je to C_4 – C_{15} –alkylenová skupina nebo skupina vzniklá z C_3 – C_{15} –alkylenové skupiny, která je přerušena alespoň jednou skupinou Z nebo je vázána prostřednictvím alespoň jedné skupiny Z na skupinu Ar^1 ,

kde Z je zvoleno ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry, NR^1 , dvojnou a trojnou vazbu,

kde R^1 je jak bylo definováno výše,

10

B představuje



15

Ar^2 je fenyl, pyridyl, pyrimidinyl nebo triazinyl, přitom je možné, aby Ar^2 mělo 1, 2, 3 nebo 4 substituenty, které jsou zvoleny nezávisle jeden na druhém ze souboru, zahrnujícího OR^1 , C_1 – C_6 –alkyl, C_2 – C_6 –alkenyl, C_2 – C_6 –alkynyl, C_1 – C_8 –alkoxy– C_1 – C_8 –alkyl, C_1 – C_8 –halogenalkyl, halogen, CN, CO_2R^1 , NO_2 , SO_2R^1 , NR^1R^2 , $SO_2NR^1R^2$, SR^1 , 5– nebo 6–členný karbocyklický, aromatický nebo nearomatický kruh a 5– nebo 6–členný heterocyklický aromatický nebo nearomatický kruh s 1 až 3 heteroatomy, které jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, karbocyklický nebo heterocyklický kruh je přitom nesubstituovaný nebo jej substituují C_1 – C_8 –alkyl, fenyl, fenoxo, atom halogenu, OC_1 – C_8 –alkyl, skupina OH, skupina NO_2 nebo CF_3 a

20

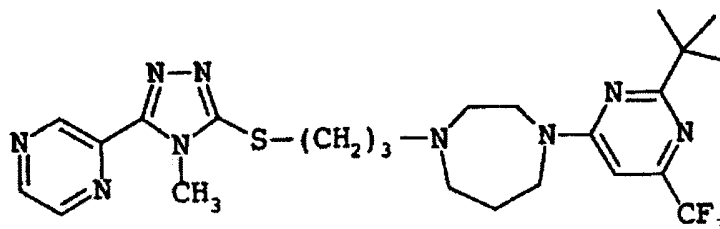
Ar^2 může také být kondenzován k 5– nebo 6–člennému karbocyklickému aromatickému nebo nearomatickému kruhu, který může být popřípadě substituovaný C_1 – C_8 –alkylem, fenylem, fenoxo, atomem halogenu, OC_1 – C_8 –alkylem, OH, NO_2 nebo CF_3 a kde

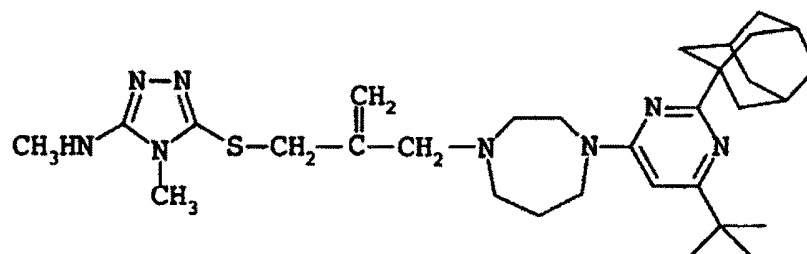
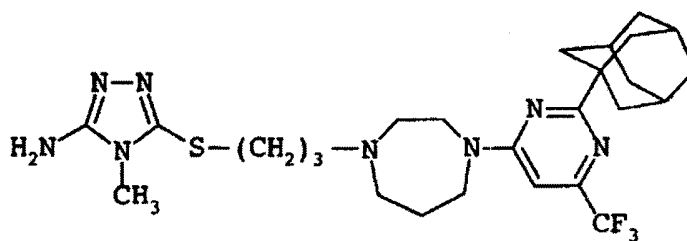
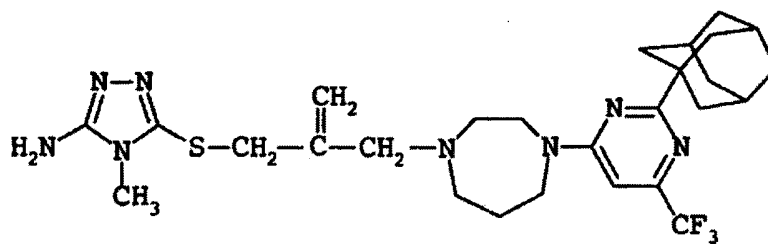
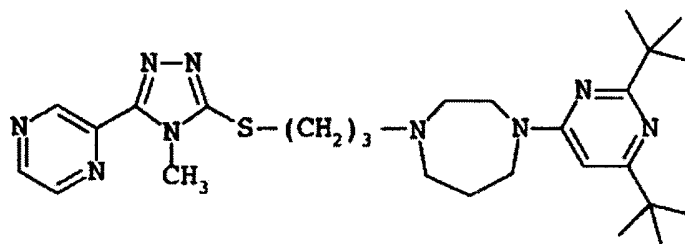
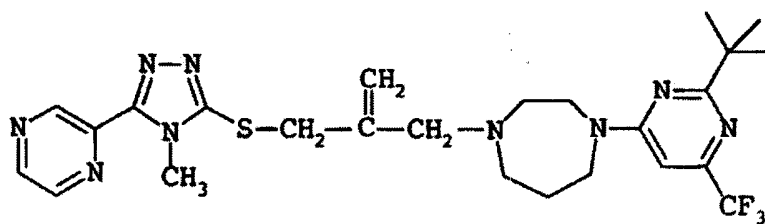
25

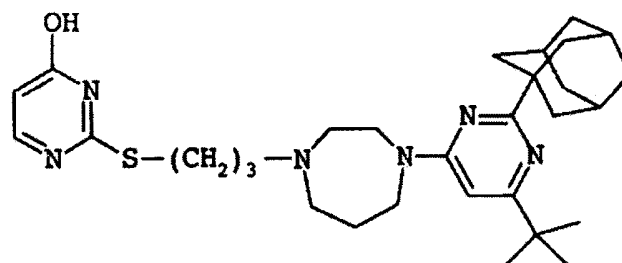
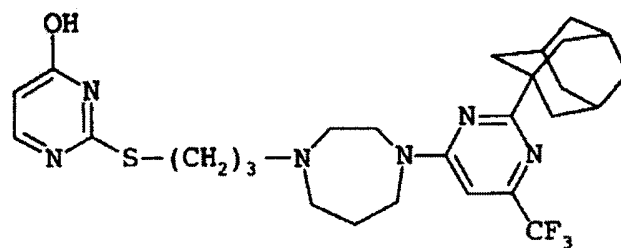
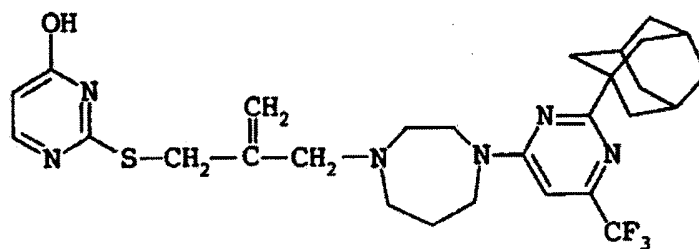
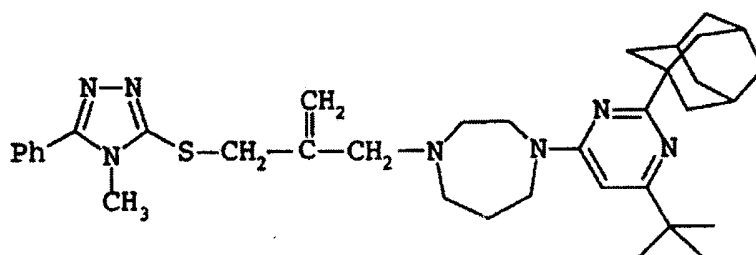
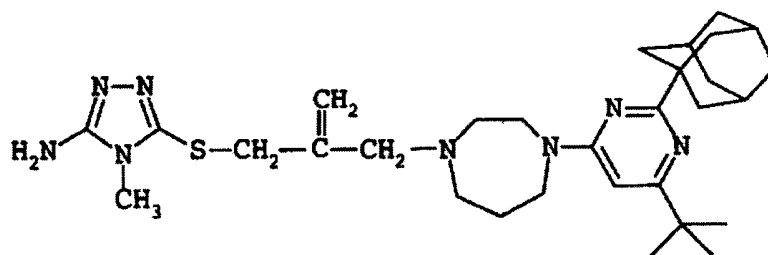
Ar^2 nemůže být pyrimidinový radikál substituovaný 2 hydroxylovými skupinami,

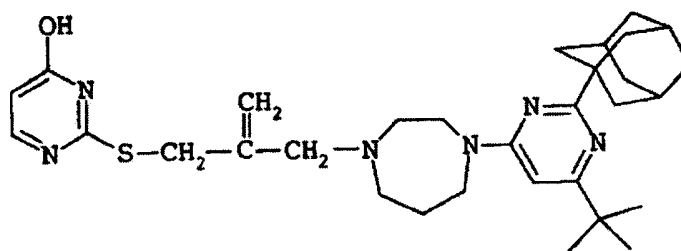
30

a jejich soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami nebo sloučeniny vybrané z následujícího souboru

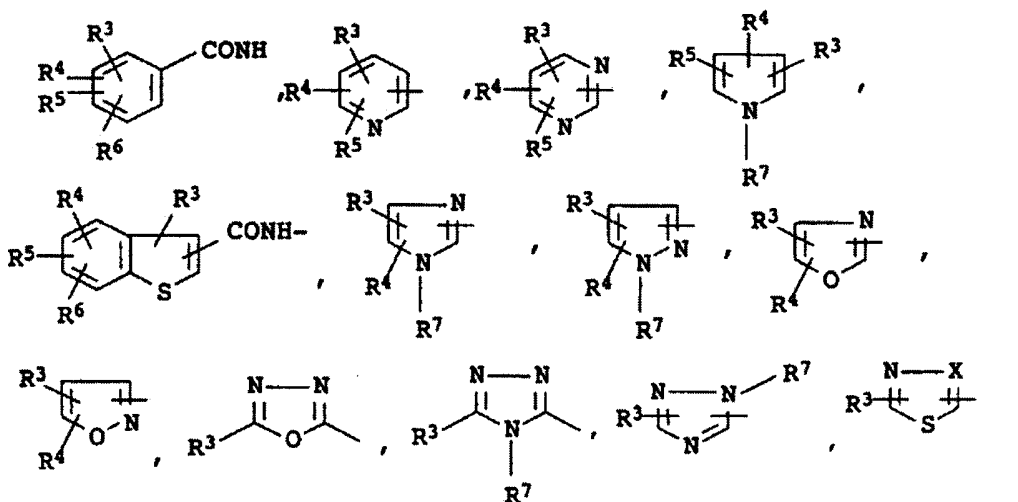








2. Substituované aza- a diaza-cyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém Ar¹ je



5

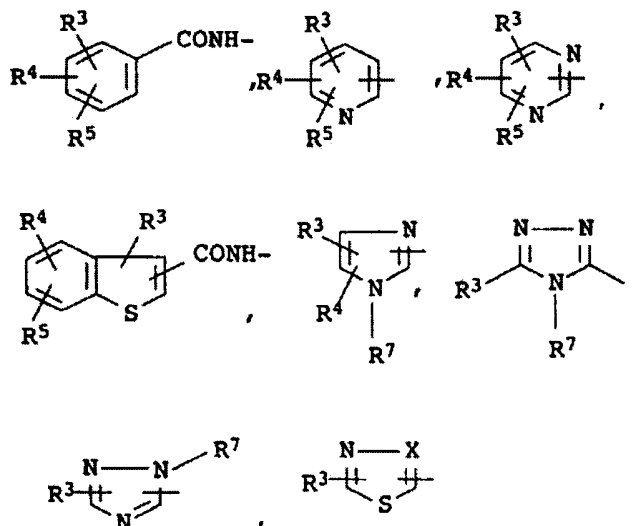
kde

R³ až R⁶ představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo jeden z v nároku 1 uvedených substituentů radikálu Ar¹,

10 R⁷ je H; C₁-C₆-alkyl, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný alespoň jedním z následujících tří substituentů OH, OC₁-C₆-alkyl nebo atom halogenu; CO₂R¹ nebo C₃-C₆-cykloalkyl a

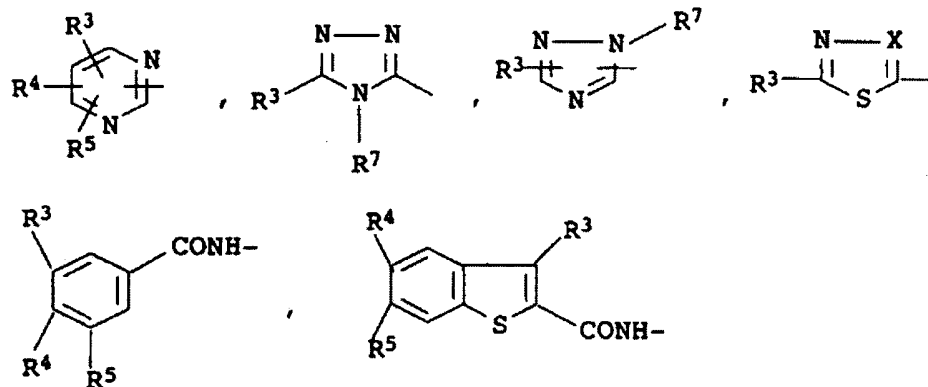
X je atom dusíku nebo CH.

15 3. Substituované aza- a diaza-cyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém Ar¹ je



a kde R^3 až R^5 , R^7 a X mají významy uvedené v nároku 2.

- 5 4. Substituované aza- a diaza-cyklické sloučeniny podle nároku 3 obecného vzorce I, kde Ar^1 je



a kde R^3 až R^5 , R^7 a X mají významy uvedené v nároku 2.

- 10 5. Substituované aza- a diaza-cyklické sloučeniny podle nároku 4 obecného vzorce I, kde R^3 , R^4 a R^5 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, skupina OR^1 , C_1-C_6 -alkyl, NR^1R^2 , halogen, fenoxý, CN, $COOR^1$, nebo fenyly, který je nesubstituovaný nebo jej substituují C_1-C_6 -alkyl, HCO, C_1-C_6 -alkyl-CO nebo halogen;

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, C_1-C_6 -alkyl nebo benzyl;

- 15 R^7 je atom vodíku, C_1-C_6 -alkyl nebo C_3-C_6 -cykloalkyl; a

X je atom dusíku nebo CH.

- 20 6. Substituované aza- a diaza-cyklické sloučeniny podle nároku 5 obecného vzorce I, kde R^3 až R^6 jsou zvoleny nezávisle na sobě ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, C_1-C_6 -alkyl, OR^1 , NR^1R^2 , fenyly, který je nesubstituovaný nebo jej substituují C_1-C_6 -alkyl, HCO, C_1-C_6 -alkyl-CO nebo halogen, a halogen,

R^1 a R^2 mají význam uvedený v nároku 5,

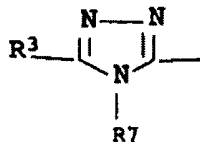
R^7 je atom vodíku nebo C_1-C_6 -alkyl a

X je atom dusíku.

25

7. Substituované aza- a diaza-cyklické sloučeniny podle nároku 6 obecného vzorce I, kde Ar^1 je pyrimidinyl, který je nesubstituovaný nebo substituovaný skupinou OH, $O-C_1-C_8$ -alkyl nebo benzyloxy.

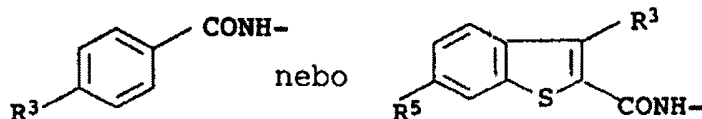
- 30 8. Substituované aza- a diaza-cyklické sloučeniny podle nároku 6 obecného vzorce I, kde Ar^1 je



R^3 a R^7 mají význam uvedený v nároku 6.

- 35 9. Substituované aza- a diaza-cyklické sloučeniny podle nároku 6 obecného vzorce I, kde Ar^1 je thiadiazol, který je nesubstituovaný nebo substituovaný skupinou NR^1R^2 , kde R^1 a R^2 mají význam uvedený v nároku 5.

10. Substituované aza- a diaza-cyklické sloučeniny podle nároku 6 obecného vzorce I, kde Ar^1 je



5

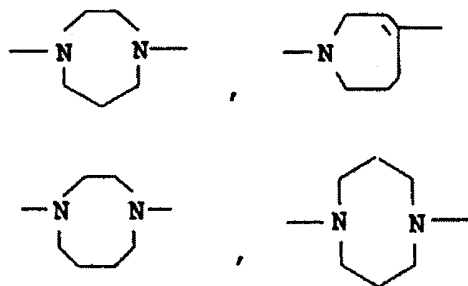
kde R^3 a R^5 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo halogenu, C_1-C_6 -alkyl nebo fenyl.

11. Substituované aza- a diaza-cyklické sloučeniny podle kteréhokoli z předcházejících nároků obecného vzorce I, kde A je $-Z-C_3-C_6$ -alkylen,

10 obzvláště $-Z-CH_2CH_2CH_2-$, $-Z-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-Z-CH_2CH=CHCH_2-$,
 $-Z-CH_2C(CH_3)=CHCH_2-$, $-Z-CH_2C(=CH_2)CH_2-$, $-Z-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ nebo lineární
 $-Z-C_7-C_{10}$ -alkylenový radikál,

kde Z je vázán k Ar^1 a je to CH_2 , O nebo S.

15 12. Substituované aza- a diaza-cyklické sloučeniny podle kteréhokoli z předcházejících nároků obecného vzorce I, kde B je



20 13. Substituované aza- a diaza-cyklické sloučeniny podle kteréhokoli z předcházejících nároků obecného vzorce I, kde Ar^2 je fenyl, pyridyl nebo pyrimidinyl, které mohou mít jeden nebo dva substituenty, které jsou zvoleny nezávisle na sobě ze souboru, obsahujícího C_1-C_6 -alkyl, C_2-C_6 -alkynyl, halogen, CN, halogen- C_1-C_6 -alkyl, O- C_1-C_8 -alkyl, NO_2 , fenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, cyklopentyl a cyklohexyl.

25

14. Substituované aza- a diaza-cyklické sloučeniny podle nároku 13 obecného vzorce I, kde substituent nebo substituenty jsou zvoleny nezávisle na sobě ze souboru, obsahujícího C_1-C_6 -alkyl, NO_2 a halogen- C_1-C_6 -alkyl, obzvláště CF_3 , CHF_2 a CF_2Cl .

30 15. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje alespoň jednu sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 až 14 s nebo bez fyziologicky přijatelného vehikula a/nebo pomocných látek.

35 16. Použití alespoň jedné ze sloučenin podle kteréhokoli z nároků 1 až 14 pro přípravu farmaceutické kompozice pro léčení poruch, které souvisejí s antagonisty nebo agonisty receptoru dopaminu D_3 .

40

Konec dokumentu
