

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2000 - 2915

(22) Přihlášeno: 14.04.1995

(30) Právo přednosti:

19.04.1994	JP	1994/80732
19.08.1994	JP	1994/195541
04.11.1994	JP	1994/271010

(40) Zveřejněno: 14.05.1997

(Věstník č. 5/1997)

(47) Uděleno: 29.07.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.10.2002
(Věstník č. 10/2002)

(86) PCT číslo: PCT/JP95/00728

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 95/28405

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 495/04
A 61 K 31/505
A 61 K 31/44
A 61 P 5/24

/(C 07 D 495/04, C 07 D 333:00, C
07 D 221:00, C 07 D 495/04, C 07 D
333:00, C 07 D 239:00)

(73) Majitel patentu:

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., Osaka, JP;

(72) Původce vynálezu:

Furuya Shuichi, Ibaraki, JP;
Choh Nobuo, Ibaraki, JP;
Kato Koichi, Ibaraki, JP;
Hinuma Shuji, Ibaraki, JP;

(74) Zástupce:

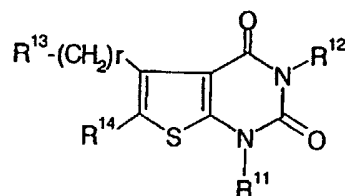
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název vynálezu:

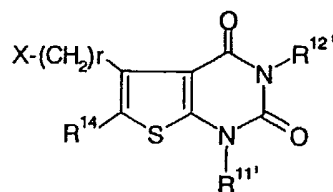
**Kondenzované bicyklické thiofenové deriváty,
způsob jejich výroby, farmaceutický prostředek
je obsahující a jejich použití**

(57) Anotace:

Deriváty obecného vzorce I, v němž všechny substituenty mají specifický význam. Při způsobu jejich výroby se thiofenový derivát obecného vzorce II, uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce R¹³H. Farmaceutický prostředek s jejich obsahem antagonizuje hormon uvolňující gonadotropin. Používá se k prevenci nebo léčení nemocí závislých na pohlavním hormonu, jako je rakovina prostaty, dělohy, prsu, benigní hypertrofie prostaty, myom dělohy, adenom sliznice, prostatauxa, zánět děložní sliznice, předčasná puberta, pro kontrolu početí, regulaci menstruačního cyklu a pro antikoncepci.



(I)



(II)

Kondenzované bicycklické thiofenové deriváty, způsob jejich výroby, farmaceutický prostředek je obsahující a jejich použití

5 Oblast techniky

Vynález se týká kondenzovaných bicycklických thiofenových derivátů, způsobu jejich výroby, farmaceutického prostředku je obsahujícího a jejich použití.

- 10 Thiofenové deriváty podle tohoto vynálezu jsou účinné pro antagonisty působící hormon, který uvolňuje gonadotropin.

Dosavadní stav techniky

15

Sekrece hormonu předního laloku hypofýzy podléhá regulaci periferním hormonem sekretovaným z cílových orgánů příslušných hormonů a sekreci urychlujícím nebo inhibujícím hormonem z hypotalamu, který je horním centrálním orgánem předního laloku hypofýzy (v tomto spisu jsou tyto hormony souhrnně nazývány „hormony hypotalamu“). V dnešní době je
20 potvrzena existence devíti druhů hormonů jako hormonů hypotalamu zahrnujících například hormon uvolňující tyreotropin (TRH) nebo hormon uvolňující gonadotropin [GnRH: někdy nazývaný LH–RH (hormon uvolňující luteinizační hormon)] [viz Seirigaku 2 podle M. Irikuho a K. Toyamy, publikováno Bunkohdo, str. 610 až 618 (1968).]. Předpokládá se, že tyto hormony hypotalamu působí prostřednictvím receptoru, o kterém se předpokládá, že existuje v předním
25 laloku hypofýzy (viz shora). Byly vyvinuty studie pozorování receptorových genů specifických pro tyto hormony, včetně studií u člověka [Receptor Kiso To Rinsho podle H. Imury a spol., publikováno Asakura Shoten, str. 297 až 304, 1993.]. Antagonisté nebo agonisté specificky a selektivně působící na tyto receptory regulující působení hormonu hypotalamu a regulují sekreci hormonu předního laloku hypofýzy. Výsledkem je, že se očekává, že budou užitečnými
30 pro profylaktická a terapeutická činidla onemocnění závisících na hormonu předního laloku hypofýzy.

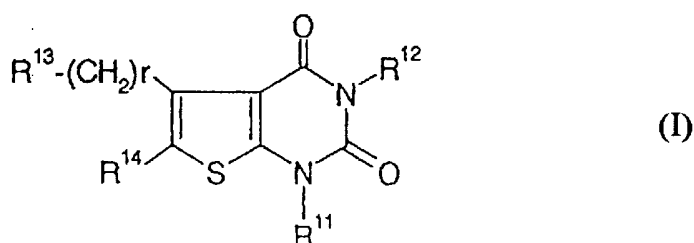
- Leuprorelinacetát [Fujino a spol.: Biological and Biophysical Research Communications 60, 00.406 (1974), Oliver R. T. D. a spol.: British Journal of Cancers 59, 823 (1989) a Toguchi a spol.: Journal of International Medical Research 18, 35.], který je vysoce účinným derivátem
35 hormonu uvolňujícího gonadotropní hormon, jednoho z hormonů hypotalamu (dále zde někdy zkráceně uváděný jako GnRH) [Schally A. V. a spol.: Journal of Biological Chemistry 246, 7230 (1971) a Burgus R. a spol.: Proceeding of Natural Academic Science, USA 69, 278 (1972).], při podávání více dávek snižuje produkci uvolňování gonadotropního hormonu v hypofýze. To způsobuje snížení reaktivity gonadotropního hormonu ve varlatech a vaječnících a potlačuje tak sekreci testosteronu a estrogenu. O leuprorelinacetátu je tedy známo, že vykazuje protinádorovou aktivitu na takové rakoviny závislé na hormonu, jako je například rakovina
40 prostaty. Leuprorelinacetát je široce používán v klinické oblasti. Leuprorelinacetát je široce klinicky používán také jako léčivé činidlo, například při endometrióze a předčasné pubertě. O vysoké protinádorové aktivitě leuprorelinacetátu se předpokládá, že existuje díky jeho vysoké rezistenci, při srovnání s přírodním GnRH, na proteázu a jeho vysoké afinitě na GnRH receptor způsobující desenzibilizaci GnRH snížením počtu receptorů. Jelikož leuprorelinacetát je však ultra–agonistou na GnRH receptor, je známo, že bezprostředně po prvním podání je pozorována přechodná agravace (zhoršení) se vzestupem koncentrace testosteronu v seru díky gonado-
50 tropnímu působení hypofýzy (akutní účinek). Vzhledem ke shora uvedeným okolnostem jsou žádoucí takové GnRH antagonistické léčivé přípravky, u nichž se očekávají v podstatě stejné shora popsané terapeutické účinky, ale které nezpůsobují shora uvedené přechodné gonadotropní působení hypofýzy (akutní účinek). Mezi sloučeniny, které mají tuto GnRH antagonistickou aktivitu, patří četné sloučeniny zahrnující například deriváty GnRH, jako jsou peptidy s přímým
55 řetězcem (USA patenty 5140009 a 5171835), cycklické hexapeptidové deriváty (japonská

- patentová přihláška S61(1966)–191698.) nebo bicyklické peptidové deriváty [Journal of Medicinal Chemistry 36, 3265 (1993).]. Všechny tyto sloučeniny jsou však peptidy, které s sebou nesou mnohé problémy týkající se například dávkových forem, stability léčivých přípravků, trvanlivosti účinku a stability při metabolismu. Pro řešení těchto problémů jsou velmi žádoucí
- 5 orálně podávatelné GnRH antagonistické léčivé přípravky, zvláště nepeptidové. V současné době však neexistuje žádná zpráva o nepeptidových GnRH antagonistických léčivých přípravcích.

- Předmět tohoto vynálezu spočívá v získání nových sloučenin, které mají vynikající antagonistickou aktivitu na hormon uvolňující gonadotropní hormon, a také vynikajících
- 10 antagonistických činidel s hormonem uvolňujícím gonadotropní hormon.

Podstata vynálezu

- 15 Předmětem vynálezu jsou kondenzované bicyklické thiofenové deriváty obecného vzorce I



v němž

- R¹¹ je vodík, C₁₋₆alkyl, skupina obecného vzorce Q-(CH₂)_p-, v němž p je 1 nebo 2 a Q je
- 20 C₆₋₁₄aryl, popřípadě substituovaný
- halogenem,
 - nitroskupinou,
 - kyanoskupinou,
 - aminoskupinou,
- 30 e) karboxylem, popřípadě substituovaným (1) C₁₋₆alkylem, (2) C₃₋₆cykloalkylem, (3) C₆₋₁₄arylem, (4) C₆₋₁₄aryl-C₁₋₆alkylem, (5) 5člennou cyklickou skupinou vybranou ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H- nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6člennou cyklickou skupinou vybranou ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxoimidazinyl, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, nebo (7) 5 až 8člennou cyklickou skupinou nebo jejím kondenzovaným kruhem, vybranými ze souboru zahrnujícího benzofuryl benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinolyl, cinnolyl, ftalazinyl, chinazolyl, chinoxalyl, indozinyl, chinoliziny, 1,8-naftyliziny, purinyl, pteridinyl, dibenzofuranyl, karbazolyl, akrydiny, fenanthridinyl, chromanyl, benzoxazinyl, fenazinyl, fenothiazinyl a fenoxazinyl,
- 45

- f) C_{1-6} alkylendioxykupinou nebo
- g) skupinou obecného vzorce $-A-R^{15}$, v němž A je
- 5 a) chemická vazba,
- b) C_{2-4} alkylen,
- 10 c) C_{2-6} alkenylen,
- d) skupina obecného vzorce $-(CH_2)_cNR^{24}$, v němž c je 0 až 3 a R^{24} je vodík nebo C_{1-6} alkyl,
- e) skupina vzorce $-CO-$,
- 15 f) skupina obecného vzorce $-CONR^{22}$, v němž R^{22} je (1) vodík, (2) C_{1-6} alkyl, (3) C_{3-6} cykloalkyl, (4) C_{6-14} aryl, (5) 5členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H- nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxo-
- 20 imidazinyl, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, (7) 5 až 8členná cyklická skupina nebo její kondenzovaný kruh, vybrané ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinoliny, cinnoliny, ftalaziny, chinazoliny, chinoxaliny, indoliziny, chinoliziny, 1,8-naftyliziny, puriny, pteridiny, dibenzofurany, karbazoly, akridiny, fenantridiny, chromany, benzoxaziny, fenaziny, fenothiaziny a fenoxaziny, nebo (8) skupinu $-SO_p-$, v níž p je 1 nebo 2,
- 30 g) $-O-$,
- h) $-S-$ nebo
- i) skupinou obecného vzorce $NR^{22}S(O)_e-$, v němž e je 0 až 2 a R^{22} je jako shora,
- 40 R^{15} je C_{1-6} alkyl,
- R^{12} je i) vodík, ii) C_{1-6} alkyl, iii) C_{6-14} aryl, popřípadě substituovaný, iv) C_{6-14} aryl- C_{1-6} alkyl, popřípadě substituovaný, nebo v) C_{3-14} cykloalkyl nebo C_{3-10} bicykloalkyl, popřípadě substituovaný,
- 45 – R^{13} je skupina obecného vzorce $-NR^{22}R^{23}$, v němž R^{22} je (1) C_{1-6} alkyl, popřípadě substituovaný, (2) C_{3-6} cykloalkyl, popřípadě substituovaný, (3) C_{6-14} aryl, popřípadě substituovaný, (4) popřípadě substituovaná 5členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H- nebo 2H-tetrazolyl, (5) popřípadě substituovaná 6členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-,
- 50
- 55

4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2-nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxoimidazinyl, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, nebo (6) popřípadě substituovaná 5 až 8členná cyklická skupina nebo její kondenzovaný kruh, vybrané ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinolyl, cinnolyl, ftalazinyl, chinazolyl, chinoxalyl, indolizyl, chinolizyl, 1,8-naftylizyl, purinyl, pteridinyl, dibenzofuranyl, karbazolyl, akrydinyl, fenanthridinyl, chromanyl, benzoxazinyl, fenazinyl, fenothiazinyl a fenoxazinyl, a R^{23} , je vodík nebo popřípadě substituovaný C_{1-6} alkyl,

– R^{14} je popřípadě substituovaný C_{6-14} aryl, přičemž substituentami pro shora uvedený C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cykloalkyl, C_{3-10} bicykloalkyl, C_{6-14} aryl, C_{6-14} aryl- C_{1-6} alkyl, 5člennou cyklickou skupinu, 6člennou cyklickou skupinu a 5 až 8člennou cyklickou skupinu nebo její kondenzovaný kruh jsou jednotlivě 1 až 6 substituentů vybraných ze skupiny zahrnující

a) C_{6-14} aryl, popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující hydroxyl, aminoskupinu, mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu, C_{1-6} alkoxyl a halogen,

b) mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu,

c) C_{1-4} acylaminoskupinu,

d) hydroxyl,

e) karboxyl,

f) nitroskupinu,

g) C_{1-6} alkoxyl,

h) C_{1-6} alkylkarbonyloxyl,

i) halogen a

j) skupinu obecného vzorce $-NR^{22}R^{23}$, v němž R^{22} je (1) vodík, (2) C_{1-6} alkyl, (3) C_{3-6} cykloalkyl, (4) C_{6-14} aryl, (5) 5členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H- nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxoimidazinyl, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, (7) 5 až 8členná cyklická skupina nebo její kondenzovaný kruh, vybrané ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinolyl, cinnolyl, ftalazinyl, chinazolyl, chinoxalyl, indolizyl, chinolizyl, 1,8-naftylizyl, purinyl, pteridinyl, dibenzofuranyl, karbazolyl, akrydinyl, fentridinyl, chromanyl, benzoxazinyl, fenazinyl, fenothiazinyl a fenoxazinyl, nebo (8) skupina $-SO_p-$, v níž p je 1 nebo 2, a R^{23} je vodík nebo C_{1-6} alkyl, přičemž skupina obecného vzorce $-NR^{22}R^{23}$ je popřípadě substituována 1 až 6 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující (1') C_{1-6} alkyl, (2') C_{2-6} alkenyl, (3') C_{2-6} alkinyl, (4') C_{3-6} cykloalkyl, (5') C_{5-7} cykloalkenyl, (6') C_{7-11} aralkyl, (7') C_{6-14} aryl, (8') C_{1-6} alkoxyl, (9')

C₆₋₁₄aryloxy, (10') C₁₋₆alkanoyl, (11') C₆₋₁₄arylkarbonyl, (12') C₁₋₈alkanoyloxy, (13') C₆₋₁₄arylkarbonyloxy, (14') karboxyl, (15') C₁₋₆alkoxykarbonyl, (16') karbamoyl, (17') N-mono-C₁₋₄alkylkarbamoyl, (18') N,N-di-C₁₋₄alkylkarbamoyl, (19') cyklický aminokarbonyl vybraný ze skupiny zahrnující 1-aziridinylkarbonyl, 1-azetidinykarbonyl, 1-pyrrolidinylkarbonyl, 1-piperidinylkarbonyl, N-methylpiperazinylkarbonyl a morfolinokarbonyl, (20') halogen, (21') mono- až trihalogen-C₁₋₄alkyl, (22') oxoskupina, (23') amidinoskupina, (24') iminoskupina, (25') aminoskupina, (26') mono- nebo di-C₁₋₄alkylaminoskupina, (27') 3 až 6členná cyklická aminoskupina, obsahující kromě atomu uhlíku a jednoho atomu dusíku 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, (28') C₁₋₆alkanoylaminoskupina, (29') benzamidinoskupina, (30') karbamoylaminoskupina, (31') N-C₁₋₄alkylkarbamoylaminoskupina, (32') N,N-di-C₁₋₄alkylkarbamoylaminoskupina, (33') C₁₋₃alkylendioxykupina, (34') -B(OH)₂, (35') hydroxyl, (36') epoxyskupina, (37') nitroskupina, (38') kyanoskupina, (39') merkaptoskupina, (40') sulfoskupina, (41') sulfinoskupina, (42') fosfonoskupina, (43') sulfamoyl, (44') C₁₋₆alkylsulfamoyl, (45') di-C₁₋₆alkylsulfamoyl, (46') C₁₋₆alkylthioskupina, (47') fenylthioskupina, (48') C₁₋₆alkylsulfanyl, (49') fenylsulfanyl, (50') C₁₋₆alkylsulfon a (51') fenylsulfon, a

r je 0 až 3,

nebo jejich soli.

Jednu výhodnou skupinu tvoří deriváty podle vynálezu, uvedeného obecného vzorce I, v němž R¹¹ je skupina obecného vzorce Q-(CH₂)_p-, v níž p je 1 nebo 2 a Q je C₆₋₁₄aryl, popřípadě substituovaný

a) halogenem,

b) nitroskupinou, c) kyanoskupinou,

d) aminoskupinou,

e) karboxylem, popřípadě substituovaným (1) C₁₋₆alkylem, (2) C₃₋₆cykloalkylem, (3) C₆₋₁₄arylem, (4) C₆₋₁₄aryl-C₁₋₆alkylem, (5) 5člennou cyklickou skupinou vybranou ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H- nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6člennou cyklickou skupinou vybranou ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxoimidazinyl, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, nebo (7) 5 až 8člennou cyklickou skupinou nebo její kondenzovaným kruhem, vybranými ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinolyl, cinnolyl, ftalazinyl, chinazolinyl, chinoxalyl, indolizyl, chinolizyl, 1,8-naftylizyl, purinyl, pteridinyl, dibenzofuran, karbazolyl, akrydyl, fenathridinyl, chromanyl, benzoxazinyl, fenazinyl, fenothiazinyl a fenoxazinyl,

f) C₁₋₆alkylendioxykupinou nebo

g) skupinou obecného vzorce -A-R¹⁵, v němž A je

a) chemická vazba,

- b) C_{1-4} alkylen,
- c) C_{2-6} alkenylen,
- 5 d) skupina obecného vzorce $-(CH_2)_cNR^{24}$, v němž c je 0 až 3 a R^{24} je vodík nebo C_{1-6} alkyl,
- e) skupina $-CO-$,
- 10 f) skupina obecného vzorce $-CONR^{22}$, v němž R^{22} je (1) vodík, (2) C_{1-6} alkyl, (3) C_{3-6} cykloalkyl, (4) C_{6-14} aryl, (5) 5členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxa-
- 15 diazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H- nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxoimidaziny, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl,
- 20 1,4-oxaziny, 1,4-thiaziny, 1,3-thiaziny, 2- nebo 3-piperaziny, triaziny, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridaziny, pyraziny a N-oxido-3- nebo 4-pyridaziny, (7) 5 až 8členná cyklická skupina nebo její kondenzovaný kruh, vybrané ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridaziny, triazolo[4,5-b]pyridaziny, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinolinyl, chinolinyl, ftalaziny, chinazolinyl, chinoxaliny, indoliziny, chinoliziny,
- 25 1,8-naftyliziny, puriny, pteridiny, dibenzofurany, karbazoly, akrydiny, fenthridiny, chromany, benzoxaziny, fenaziny, fenothiaziny a fenoxaziny, nebo (8) skupina $-SO_p-$, v níž p je 1 až 2
- g) $-O-$,
- 30 h) $-S-$ nebo
- i) skupina obecného vzorce $-NR^{22}S(O)_e$, v němž e je 0 až 2, R^{22} má shora uvedený význam, R^{15} je C_{1-6} alkyl a ostatní substituenty jsou jako shora.
- 35 Druhou výhodnou skupinu představují deriváty podle vynálezu, obecného vzorce I, v němž Q ve významu R^{11} je C_{6-14} aryl, popřípadě substituovaný halogenem, a ostatní substituenty jsou jako shora.
- 40 Třetí výhodnou skupinou jsou deriváty podle vynálezu, obecného vzorce I, v němž R^{13} je mono- C_{6-14} aryl- C_{1-6} alkylaminoskupina, popřípadě substituovaná 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující
- a) C_{6-14} aryl, popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující
- 45 hydroxyl, aminoskupinu, mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu, C_{1-6} alkoxyl a halogen,
- b) mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu,
- c) C_{1-4} acylaminoskupinu,
- 50 d) hydroxyl,
- e) karboxyl,
- 55 f) nitroskupinu,

- g) C_{1-6} alkoxyl,
- h) C_{1-6} alkylkarbonyloxyl,
- 5 i) halogen a
- j) skupinu obecného vzorce $-NR^{22}R^{23}$, v němž R^{22} je (1) vodík, (2) C_{1-6} alkyl, (3) C_{3-6} cykloalkyl, (4) C_{6-14} aryl, (5) 5členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího
 10 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H- nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6členná cyklická skupina
 15 vybraná ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxoimidazinyl, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, (7) 5 až 8členná cyklická skupina
 20 nebo její kondenzovaný kruh, vybrané ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinolinyl, cinnolyl, ftalazinyl, chinazolyl, chinoxalyl, indolizyl, chinolizyl, 1,8-naftylizyl, purinyl, pteridinyl, dibenzofuranyl, karbazolyl, akrydinyl, fenanthridinyl, chromanyl, benzoxazinyl, fenazinyl, fenothiazinyl a fenoxazinyl, nebo (8) skupina vzorce $-SO_p-$,
 25 v němž p je 1 až 2 a R^{23} je vodík nebo C_{1-6} alkyl, přičemž skupina obecného vzorce $-R^{22}R^{23}$ je popřípadě substituovaná 1 až 6 substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího (1') C_{1-6} alkyl, (2') C_{2-6} alkenyl, (3') C_{2-6} alkinyl, (4') C_{3-6} cykloalkyl, (5') C_{5-7} cykloalkenyl, (6') C_{7-11} aralkyl, (7') C_{6-14} aryl, (8') C_{1-6} alkoxyl, (9') C_{6-14} aryloxyl, (10') C_{1-6} alkanoyl, (11') C_{6-14} arylkarbonyl, (12') C_{1-6} alkanoyloxyl, (13') C_{6-14} arylkarbonyloxyl, (14') karboxyl, (15') C_{1-6} alkoxykarbonyl, (16')
 30 karbamoyl, (17') N-mono- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (18') N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (19') cyklický aminokarbonyl vybraný ze skupiny zahrnující 1-aziridinylkarbonyl, 1-azetidinykarbonyl, 1-pyrrolidinylkarbonyl, 1-piperidinylkarbonyl, N-methylpiperazinylkarbonyl a morfolino-
 35 karbonyl, (20') halogen, (21') mono- až trihalogen- C_{1-4} alkyl, (22') oxoskupina, (23') amidino-
 skupina, (24') iminoskupina, (25') aminoskupina, (26') mono- nebo di- C_{1-4} alkylaminoskupina, (27') 3 až 6členná cyklická aminoskupina obsahující kromě atomu uhlíku a jednoho atomu dusíku 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, (28') C_{1-6} alkanoyl-
 40 aminoskupina, (29') benzamidinoskupina, (30') karbamoylaminoskupina, (31') N- C_{1-4} alkyl-
 karbamoylaminoskupina, (32') N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoylaminoskupina, (33') C_{1-3} alkylen-
 dioxyskupina, (34') $-B(OH)_2$, (35') hydroxyl, (36') epoxyskupina, (37') nitroskupina, (38')
 45 kyanoskupina, (39') merkaptoskupina, (40') sulfoskupina, (41') sulfinoskupina, (42') fosfono-
 skupina, (43') sulfamoyl, (44') C_{1-6} alkylsulfamoyl, (45') di- C_{1-6} alkylsulfamoyl, (46') C_{1-6} alkyl-
 thioskupina, (47') fenylthioskupina, (48') C_{1-6} alkylsulfanyl, (49') fenylsulfanyl, (50') C_{1-6} alkyl-
 sulfonyl a (51') fenylsulfonyl, a ostatní substituenty jsou jako shora.
- 45 Do čtvrté výhodné skupiny patří deriváty podle vynálezu, obecného vzorce I, v němž R^{13} je
 benzylaminoskupina, popřípadě substituovaná 1 až 6 substituenty vybranými ze skupiny
 zahrnující
- 50 a) C_{6-14} aryl, popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující
 hydroxyl, aminoskupinu, mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu, C_{1-6} alkoxyl a halogen,
- b) mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu,
- c) C_{1-4} acylaminoskupinu,

- d) hydroxyl,
- e) karboxyl,
- 5 f) nitroskupinu,
- g) C_{1-6} alkoxyl,
- 10 h) C_{1-6} alkylkarbonyloxyl,
- i) halogen a
- j) skupinu obecného vzorce $-NR^{22}R^{23}$, v němž R^{22} je (1) vodík, (2) C_{1-6} alkyl, (3) C_{3-6} cykloalkyl, (4) C_{6-14} aryl, 5členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 2- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxoimidaziny, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyran, thiopyran, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, (7) 5 až 8členná cyklická skupina nebo její kondenzovaný kruh, vybrané ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinolinyl, cinnolinyl, ftalazinyl, chinazolinyl, chinoxalyl, indolizyl, chinolizyl, 1,8-naftylizyl, purinyl, pteridinyl, dibenzofuran, karbazol, akrydinyl, fenanthridinyl, chroman, benzoxazinyl, fenazinyl, fenothiazinyl a fenoxazinyl, nebo (8) skupina vzorce $-SO_p-$, v němž p je 1 až 2 a R^{23} je vodík nebo C_{1-6} alkyl, přičemž skupina obecného vzorce $-R^{22}R^{23}$ je popřípadě substituovaná 1 až 6 substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího (1') C_{1-6} alkyl, (2') C_{2-6} alkenyl, (3') C_{2-6} alkinyl, (4') C_{3-6} cykloalkyl, (5') C_{5-7} cykloalkenyl, (6') C_{7-11} aralkyl, (7') C_{6-14} aryl, (8') C_{1-6} alkoxyl, (9') C_{6-14} aryloxyl, (10') C_{1-6} alkanoyl, (11') C_{6-14} arylkarbonyl, (12') C_{1-6} alkanoyloxyl, (13') C_{6-14} arylkarbonyloxyl, (14') karboxyl, (15') C_{1-6} alkoxykarbonyl, (16') karbamoyl, (17') N-mono- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (18') N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (19') cyklický aminokarbonyl vybraný ze skupiny zahrnující 1-aziridinylkarbonyl, 1-azetidinykarbonyl, 1-pyrrolidinylkarbonyl, 1-piperidinylkarbonyl, N-methylpiperazinylkarbonyl a morfolinokarbonyl, (20') halogen, (21') mono- až trihalogen- C_{1-4} alkyl, (22') oxoskupina, (23') amidinoskupina, (24') iminoskupina, (25') aminoskupina, (26') mono- nebo di- C_{1-4} alkylaminoskupina, (27') 3 až 6členná cyklická aminoskupina obsahující kromě atomu uhlíku a jednoho atomu dusíku 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, (28') C_{1-6} alkanoylaminoskupina, (29') benzamidinoskupina, (30') karbamoylaminoskupina, (31') N- C_{1-4} alkylkarbamoylaminoskupina, (32') N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoylaminoskupina, (33') C_{1-3} alkylendioxykupina, (34') $-B(OH)_2$, (35') hydroxyl, (36') epoxyskupina, (37') nitroskupina, (38') kyanoskupina, (39') merkaptoskupina, (40') sulfoskupina, (41') sulfinoskupina, (42') fosfonoskupina, (43') sulfamoyl, (44') C_{1-6} alkylsulfamoyl, (45') di- C_{1-6} alkylsulfamoyl, (46') C_{1-6} alkylthioskupina, (47') fenylthioskupina, (48') C_{1-6} alkylsulfinyl, (49') fenylsulfinyl, (50') C_{1-6} alkylsulfonyl a (51') fenylsulfonyl, a ostatní substituenty jsou jako shora.

50

Pátou výhodnou skupinou jsou deriváty obecného vzorce I, v němž R^{14} je fenyl, popřípadě substituovaný 1 až 6 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující

- a) C_{6-14} aryl, který je popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující hydroxyl, aminoskupinu, mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu, C_{1-6} alkoxyl a halogen,
- b) mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu,
- c) C_{1-4} acylaminoskupinu,
- d) hydroxyl,
- e) karboxyl,
- f) nitroskupinu,
- g) C_{1-6} alkoxyl,
- h) C_{1-6} alkylkarbonyloxyl,
- i) halogen a
- j) skupinu obecného vzorce $-NR^{22}R^{23}$, v němž R^{22} je (1) vodík, (2) C_{1-6} alkyl, (3) C_{3-6} cykloalkyl, (4) C_{6-14} aryl, (5) 5členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 2- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxoimidaziny, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, (7) 5 až 8členná cyklická skupina nebo její kondenzovaný kruh, vybrané ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinolinyl, cinnolinyl, ftalazinyl, chinazolinyl, chinoxaliny, indoliziny, chinoliziny, 1,8-naftyliziny, puriny, pteridiny, dibenzofurany, karbazoly, akrydiny, fenanthridiny, chromany, benzoxaziny, fenaziny, fenothiaziny a fenoxaziny, nebo (8) skupina vzorce $-SO_p-$, v němž p je 1 nebo 2, a R^{23} je vodík nebo C_{1-6} alkyl, přičemž skupina obecného vzorce $-R^{22}R^{23}$ je popřípadě substituovaná 1 až 6 substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího (1') C_{1-6} alkyl, (2') C_{2-6} alkenyl, (3') C_{2-6} alkinyl, (4') C_{3-6} cykloalkyl, (5') C_{5-7} cykloalkenyl, (6') C_{7-11} aralkyl, (7') C_{6-14} aryl, (8') C_{1-6} alkoxyl, (9') C_{6-14} aryloxyl, (10') C_{1-6} alkanoyl, (11') C_{6-14} arylkarbonyl, (12') C_{1-6} alkanoyloxyl, (13') C_{6-14} arylkarbonyloxyl, (14') karboxyl, (15') C_{1-6} alkoxykarbonyl, (16') karbamoyl, (17') N-mono- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (18') N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (19') cyklický aminokarbonyl vybraný ze skupiny zahrnující 1-aziridinylkarbonyl, 1-azetidinykarbonyl, 1-pyrrolidinylkarbonyl, 1-piperidinylkarbonyl, N-methylpiperazinylkarbonyl a morfolinokarbonyl, (20') halogen, (21') mono- až trihalogen- C_{1-4} alkyl, (22') oxoskupina, (23') amidinoskupina, (24') iminoskupina, (25') aminoskupina, (26') mono- nebo di- C_{1-4} alkylaminoskupina, (27') 3 až 6členná cyklická aminoskupina obsahující kromě atomu uhlíku a jednoho atomu dusíku 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, (28') C_{1-6} alkanoylaminoskupina, (29') benzamidinoskupina, (30') karbamoylaminoskupina, (31') N- C_{1-4} alkylkarbamoylaminoskupina, (32') N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoylaminoskupina, (33') C_{1-3} alkylen-

dioxyskupina, (34') $-B(OH)_2$, (35') hydroxyl, (36') epoxyskupina, (37') nitroskupina, (38') kyanoskupina, (39') merkaptoskupina, (40') sulfoskupina, (41') sulfinoskupina, (42') fosfonoskupina, (43') sulfamoyl, (44') C_{1-6} alkylsulfamoyl, (45') di- C_{1-6} alkylsulfamoyl, (46') C_{1-6} alkylthioskupina, (47') fenylthioskupina, (48') C_{1-6} alkylsulfynyl, (49') fenylsulfynyl, (50') C_{1-6} alkylsulfonyl a (51') fenylsulfonyl, a ostatní substituenty jsou jako shora.

Šestou výhodnou skupinu tvoří deriváty podle vynálezu, obecného vzorce I, v němž R^{12} je i) C_{1-6} alkyl, ii) C_{6-14} aryl, iii) C_{6-14} aryl- C_{1-6} alkyl nebo iv) C_{3-10} cykloalkyl nebo C_{3-10} bicykloalkyl, přičemž substituenty ii) až iv) jsou popřípadě substituované 1 až 6 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující

a) C_{6-14} aryl, který je popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující hydroxyl, aminoskupinu, mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu, C_{1-6} alkoxyl a halogen,

b) mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu,

c) C_{1-4} acylaminoskupinu,

d) hydroxyl,

e) karboxyl,

f) nitroskupinu,

g) C_{1-6} alkoxyl,

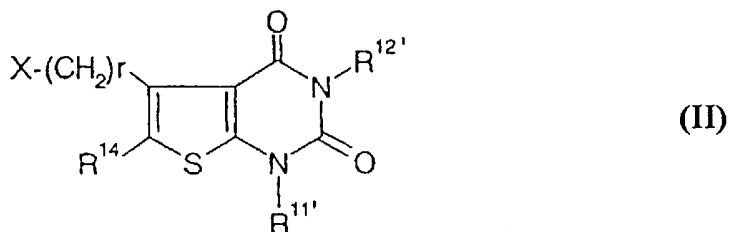
h) C_{1-6} alkylkarbonyloxyl,

i) halogen a

j) skupinu obecného vzorce $-NR^{22}R^{23}$, v němž R^{22} je (1) vodík, (2) C_{1-6} alkyl, (3) C_{3-6} cykloalkyl, (4) C_{6-14} aryl, (5) 5členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 2- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxoimidazinyl, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, (7) 5 až 8členná cyklická skupina nebo její kondenzovaný kruh, vybrané ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinolyl, cinnolyl, ftalazinyl, chinazolyl, chinoxalyl, indolizyl, chinolizyl, 1,8-naftylizyl, purinyl, pteridinyl, dibenzofuranyl, karbazolyl, akrydinyl, fenanthridinyl, chromanyl, benzoxazinyl, fenazinyl, fenothiazinyl a fenoxazinyl, nebo (8) skupina vzorce $-SO_p-$, v němž p je 1 nebo 2, a R^{23} je vodík nebo C_{1-6} alkyl, přičemž skupina obecného vzorce $-R^{22}R^{23}$ je popřípadě substituovaná 1 až 6 substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího (1') C_{1-6} alkyl, (2') C_{2-6} alkenyl, (3') C_{2-6} alkinyl, (4') C_{3-6} cykloalkyl, (5') C_{5-7} cykloalkenyl, (6') C_{7-11} aralkyl, (7') C_{6-14} aryl, (8') C_{1-6} alkoxyl, (9') C_{6-14} aryloxyl, (10') C_{1-6} alkanoyl, (11') C_{6-14} arylkarbonyl, (12') C_{1-6} alkanoyloxyl, (13') C_{6-14} arylkarbonyloxyl, (14') karboxyl, (15') C_{1-6} alkoxykarbonyl, (16') karbamoyl, (17') N-mono- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (18') N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (19') cyklický

- aminokarbonyl vybraný ze skupiny zahrnující 1-aziridinylkarbonyl, 1-azetidinykarbonyl, 1-pyrrolidinylkarbonyl, 1-piperidinylkarbonyl, N-methylpiperazinylkarbonyl a morfolino-karbonyl, (20') halogen, (21') mono- až trihalogen-C₁₋₄alkyl, (22') oxoskupina, (23') amidino-skupina, (24') iminoskupina, (25') aminoskupina, (26') mono- nebo di-C₁₋₄alkylaminoskupina, (27') 3 až 6členná cyklická aminoskupina obsahující kromě atomu uhlíku a jednoho atomu dusíku 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, (28') C₁₋₆alkanoyl-aminoskupina, (29') benzamidoskupina, (30') karbamoylaminoskupina, (31') N-C₁₋₄alkyl-karbamoylaminoskupina, (32') N,N-di-C₁₋₄alkylkarbamoylaminoskupina, (33') C₁₋₃alkylen-dioxykupina, (34') -B(OH)₂, (35') hydroxyl, (36') epoxyskupina, (37') nitroskupina, (38') kyanoskupina, (39') merkaptoskupina, (40') sulfoskupina, (41') sulfinoskupina, (42') fosfonoskupina, (43') sulfamoyl, (44') C₁₋₆alkylsulfamoyl, (45') di-C₁₋₆alkylsulfamoyl, (46') C₁₋₆alkylthioskupina, (47') fenylthioskupina, (48') C₁₋₆alkylsulfinyl, (49') fenylsulfinyl, (50') C₁₋₆alkylsulfonyl a (51') fenylsulfonyl, a ostatní substituenty jsou jako shora.
- Výhodným derivátem podle vynálezu je konkrétně 5-benzylaminomethyl-1-(2-chlor-6-fluor-benzyl)-2,4(1H,3H)-dioxo-6-(4-methoxyfenyl)-3-fenylthieno[2,3-d]pyrimidin nebo jeho sůl.

Předmětem tohoto vynálezu je též způsob výroby derivátů podle šesté výhodné skupiny, při němž se thiofenový derivát obecného vzorce II



20

v němž

- R^{11'} je skupina obecného vzorce Q-(CH₂)_p-, v němž Q je jako v nároku 1 a p je 1 nebo 2,
- R^{12'} je i) C₁₋₆alkyl, ii) C₆₋₁₄aryl, iii) C₆₋₁₄aryl-C₁₋₆alkyl nebo iv) C₃₋₁₀cykloalkyl nebo C₃₋₁₀bi-cykloalkyl, přičemž všechny substituenty i) až iv) jsou popřípadě substituované 1 až 6 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující
- a) C₆₋₁₄aryl, popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující hydroxyl, aminoskupinu, mono- nebo di-C₁₋₆alkylaminoskupinu, C₁₋₆alkoxyl a halogen,
- b) mono- nebo di-C₁₋₆alkylaminoskupinu,
- c) C₁₋₄acylaminoskupinu,
- d) hydroxyl,
- e) karboxyl,
- f) nitroskupinu,
- g) C₁₋₆alkoxyl,
- h) C₁₋₆alkylkarbonyloxyl,
- i) halogen a

j) skupinu obecného vzorce $-NR^{22}R^{23}$, v němž R^{22} je (1) vodík, (2) C_{1-6} alkyl, (3) C_{3-6} cykloalkyl, (4) C_{6-14} aryl, (5) 5členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H- nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 4- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxoimidazinyl, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, (7) 5 až 8členná cyklická skupina nebo její kondenzovaný kruh, vybrané ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinoliny, cinnoliny, ftalazinyl, chinazolinyl, chinoxaliny, indoliziny, chinoliziny, 1,8-naftyliziny, puriny, pteridiny, dibenzofurany, karbazoly, akrydiny, fenthridiny, chromany, benzoxaziny, fenaziny, fenothiaziny a fenoxaziny, nebo (8) skupina $-SO_p-$, v níž p je 1 nebo 2, a R^{23} je vodík nebo C_{1-6} alkyl, přičemž skupina obecného vzorce $-NR^{22}R^{23}$ je popřípadě substituována 1 až 6 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující (1') C_{1-6} alkyl, (2') C_{2-6} alkenyl, (3') C_{2-6} alkinyl, (4') C_{3-6} cykloalkyl, (5') C_{5-7} cykloalkenyl, (6') C_{7-11} aralkyl, (7') C_{6-14} aryl, (8') C_{1-6} alkoxy, (9') C_{6-14} aryloxy, (10') C_{1-6} alkanoyl, (11') C_{6-14} arylkarbonyl, (12') C_{1-8} alkanoyloxy, (13') C_{6-14} arylkarbonyloxy, (14') karboxyl, (15') C_{1-6} alkoxykarbonyl, (16') karbamoyl, (17') N-mono- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (18') N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (19') cyklický aminokarbonyl vybraný ze skupiny zahrnující 1-aziridinylkarbonyl, 1-azetidinykarbonyl, 1-pyrrolidinylkarbonyl, 1-piperidinylkarbonyl, N-methylpiperazinylkarbonyl a morfolinokarbonyl, (20') halogen, (21') mono- až trihalogen- C_{1-4} alkyl, (22') oxoskupina, (23') amidinoskupina, (24') iminoskupina, (25') aminoskupina, (26') mono- nebo di- C_{1-4} alkylaminoskupina, (27') 3 až 6členná cyklická aminoskupina obsahující kromě atomu uhlíku a jednoho atomu dusíku 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, (28') C_{1-6} alkanoylaminoskupina, (29') benzamidinoskupina, (30') karbamoylaminoskupina, (31') N- C_{1-4} alkylkarbamoylaminoskupina, (32') N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoylaminoskupina, (33') C_{1-3} alkylendioxyskupina, (34') $-B(OH)_2$, (35') hydroxyl, (36') epoxyskupina, (37') nitroskupina, (38') kyanoskupina, (39') merkaptoskupina, (40') sulfoskupina, (41') sulfinoskupina, (42') fosfonoskupina, (43') sulfamoyl, (44') C_{1-6} alkylsulfamoyl, (45') di- C_{1-6} alkylsulfamoyl, (46') C_{1-6} alkylthioskupina, (47') fenylthioskupina, (48') C_{1-6} alkylsulfinyl, (49') fenylsulfinyl, (50') C_{1-6} alkylsulfonyl a (51') fenylsulfonyl,

R^{14} a r jsou jako shora a

X je odštěpitelná skupina,

nebo jeho sůl, uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce $R^{13}H$, v němž R^{13} je jako shora, nebo s její solí.

Dalším předmětem tohoto vynálezu je farmaceutický prostředek antagonistující hormon uvolňující gonadotropin, který jako účinnou látku obsahuje v účinném množství alespoň jeden derivát podle vynálezu, nebo jeho sůl, ve spojení s nosičem, excipientem nebo ředidlem.

V jednom provedení je farmaceutický prostředek určen pro prevenci nebo léčení nemocí závislých na pohlavních hormonech. Jako účinnou látku obsahuje v účinném množství alespoň jeden derivát podle vynálezu, nebo jeho sůl, ve spojení s nosičem, excipientem nebo ředidlem.

V druhém provedení je farmaceutický prostředek zamýšlen pro prevenci nebo léčení na pohlavních hormonech závislé rakoviny, benigní hypertrofie prostaty nebo myomu dělohy. Jako

účinnou látku obsahuje v účinném množství alespoň jeden derivát podle tohoto vynálezu, nebo jeho sůl, ve spojení s nosičem, excipientem nebo ředidlem.

5 Třetí provedení představuje farmaceutický prostředek pro prevenci nebo léčení na pohlavních hormonech závislé rakoviny, vybrané ze skupiny zahrnující rakovinu prostaty, rakovinu dělohy, rakovinu prsu a adenom sliznice. Jako účinnou látku obsahuje v účinném množství alespoň jeden derivát podle tohoto vynálezu, nebo jeho sůl, ve spojení s nosičem, excipientem nebo ředidlem.

10 Čtvrtým provedením je farmaceutický prostředek pro prevenci nebo léčení na pohlavních hormonech závislých nemocí, vybraných ze skupiny zahrnující prostatauxi, endometriosis, myom dělohy a předčasnou pubertu. Jako účinnou látku obsahuje v účinném množství alespoň jeden derivát podle tohoto, nebo jeho sůl, ve spojení s nosičem, excipientem nebo ředidlem.

15 V pátém provedení je farmaceutický prostředek vhodný pro kontrolu těhotenství. Jako účinnou látku obsahuje v účinném množství alespoň jeden derivát podle tohoto vynálezu, nebo jeho sůl, ve spojení s nosičem, excipientem nebo ředidlem.

20 Další provedení farmaceutického prostředku je určeno pro kontrolu menstruačního cyklu. Jako účinnou látku obsahuje v účinném množství alespoň jeden derivát podle tohoto vynálezu, nebo jeho sůl, ve spojení s nosičem, excipientem nebo ředidlem.

25 Posledním provedením je farmaceutický prostředek pro antikoncepci. Jako účinnou látku obsahuje v účinném množství alespoň jeden derivát podle tohoto vynálezu, nebo jeho sůl, ve spojení s nosičem, excipientem nebo ředidlem.

Předmětem tohoto vynálezu je také použití derivátů podle vynálezu, nebo jejich solí, pro výrobu farmaceutického prostředku antagonizujícího hormon uvolňující gonadotropin u savců trpících poruchami tvorby hormonu uvolňujícího gonadotropin.

30 Jedno použití derivátů podle tohoto vynálezu, nebo jejich solí, je určeno pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení nemocí závislých na pohlavních hormonech.

35 Jiné použití derivátů podle tohoto vynálezu, nebo jejich solí, je zamýšleno pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení na pohlavních hormonech závislé rakoviny, benigní hypertrofie prostaty nebo myomu dělohy.

40 Další použití derivátů podle tohoto vynálezu, nebo jejich solí, je určeno pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení na pohlavních hormonech závislé rakoviny, vybrané ze skupiny zahrnující rakovinu prostaty, rakovinu dělohy, rakovinu prsu a adenom sliznice.

Ještě jiné použití derivátů podle tohoto vynálezu, nebo jejich solí, je zamýšleno pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení na pohlavních hormonech závislých nemocí, vybraných ze skupiny zahrnující prostatauxi, endometriosis, myom dělohy a předčasnou pubertu.

45 Další použití derivátů podle vynálezu, nebo jejich solí, je vhodné pro výrobu farmaceutického prostředku, antagonizujícího hormon uvolňující gonadotropin, pro kontrolu těhotenství u savců.

50 Další použití derivátů podle vynálezu, nebo jejich solí, je určeno pro výrobu farmaceutického prostředku, antagonizujícího hormon uvolňující gonadotropin, pro kontrolu menstruačního cyklu u savců.

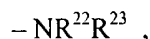
55 A poslední možnost použití derivátů podle tohoto vynálezu, nebo jejich solí, je určeno pro výrobu farmaceutického prostředku, antagonizujícího hormon uvolňující gonadotropin, pro antikoncepci u savců.

Mezi příklady skupin R^1 , R^2 , R^5 a R^7 vázaných na atom uhlíku patří, každá z nich popřípadě substituovaná, alkylová skupina (např. alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, terc.butylová, pentylová a hexylová), cykloalkylová skupina (např. cykloalkylová se 3 až 6 atomy uhlíku, jako je cyklopropylová, 5 cyklopentylová a cyklohexylová), alkoxyalkylová skupina (např. alkoxy(s 1 až 3 atomy uhlíku)-alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)ová, jako je methoxymethylová, ethoxymethylová, ethoxybutylová a propoxyhexylová), hydroxyalkylová skupina (např. s alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je hydroxymethylová, hydroxyethylová, hydroxybutylová a hydroxypropylová), alkenylová skupina (např. alkenylová se 2 až 6 atomy uhlíku, jako je vinylová, butadienylová a hexatrienylová), formylová, karboxylová, alkoxykarbonylová (např. alkoxykarbonylová s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová a terc.butoxykarbonylová), kyanová, amidová, mono- a di-alkylkarbamoylová (např. mono- a di-alkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)karbamoylová, jako je methylkarbamoylová, ethylkarbamoylová, hexylkarbamoylová, dimethylkarbamoylová a methylethylkarbamoylová), amidinová, arylová (např. arylová se 6 až 15 14 atomy uhlíku, jako je fenylová, naftylová a antracenylová), aralkylová (např. aralkylová se 7 až 20 atomy uhlíku, jako je benzylová, benzhydrylová a tritylová) a heterocyklické skupiny s vazbou na atom uhlíku (např. 5-členné cyklické skupiny obsahující, kromě atomu uhlíku, 1 až 4 heteroatomy, které jsou vybrány ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, síry a dusíku, jako je 2- nebo 3-thienylová, 2- nebo 3-furylová, 2- nebo 3-pyrrolylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová, 20 2-, 4- nebo 5-oxazolylová, 2-, 4- nebo 5-thiazolylová, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylová, 2-, 4- nebo 5-imidazolylová, 3-, 4- nebo 5-isoxazolylová, 3-, 4- nebo 5-isothiazolylová, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolylová, 1,3,4-oxadiazolylová, 3- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolylová, 1,3,4-thiadiazolylová, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolylová, 1,2,5-thiadiazolylová, 1,2,3-triazolylová, 1,2,4-triazolylová a 1H- nebo 2H-tetrazolylová, 6-členné cyklické skupiny obsahující kromě atomu uhlíku 1 až 4 heteroatomy, které jsou vybrány ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, síry a dusíku, jako je N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridylová, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinylová, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinylová, 2- nebo 3-thiomorfolinylová, 2- nebo 3-morfolinylová, oxoimidazinylová, dioxotriazinylová, pyrrolidinylová, piperidinylová, pyranolylová, thio-21 pyranolylová, 1,4-oxadinylová, 1,4-thiazinylová, 1,3-thiazinylová, 2- nebo 3-piperazinylová, triazinylová, oxotriazinylová, 3- nebo 4-pyridazinylová, pyrazinylová a N-oxido-3- nebo 4-pyrazinylová skupina, a 5- až 8-členné cyklické skupiny nebo kondenzovaný kruh obsahující vedle atomu uhlíku 1 až 4 heteroatomy, např. atom kyslíku, síry nebo dusíku, například bicyklické nebo tricyklické kondenzované cyklické skupiny obsahující kromě atomu uhlíku 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, síry a dusíku, jako je 35 benzofurylová, benzothiazolylová, benzoxazolylová, tetrazolo[1,5-b]pyridazinylová, triazolo[4,5-b]pyridazinylová, benzoimidazolylová, chinolylová, isochinolylová, cinnolinylová, ftalazinylová, chinazolinylová, chinoxalinylová, indolizinylová, chinolizinylová, 1,8-naftylizinylová, purinylová, pteridinylová, dibenzofuranylová, karbazolylová, akridinylová, fenanthridinylová, chromanylová, benzoxazinylová, fenazinylová, fenothiazinylová a fenoxazinylová 40 skupina).

Mezi příklady substituentů, které mohou nést shora uvedené skupiny navázané na atom uhlíku, patří arylová skupina se 6 až 14 atomy uhlíku (např. fenylová a naftylová), popřípadě 45 substituované 1 až 4 substituenty vybranými například ze skupiny sestávající ze a) hydroxylové, b) aminové, c) mono- nebo di-alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové (např. methylaminové, ethylaminové, propylaminové, dimethylaminové a diethylaminové) a d) alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methoxy, ethoxy, propoxy a hexyloxy skupiny) a e) atomu halogenu (fluoru, chloru, bromu, jodu), mono- nebo dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminová skupina (např. methylaminová, ethylaminová, propylaminová, dimethylaminová a diethylaminová), acyl-50 aminová s 1 až 4 atomy uhlíku (např. formylaminová a acetylaminová), hydroxylová skupina, karboxylová skupina, nitroskupina, alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy a butoxy skupina) a alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonyloxy skupina (např. acetoxys a ethylkarbonyloxy), atom halogenu (např. fluoru, chloru, bromu a jodu) a níže popsané popřípadě substituované skupiny navázané na atom dusíku. Počet substituentů se pohybuje od 55 1 do 6, s výhodou od 1 do 3.

Mezi příklady skupin R^1 , R^2 , R^7 , R^9 a R^{17} navázaných na atom dusíku patří skupiny, každá z nich popřípadě substituovaná, obecného vzorce

5



v němž R^{22} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heterocyklickou skupinu a skupinu $-SO_p-$ (kde p znamená číslo 1 až 2) a R^{14} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu nebo heterocyklické skupiny navázané na atom dusíku (např. 1H-1-pyrrolylovou, 1-imidazolylovou, pyrazolylovou, indolylovou, 1H-1-indazolylovou, 7-purinylovou, 1-pyrrolidinylovou, 1-pyrrolinylovou, 1-imidazolidinylovou, pyrazolidinylovou, piperazinylovou, pyrazolidinylovou, 4-morfolinylovou a 4-thiomorfolinylovou skupinu). Uvedené alkylové, cykloalkylové, arylové a heterocyklické skupiny znamenají jak shora uvedeno.

15

Mezi příklady substituentů, které mohou nést skupiny navázané na atom dusíku, patří alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.butylová a terc.butylová), alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku (např. vinylová, 1-methylvinylová, 1-propenylová a allylová), alkinylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku (např. ethinylová, 1-propinylová a propargylová), cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku (např. cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová a cyklohexylová), cykloalkenylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku (např. cyklopentenyllová a cyklohexenyllová), aralkylová skupina se 7 až 11 atomy uhlíku (např. benzylová, α -methylbenzylová a fenetylová), arylová skupina se 6 až 14 atomy uhlíku (např. fenylová a naftylová), alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sek. butoxy a terc.butoxykupina), aryloxykupina se 6 až 14 atomy uhlíku (např. fenoxi), alkanoylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. formylová, acetylová, propionylová, butyrylová a isobutyrylová), aryl(se 6 až 14 atomy uhlíku)karbonylová skupina (např. benzoylová), alkanoyloxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. formyloxy, acetyloxy, propionyloxy a isobutyryloxy), aryl(se 6 až 14 atomy uhlíku)karbonyloxykupina (např. benzoyloxy), karboxylová skupina, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylová skupina (např. methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, propoxykarbonylová, isopropoxykarbonylová, butoxykarbonylová, isobutoxykarbonylová a terc.butoxykarbonylová), karbamoylová skupina, N-mono-alkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)karbamoylová skupina (např. N-methylkarbamoylová, N-ethylkarbamoylová, N-propylkarbamoylová, N-isopropylkarbamoylová a N-butylkarbamoylová), N,N-dialkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)karbamoylová skupina (např. N-isopropylkarbamoylová a N-butylkarbamoylová), N,N-dialkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)karbamoylová (např. N,N-dimethylkarbamoylová, N,N-diethylkarbamoylová, N,N-dipropylkarbamoylová a N,N-dibutylkarbamoylová), cyklická aminokarbonylová (např. 1-aziridinykarbonylová, 1-azetidinykarbonylová, 1-pyrrolidinykarbonylová, 1-piperidinykarbonylová, N-methylpiperazinykarbonylová a morfolinokarbonylová), atom halogenu (fluoru, chloru, bromu a jodu), mono- nebo trihalogenalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (např. chlormethylová, dichlormethylová, trifluormethylová a trifluorethylová), oxoskupina, amidinová skupina, iminová skupina, aminová skupina, mono- nebo di-alkylaminová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methylaminová, ethylaminová, propylaminová, isopropylaminová, butylaminová, dimethylaminová, diethylaminová, dipropylaminová, diisopropylaminová a dibutylaminová), 3- až 6-členná cyklická aminová skupina obsahující vedle atomu uhlíku a jednoho atomu dusíku 1 až 3 heteroatomy, které jsou vybrány ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, síry a dusíku (např. aziridinylová, azetidinylová, pyrrolidinylová, pyrrolinylová, pyrrolylová, imidazolylová, pyrazolylová, imidazolidinylová, piperidinová, morfolinová, dihydropyridylová, N-methylpiperazinylová a N-ethylpiperazinylová), alkanoylaminová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. formamidová, acetamidová, trifluoracetamidová, propionylamidová, butyrylamidová a isobutyrylamidová), benzamidová skupina, karbamoylaminová skupina, N-alkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)karbamoylaminová skupina (např. N-methylkarbamoylaminová, N-ethylkarbamoylaminová, N-propylkarbamoylaminová, N-isopropylkarbamoylaminová a N-butylkarbamoylaminová), N,N-dialkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)karbamoylaminová skupina

55

(např. N,N-methylkarbamoylaminová, N,N-diethylkarbamoylaminová, N,N-dipropylkarbamoylaminová a N,N-dibutylkarbamoylaminová), alkylendioxy skupina s 1 až 3 atomy uhlíku (např. methyendioxy a ethyendioxy), skupina $-B(OH)_2$, hydroxylová skupina, epoxyskupina ($-O-$), nitroskupina, kyanová skupina, merkaptoskupina, sulfoskupina, sulfinová skupina, fosfonová skupina, dihydroxyborylová skupina, sulfamoylová skupina, alkylsulfamoylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. N-methylsulfamoylová, N-ethylsulfamoylová, N-propylsulfamoylová, N-isopropylsulfamoylová a N-butylsulfamoylová), dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfamoylová skupina (např. N,N-dimethylsulfamoylová, N,N-diethylsulfamoylová, N,N-dipropylsulfamoylová a N,N-dibutylsulfamoylová), alkylthioskupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, sek.butylthio a terc.butylthio), fenylthioskupina, alkylsulfinová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylsulfinylová, ethylsulfinylová, propylsulfinylová a butylsulfinylová), fenylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylsulfonylová, ethylsulfonylová, propylsulfonylová a butylsulfonylová) a fenylsulfonylová skupina. Počet substituentů je v rozmezí od 1 do 6, s výhodou od 1 do 3.

Mezi příklady skupin R^1 , R^2 a R^7 navázaných na atom kyslíku patří hydroxylová skupina, každá popřípadě substituovaná, alkoxylová, cykloalkoxylová, aryloxy, aralkyloxy a heterocyklická hydroxylová skupina. Alkylová, cykloalkylová, arylová, aralkylová a heterocyklická skupina v uvedené alkoxy, cykloalkoxy, aryloxy, aralkyloxy a heterocyklické hydroxylové skupině znamenají jak shora uvedeno.

Substituenty, které může nést atom kyslíku, znamenají jak shora uvedeno pro skupiny navázané na atom dusíku.

Mezi příklady skupin R^1 , R^2 , R^7 a R^{12} navázaných na atom síry patří merkaptoskupina, alkylthioskupina, cykloalkylthioskupina, arylthioskupina, aralkylthioskupina a heterocyklická thioskupina. Alkylová, cykloalkylová, arylová, aralkylová a heterocyklická skupina v uvedené alkylthioskupině, cykloalkylthioskupině, arylthioskupině, aralkylthioskupině a heterocyklické thioskupině znamenají jak shora uvedeno.

Substituenty, které může nést atom síry, znamenají substituenty shora uvedené pro případně substituované skupiny navázané na atom dusíku.

Mezi příklady homocyklických skupin v popřípadě substituovaných homocyklických skupinách R^3 patří 3- až 7-členné cyklické uhlovodíkové skupiny sestávající pouze z atomů uhlíku, například cykloalkanová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku (např. cyklopropanová, cyklobutanová, cyklopentanová, cyklohexanová a cykloheptanová) a cykloalkenové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku (např. cyklopropenová, cyklobutenová, cyklopentenová, cyklohexenová a cykloheptenová).

Mezi příklady substituentů uvedených homocyklických skupin patří alkylová skupina s 1 až 15 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.butylová, terc.butylová, pentylová, hexylová, heptylová, oktylová, nonylová, decylová, undecylová, dodecylová, tridecylová, tetradecylová a pentadecylová), cykloalkylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku (např. cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová a cyklohexylová), alkenylová skupina se 2 až 10 atomy uhlíku (např. vinylová, allylová, 2-methylallylová, 2-butenylová, 3-butenylová a 3-oktenylová), alkinylová skupina se 2 až 10 atomy uhlíku (např. ethinylová, 2-propinylová a 3-hexinylová), cykloalkylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku (např. cyklopropenylová, cyklopentenylová a cyklohexenylová), arylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku (např. fenyllová a naftyllová), aralkylová skupina s 1 až 19 atomy uhlíku (např. benzylová, fenylethylová a tritylová), nitroskupina, hydroxylová skupina, merkaptoskupina, oxoskupina, thioxoskupina, kyanová skupina, karbamoylová skupina, karboxylová skupina, alkoxy(s 1 až 5 atomy uhlíku)karbonylová skupina (např. methoxykarbonylová a ethoxykarbonylová), sulfoskupina, atom halogenu (např. fluor, chlor, brom a jod), alkoxy skupina s 1 až

6 atomy uhlíku (např. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sek.butoxy a terc.butoxy), aryloxy skupina se 6 až 10 atomy uhlíku (např. fenoxý), alkylthioskupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, sek.butylthio a terc.butylthio), arylthioskupina se 6 až 10 atomy uhlíku (např. fenylthio), alkylsulfinylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylsulfinylová a ethylsulfinylová), arylsulfinylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku (např. fenylsulfinylová), alkylsulfonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylsulfonylová a ethylsulfonylová), arylsulfonylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku (např. fenylsulfonylová), aminová skupina, acylaminová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. acetylaminová a propylaminová), mono- nebo di-alkylaminová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methylaminová, ethylaminová, propylaminová, isopropylaminová, butylaminová, dimethylaminová a diethylaminová), cykloalkylaminová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku (např. cyklopropylaminová, cyklobutylaminová, cyklopentylaminová a cyklohexylaminová), arylaminová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku (např. anilinová), aralkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. formylová, acetylová a hexanoylová), aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbonylová (např. benzoylová) a 5- až 6-členná heterocyklická skupina, která kromě atomu uhlíku obsahuje 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, síry a dusíku (např. 2- nebo 3-thienylová, 2- nebo 3-furylová, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylová, 2-, 4- nebo 5-thiazolylová, 3-, 4- nebo 5-isothiazolylová, 2-, 4- nebo 5-oxazolylová, 3-, 4- nebo 5-isoxazolylová, 2-, 4- nebo 5-imidazolylová, 1,2,3- nebo 1,2,4-triazolylová, 1H- nebo 2H-tetrazolylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová, 2-, 4- nebo 5-pyrimidylová, 3- nebo 4-pyridazinylová, chinolylová, isochinolylová a indolylová). Počet substituentů se pohybuje v rozmezí od 1 do 6, s výhodou od 1 do 3.

Mezi příklady shora uvedených popřípadě substituovaných heterocyklických skupin R^3 patří 5- až 8-členné cyklické skupiny nebo jejich kondenzované kruhy, které vedle atomu uhlíku obsahují 1 až 4 heteroatomy, jako je atom kyslíku, síru a dusíku, například 5-členné cyklické skupiny, které vedle atomu uhlíku obsahují 1 až 4-heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, síry a dusíku, například 2- nebo 3-thienylová, 2- nebo 3-furylová, 2- nebo 3-pyrrolylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová, 2-, 4- nebo 5-oxazolylová, 2-, 4- nebo 5-thiazolylová, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylová, 2-, 4- nebo 5-imidazolylová, 3-, 4- nebo 5-isoxazolylová, 3-, 4- nebo 5-isothiazolylová, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl)ová, 1,3,4-oxadiazolylová, 3- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl)ová, 1,3,4-thiadiazolylová, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl)ová, 1,2,5-thiadiazolylová, 1,2,3-triazolylová, 1,2,4-triazolylová a 1H- nebo 2H-tetrazolylová, 6-členné cyklické skupiny obsahující kromě atomu uhlíku 1 až 4 heteroatomy, které jsou vybrány ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, síry a dusíku, jako je N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridylová, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinylová, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinylová, thiomorfolinylová, morfolinylová, oxoimidazinylová, dioxotriazinylová, pyrrolidinylová, piperazinylová, pyranolylová, thiopyranolylová, 1,4-oxadinylová, 1,4-thiazinylová, 1,3-thiazinylová, piperazinylová, triazinylová, oxotriazinylová, 3- nebo 4-pyridazinylová, pyrazinylová a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinylová skupina, bicyklická nebo tricyklická kondenzovaná cyklická skupina obsahující vedle atomu uhlíku 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, síry nebo dusíku, například benzofurylová, benzothiazolylová, benzoxazolylová, tetrazolo[1,4-b]pyridazinylová, triazolo[4,5-b]pyridazinylová, benzoimidazolylová, chinolylová, isochinolylová, cinnolinylová, ftaladinylová, chinazolinylová, chinoxalinylová, indolidinylová, chinolidinylová, 1,8-naftylidinylová, purinylová, pteridinylová, dibenzofuranylová, karbazolylová, akridinylová, fenanthridinylová, chromanylová, benzoxadinylová, fenazinylová, fenothiazinylová a fenoxazinylová skupina.

Mezi příklady substituentů, které mohou mít uvedené heterocyklické skupiny, patří alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methyllová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.butylová a terc.butylová), alkenylová se 2 až 6 atomy uhlíku (např. vinylová, 1-methylvinylová, 1-propenylová a allylová), alkinylová se 2 až 6 atomy uhlíku (např. ethinylová, 1-propinylová a propargylová), cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku (např. cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová a cyklohexylová), cykloalkenylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku (např. cyklopentenylová a cyklohexenylová), aralkylová skupina se 7 až

- 11 atomy uhlíku (např. benzylová, α -methylbenzylová a fenethylová), arylová skupina se 6 až 14 atomy uhlíku (např. fenylová a naftylová), alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sek. butoxy a terc. butoxy), aryloxy skupina se 6 až 14 atomy uhlíku (např. fenoxi), alkanoylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. formylová, acetylová, propionylová, butyrylová a isobutyrylová), aryl(se 6 až 14 atomy uhlíku)karbonylová skupina (např. benzoylová), alkanoyloxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. formyloxy, acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy a isobutyryloxy), aryl(se 6 až 14 atomy uhlíku)karbonyloxyskupina (např. benzoyloxy), karboxylová skupina, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylová skupina (např. methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, propoxykarbonylová, isopropoxykarbonylová, butoxykarbonylová, isobutoxykarbonylová a terc. butoxykarbonylová), karbamoylová skupina, N-mono-alkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)karbamoylová skupina, N-mono-alkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)karbamoylová skupina (např. N-methylkarbamoylová, N-ethylkarbamoylová, N-propylkarbamoylová, N-isopropylkarbamoylová a N-butylkarbamoylová), N,N-dialkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)karbamoylová skupina (např. N,N-dimethylkarbamoylová, N,N-diethylkarbamoylová, N,N-dipropylkarbamoylová a N,N-dibutylkarbamoylová), cyklická aminokarbonylová (např. 1-aziridinykarbonylová, 1-azetidinykarbonylová, 1-pyrrolidinykarbonylová, 1-piperidinykarbonylová, N-methylpiperazinykarbonylová a morfolinokarbonylová), atom halogenu (fluoru, chloru, bromu a jodu), mono-, di- nebo trihalogenalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (např. chlormethylová, dichlormethylová, trifluormethylová a trifluorethylová), oxoskupina, amidinová skupina, iminová skupina, aminová skupina, mono- nebo di-alkylaminová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (např. chlormethylová, dichlormethylová, trifluormethylová a trifluorethylová), oxoskupina, amidinová skupina, iminová skupina, aminová skupina, mono- nebo di-alkylaminová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methylaminová, ethylaminová, propylaminová, isopropylaminová, butylaminová, dimethylaminová, diethylaminová, dipropylaminová, diisopropylaminová a dibutylaminová), 3- až 6-členná cyklická aminová skupina popřípadě obsahující vedle atomů uhlíku a 1 atomu dusíku 1 až 3 heteroatomy, které jsou vybrány ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, síry a dusíku (např. aziridinylová, azetidinylová, pyrrolidinylová, pyrrolinylová, pyrrolylová, imidazolylová, pyrazolylová, imidazolidinylová, piperidinová, morfolinová, dihydropyridylová, pyridylová, N-methylpiperazinylová a N-ethylpiperazinylová), alkanoylaminová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. formamidová, acetamidová, trifluoracetamidová, propionylamidová, butylamidová a isobutyrylamidová), benzamidová skupina, karbamoylaminová skupina, N-alkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)karbamoylaminová skupina (např. N-methylkarbamoylaminová, N-ethylkarbamoylaminová, N-propylkarbamoylaminová, N-isopropylkarbamoylaminová a N-butylkarbamoylaminová), N,N-dialkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)karbamoylaminová skupina (např. N,N-dimethylkarbamoylaminová, N,N-diethylkarbamoylaminová, N,N-dipropylkarbamoylaminová a N,N-dibutylkarbamoylaminová), alkylendioxy skupina s 1 až 3 atomy uhlíku (např. methylenedioxy a ethylenedioxy), skupina $-B(OH)_2$, hydroxylová skupina, epoxyskupina ($-O-$), nitro skupina, kyanová skupina, merkaptoskupina, sulfoskupina, sulfinová skupina, fosfonová skupina, dihydroxyborylová skupina, sulfamoylová skupina, alkylsulfamoylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. N-methylsulfamoylová, N-ethylsulfamoylová, N-propylsulfamoylová, N-isopropylsulfamoylová a N-butylsulfamoylová), dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfamoylová skupina (např. N,N-dimethylsulfamoylová, N,N-diethylsulfamoylová, N,N-dipropylsulfamoylová a N,N-dibutylsulfamoylová), alkylthioskupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, sek. butylthio a terc. butylthio), fenylthioskupina, alkylsulfinylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylsulfinylová, ethylsulfinylová, propylsulfinylová a butylsulfinylová), fenylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylsulfonylová, ethylsulfonylová, propylsulfonylová a butylsulfonylová) a fenylsulfonylová skupina. Počet substituentů je v rozmezí od 1 do 6, s výhodou od 1 do 3.

Jako esterovou skupinu v popřípadě esterifikované karboxylové skupině R^4 lze uvést například alkylovou, cykloalkylovou, arylovou a heterocyklickou skupinu, které znamenají jak shora uvedeno.

Mezi příklady amidovaných karboxylových skupin R^4 patří skupiny obecného vzorce $-\text{CONR}^{22}\text{R}^{23}$ (v němž R^{22} a R^{23} znamenají jak shora uvedeno).

5 Jako nižší alkylovou skupinu v nižší alkylové skupině substituované skupinou navázanou na atom síry uváděnou jako R^4 lze uvést například alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.butylová, pentylová, hexylová a podobná skupina. Skupina navázaná na atom síry znamená jak shora uvedeno.

10 Nižší alkylová skupina v nižší alkylové skupině substituované popřípadě substituovaným hydroxylem, R^4 , znamená jak shora uvedeno.

Jako substituent nižší alkylové skupiny s popřípadě substituovaným hydroxylem, shora uvedené jako R^4 , se může použít například alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová a terc.butylová) s popřípadě 1 až 4 substituenty, 15 které jsou vybrány z atomů halogenu (např. chloru, bromu a fluoru), arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku (např. fenylová a naftylová), aralkylové skupiny se 7 až 12 atomy uhlíku (např. benzylová a fenethylová skupina) a nitroskupiny, arylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku (např. fenylová a naftylová) popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z atomu halogenu (např. chlor, brom a fluor), alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová a propylová) 20 a arylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, (např. fenylová a naftylová skupina), aralkylová skupina se 7 až 12 atomy uhlíku (např. benzylová, fenylethylová a naftylmethylová) s popřípadě 1 až 4 substituenty, které jsou vybrány z atomu halogenu (např. chloru, bromu a fluoru), alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová a propylová), arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku (např. fenylová a naftylová skupina), aralkylové skupiny se 7 až 12 atomy 25 uhlíku (např. benzylová a fenethylová skupina) a nitroskupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylová skupina (např. acetylová a propionylová) s popřípadě 1 až 3 substituenty, které jsou vybrány z formylové skupiny, atomu halogenu (např. chloru, bromu a fluoru), alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová a propylová), arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku (např. fenylová a naftylová skupina), aralkylové skupiny se 7 až 12 atomy 30 uhlíku (např. benzylová a fenethylová skupina) a nitroskupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxykarbonylová skupina (např. fenyloxykarbonylová a naftyloxykarbonylová) s popřípadě 1 až 4 substituenty, které jsou vybrány z atomu halogenu (např. chloru, bromu a fluoru), alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová a propylová), arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku (např. fenylová a naftylová skupina), aralkylové skupiny se 7 až 12 atomy 35 uhlíku (např. benzylová a fenylethylová) a nitroskupiny, aryl(s 6 až 10 atomy uhlíku)karbonylová skupina (např. benzoylová a naftylkarbonylová) s popřípadě 1 až 4 substituenty, které jsou vybrány z atomu halogenu (např. chloru, bromu a fluoru), alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová a propylová), arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku (např. fenylová a naftylová skupina), aralkylové skupiny se 7 až 12 atomy uhlíku (např. benzylová a fenethylová skupina) a nitroskupiny, aralkyl(se 7 až 12 atomy uhlíku)karbonylová skupina 40 (např. benzylkarbonylová a fenethylkarbonylová) s popřípadě 1 až 4 substituenty, které jsou vybrány z atomu halogenu (např. chloru, bromu a fluoru), alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová a propylová), arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku (např. fenylová a naftylová skupina), aralkylové skupiny se 7 až 12 atomy uhlíku (např. benzylová a fenethylová skupina) a nitroskupiny, pyranolylová nebo furanolylová skupina, tri(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku)silylová skupina (např. trimethylsilylová a triethylsilylová) s popřípadě 1 až 4 substituenty, které jsou vybrány z atomu halogenu (např. chloru, bromu a fluoru), alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová a propylová), arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku (např. fenylová a naftylová skupina), aralkylové skupiny se 7 až 12 atomy 45 uhlíku (např. benzylová a fenethylová skupina) a nitroskupiny, 50 uhlíku (např. benzylová a fenethylová skupina) a nitroskupiny.

Jako uhlovodíkovou skupinu v karbonylové skupině popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinou R^4 lze uvést například nasycenou nebo nenasycenou uhlovodíkovou skupinu s až 25 atomy uhlíku. Mezi příklady patří alkylová skupina (např. alkylová skupina s 1 až 8 atomy 55 uhlíku, jako je methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, terc. butylová, pentylová

- a hexylová), cykloalkylová skupina (cykloalkylová se 3 až 6 atomy uhlíku, jako je cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová a cyklohexylová), alkoxyalkylová skupina (např. alkoxy(s 1 až 3 atomy uhlíku)alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)ová, jako je methoxymethylová, ethoxymethylová, ethoxybutylová a propoxyhexylová), alkenylová skupina (např. alkenylová se 2 až 6 atomy uhlíku, jako je vinylová, butenylová, butadienylová a hexatrienylová), arylová skupina (např. arylová se 6 až 14 atomy uhlíku, jako je fenylová, naftylová a antracenylová) a aralkylová skupina (např. aralkylová se 7 až 20 atomy uhlíku, jako je benzylová, benzhydrylová a tritylová).
- 10 Popřípadě substituovaná 5 až 7-členná heterocyklická skupina se skupinou schopnou tvořit kruh, karbonylová, thiokarbonylová, popřípadě oxidovaný atom síry nebo skupina na ně převoditelná, R^6 , znamenají jak uvedeno na straně 5, ř. 45, až str. 9, ř. 35, evropské patentové přihlášky 0520423.
- 15 Mezi příklady skupiny tvořících aniont nebo skupin převoditelných na aminovou skupinu, shora uvedených jako R^6 , patří karboxylová skupina, alkoxy(s 1 až 4 atomy uhlíku)karbonylová skupina, kyanová skupina, tetrazolylová skupina, skupina odvozená od kyseliny trifluormethansulfonové, fosforečné a sulfonové. Jako skupina raménka (spaceru) V je uvedena například skupina $-(C=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-(C=O)-NH-$, $-O-CH_2-$, $-S-CH_2-$ a $-CH=CH-$.
- 20 Popřípadě substituovaná aromatická uhlovodíková skupina popřípadě obsahující heteroatomy a popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu uvedená jako kruh Z, znamená jak definováno na straně 5, řádek 38 až 44, evropské patentové přihlášky 0520423.
- 25 Jako arylovou skupinu R^{11} nebo v popřípadě substituované arylové skupině R^{12} a R^{14} lze uvést například monocyklické nebo kondenzované polycyklické aromatické uhlovodíkové skupiny. Mezi výhodné příklady patří arylová skupina se 6 až 14 atomy uhlíku, jako je fenylová, naftylová, anthrylová, fenanthrylová, acenaftylenylová a podobné skupiny. Výhodnější je fenylová, 1-naftylová a 2-naftylová skupina.
- 30 Počet substituentů je jeden nebo více, s výhodou jeden až tři. Mezi příklady substituentů patří alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová, propylová), alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku (např. vinylová, allylová, 2-butenylová), alkinylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku (např. propargylová a 2-butylylová), cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku (např. cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová a cyklohexylová), arylová skupina (např. fenylová a naftylová), 5- až 9-členná aromatická heterocyklická skupina s 1 až 4 heteroatomy vybranými z atomu dusíku, kyslíku a síry (např. furylová, thienylová, pyrrolylová, thiazolylová, imidazolylová, pyrazolylová a pyridylová), 5- až 9-členná nearomatická heterocyklická skupina s 1 až 4 heteroatomy vybranými z atomu dusíku, kyslíku a síry (např. oxiranylová, azetidinylová, oxethanylová, thitanylová, pyrrolidinylová, tetrahydrofurylová, thioranylová, piperidinylová, tetrahydropyranylová, morfolinylová, thiomorfolinylová a piperazinylová), aralkylová skupina se 7 až 10 atomy uhlíku (např. benzylová a fenetylová), aminová skupina, N-monosubstituovaná aminová skupina (např. N-alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminová, jako je methylaminová, ethylaminová a propylaminová), N,N-disubstituovaná aminová [např. N,N-di(alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku)aminová, jako je dimethylaminová a diethylaminová], amidinová, acylová (např. alkyl(s 1 až 8 atomy uhlíku)karbonylová, jako je acetylová, propionylová a butyrylová), aryl(se 6 až 14 atomy uhlíku)karbonylová skupina, jako je benzoylová, aralkyloxy(se 7 až 12 atomy uhlíku)karbonylová, jako je benzyloxykarbonylová), karbamoylová, N-monosubstituovaná karbamoylová skupina [např. N-alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylová skupina, jako je methylkarbamoylová, ethylkarbamoylová a propylkarbamoylová], N,N-disubstituovaná karbamoylová skupina [např. N,N-dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylová skupina, jako je dimethylkarbamoylová a diethylkarbamoylová], sulfamoylová, N-monosubstituovaná sulfamoylová [např. N-(alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku)-sulfamoylová, jako je methylsulfamoylová, ethylsulfamoylová a propylsulfamoylová], N,N-disubstituovaná sulfamoylová [např. N,N-di(alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfamoylová, jako je

- dimethylsulfamoylová a diethylsulfamoylová], karboxylová, alkoxy(s 1 až 3 atomy uhlíku)-karbonylová (např. methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová), hydroxylová skupina, alkoxy-skupina s 1 až 3 atomy uhlíku (např. methoxy, ethoxy a propoxy), která může nést substituent (např. alkylová s 1 až 3 atomy uhlíku, atom halogenu, alkylthioskupina s 1 až 3 atomy uhlíku a hydroxylová skupina), alkenyloxyskupina se 2 až 4 atomy uhlíku (např. vinyloxy a allyloxy), cykloalkyloxyskupina (např. cykloalkyloxyskupina se 3 až 7 atomy uhlíku, jako je cyklopropyl-oxy a cyklobutyloxy), aralkyloxyskupina (např. aralkyloxy se 7 až 10 atomy uhlíku, jako je benzyloxyskupina), aryloxyskupina (např. fenyloxy a naftyloxy), merkaptoskupina, alkylthio-skupina s 1 až 3 atomy uhlíku (např. methylthio, ethylthio a propylthio), aralkylthioskupina (např. aralkylthioskupina se 7 až 10 atomy uhlíku, jako je benzylthio), arylthioskupina (např. fenylylthio a naftylthio), alkylendioxy skupina s 1 až 3 atomy uhlíku (např. methylendioxy, ethylendioxy a propylendioxy), sulfoskupina, kyanová skupina, azidová skupina, nitroskupina, nitrososkupina, atom halogenu (fluor, chlor, brom jod) a podobně.
- 15 Jako aralkylovou skupinu v popřípadě substituované aralkylové skupině R^{12} lze uvést například aryl-alkylovou skupinu. Arylová skupina znamená jak shora uvedeno. Mezi příklady alkylové skupiny patří alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, propylová, butylová, pentylová a hexylová. Substituenty znamenají stejně jako shora uvedeno pro substituenty arylové skupiny R^{12} .
- 20 Jako cykloalkylovou skupinu v popřípadě substituované cykloalkylové skupině R^{11} a R^{12} lze uvést například cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku a bicykloalkylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku. Mezi jejich výhodné příklady patří cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, cyklooktylová, bicyklo[2,2,1]heptylová, bicyklo-[2,2,2]oktylová, bicyklo[3,2,1]oktylová, bicyklo[3,2,1]nonylová, bicyklo[4,2,1]nonylová a bicyklo[4,3,1]decylová skupina. Výhodnější jsou cyklopentylová a cyklohexylová skupina. Substituenty znamenají stejně jako shora uvedeno pro substituenty arylové skupiny R^{12} .
- 30 Jako heterocyklickou skupinu v popřípadě substituované heterocyklické skupině R^{11} lze uvést například 5– až 13–člennou aromatickou heterocyklickou skupinu s 1 až 4 heteroatomy vybranými z atomu kyslíku, síry a dusíku nebo nasycenou či nenasyčenou nearomatickou heterocyklickou skupinu.
- 35 Mezi příklady aromatické heterocyklické skupiny patří monocyklická heterocyklická skupina (např. furylová, thienylová, pyrrolylová, oxazolylová, isoxazolylová, thiazolylová, isothia-zolylová, imidazolylová, pyrazolylová, 1,2,3–oxadiazolylová, 1,2,4–oxadiazolylová, 1,3,4–oxa-diazolylová, furazanylová, 1,2,3–thiadiazolylová, 1,2,4–thiadiazolylová, 1,3,4–thiadiazolylová, 1,2,3–triazolylová, 1,2,4–triazolylová, tetrazolylová, pyridylová, pyridazinylová, pyrimidinylová, pyrazinylová a triazinylová), aromatická heterocyklická skupina s kondenzovaným kruhem (např. benzofuranylová, isobenzofuranylová, benzo[b]thienylová, indorylová, isoindorylová, 1H–indazolylová, benzoimidazolylová, benzoxazolylová, 1,2–benzooxazolylová, benzo-thiazolylová, 1,2–benzooxithiazolylová, 1H–benzotriazolylová, chinolylová, isochinolylová, cinnolinylová, chinazolinylová, chinoxalinylová, ftalazinylová, naftylidinylová, purinylová, pteridinylová, karbazolylová, α –karbolinylová, β –karbolinylová, γ –karbolinylová, akridinylová, fenoxazinylová, fenothiazinylová, fenazinylová, fenoxathiinylová, thianthrenylová, fenanthridinylová, fenanthrolinylová, indolizinylová, pyrrolo[1,2–b]pyridazinylová, pyrazolo-[1,5–a]pyridylová, imidazo[1,2–a]pyridylová, imidazo[1,5–a]pyridylová, imidazo[1,2–b]-pyridazinylová, imidazo[1,2–a]pyridazinylová, 1,2,4–triazolo[4,3–a]pyridylová a 1,2,4–triazolo-[4,3–b]pyridazinylová).
- 50 Mezi příklady nearomatické heterocyklické skupiny patří oxylanylová, azetidinylová, oxethanylová, thiethanylová, pyrrolidinylová, tetrahydrofuranylová, thiolanylová, piperidylová, tetrahydropyranylová, morfolinylová, thiomorfolinylová a piperazinylová skupina.

Heterocyklická skupina může mít jeden nebo více substituentů, s výhodou jeden až tři substituenty. Tyto substituenty znamenají stejné substituenty jako u případně substituované arylové skupiny R^{12} .

- 5 Jako substituenty v případně substituované karboxylové skupině Q lze uvést například alkylovou, cykloalkylovou, arylovou, aralkylovou a heterocyklickou skupinu. Tyto skupiny znamenají jak shora uvedeno.

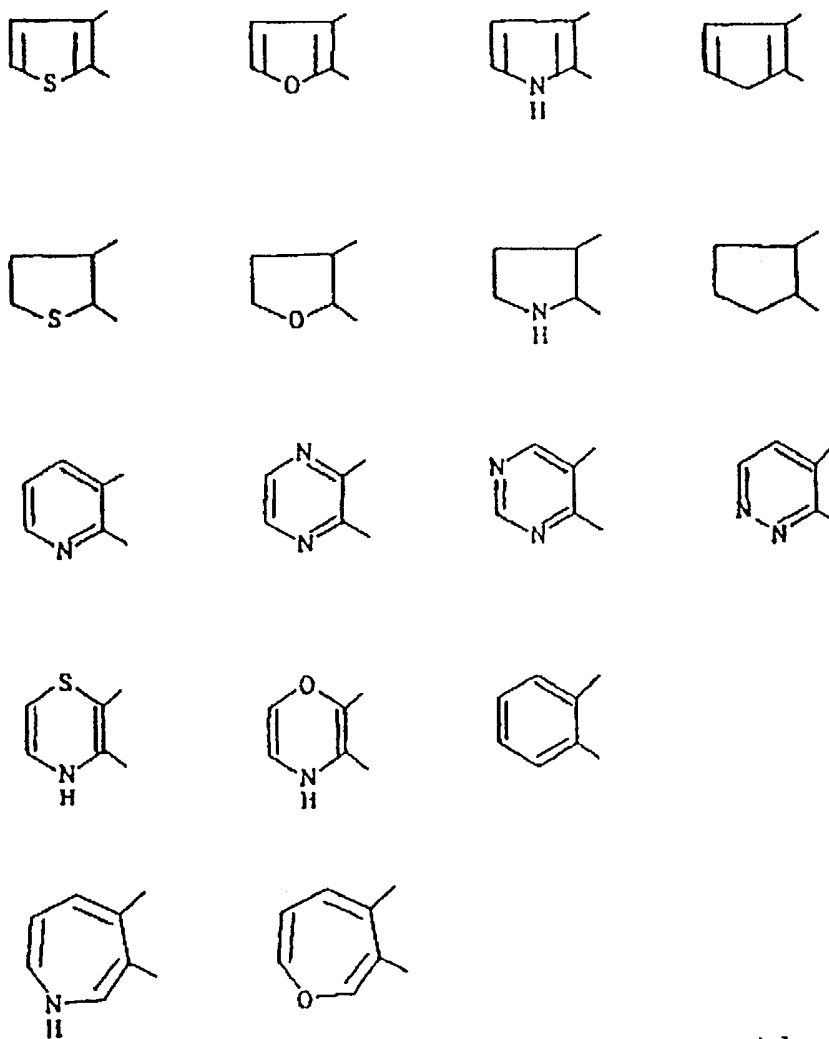
- 10 Jako nižší alkylendioxy skupinu Q lze uvést například alkylendioxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylendioxy, ethylendioxy, propylendioxy a 2,2-dimethylmethylendioxy).

Jako nižší alkylovou skupinu R^{11} lze uvést například alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, terc.butylová, pentylová a hexylová).

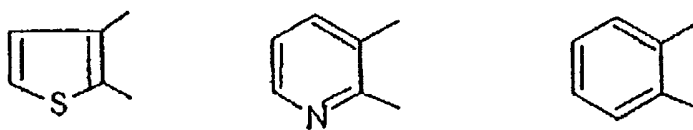
- 15 Jako popřípadě substituovanou aminovou skupinu R^{15} lze uvést například skupinu obecného vzorce $-NR^{22}R^{23}$, v němž R^{22} znamená popřípadě substituovanou arylovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu a R^{23} znamená atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu. Popřípadě substituovaná alkylová, popřípadě substituovaná cykloalkylová, popřípadě substituovaná arylová a popřípadě substituovaná heterocyklická skupina znamenají jak shora uvedeno.
- 20

- Jako skupinu raménka pod symbolem „A“ lze uvést například alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methylenovou a ethylenovou) se 2 až 6 atomy uhlíku (např. vinylenovou a butadienylovou), skupinu obecného vzorce $-(CH_2)_cNR^{24}-$, v němž c znamená číslo 0 až 3, R^{24} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová a butylová), skupinu obecného vzorce $-CO-$, skupinu obecného vzorce $-CONR^{22}-$, v němž R^{22} znamená jak shora uvedeno, skupinu $-O-$, $-S-$, skupinu obecného vzorce $-NR^{22}S(O)_e-$ v němž e znamená číslo od 0 do 2 a R^{22} znamená jak shora uvedeno.
- 25

- 30 Mezi výhodné příklady 5- až 7-členné homo- nebo hetero-cyklické skupiny (kruh W') v popřípadě substituované kondenzované bicyklické sloučenině obsahující 5- až 7-člennou homo- nebo hetero-cyklickou skupinu (kruh W') a 5- až 7-člennou homo- nebo hetero-cyklickou skupinu (kruh Y') patří 5- nebo 6-členná homo- nebo hetero-cyklická skupina, výhodněji 5- nebo 6-členná hetero-cyklická skupina. Mezi konkrétní příklady kruhu W' patří cyklické skupiny těchto vzorců:
- 35



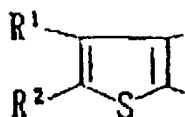
Z těchto cyklických skupin jsou výhodnými skupiny vzorce



Zvláště výhodnou je cyklická skupina vzorce

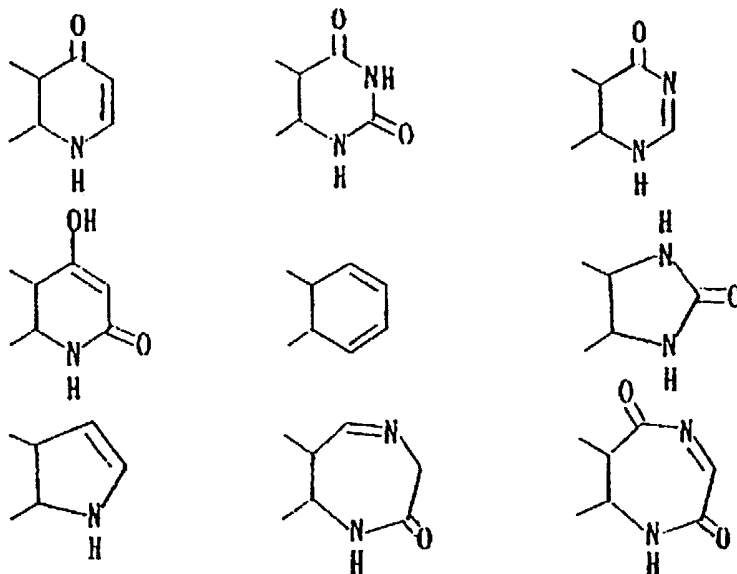


Nejvýhodnějším příkladem kruhu W je skupina obecného vzorce

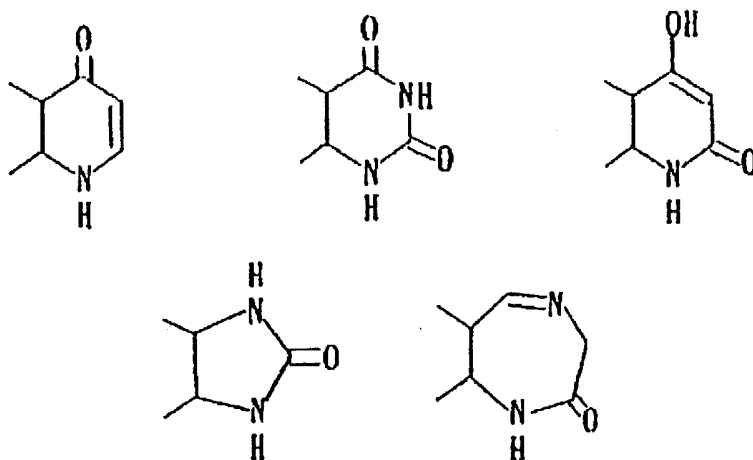


v němž R^1 a R^2 znamenají jak shora uvedeno.

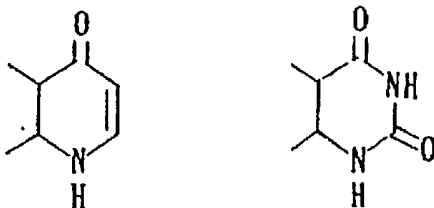
- 5 Mezi výhodné příklady 5- až 7-členné homo- nebo hetero-cyklické skupiny (kruh Y') v popřípadě substituované kondenzované bicycklické sloučenině obsahující 5- až 7-člennou homo- nebo hetero-cyklickou skupinu (kruh W') a 5- až 7-člennou homo- nebo hetero-cyklickou skupinu (kruh Y') patří 6-členná homo- nebo hetero-cyklická skupina, výhodněji 6-členná hetero-cyklická skupina. Mezi konkrétní příklady kruhu W' patří cyklické skupiny vzorce:
- 10



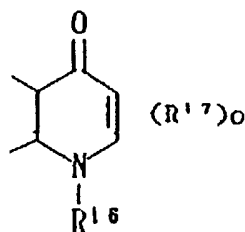
Z těchto cyklických skupin jsou výhodné skupiny vzorce:



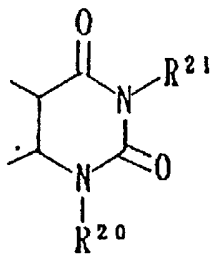
Výhodnější jsou cyklické skupiny vzorce:



Výhodnějšími příklady uvedeného kruhu Y' jsou cyklické skupiny obecného vzorce



- 5 v němž R^{16} znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, R^{17} znamená atom vodíku nebo skupinu navázanou na atom uhlíku, dusíku, kyslíku nebo síry a 0 znamená číslo 1 nebo 2, nebo cyklické skupiny obecného vzorce



- 10 v němž R^{20} a R^{21} znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu.

Mezi příklady uhlovodíkových skupin v případně substituovaných uhlovodíkových skupinách R^{16} , R^{20} a R^{21} patří shora popsaná alkylová, cykloalkylová, arylová a aralkylová skupina.

- 15 Mezi příklady substituentů, které mohou popřípadě mít uvedené uhlovodíkové skupiny, patří popřípadě 1 až 5 substituentů vybraných například z následujících skupin: nitroskupina, hydroxylová skupina, oxoskupina, thioxoskupina, kyanová skupina, karbamoylová skupina, karboxylová skupina, alkoxy(s 1 až 4 atomy uhlíku)karbonylová skupina (např. methoxykarbonylová a ethoxykarbonylová), sulfoskupina, atom halogenu (fluoru, chloru, bromu a jodu),
20 alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, 2-butoxy a terc.butoxy), aryloxyskupina se 6 až 12 atomy uhlíku (např. fenoxi), halogenarylová skupina se 6 až 16 atomy uhlíku (např. o-, m- nebo p-chlorfenoxi a o-, m- nebo p-bromfenoxi), alkylthioskupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio a terc.butylthio), arylthioskupina se 6 až 12 atomy uhlíku (např. fenylythio), alkylsulfinylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylsulfinylová a ethylsulfinylová),
25 alkylsulfonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylsulfonylová a ethylsulfonylová), aminová skupina, acylaminová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. formylaminová, acetylaminová a propylaminová), mono- nebo di-alkylaminová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methylaminová, ethylaminová, propylaminová, isopropylaminová, butylaminová,
30 dimethylaminová a diethylaminová), acylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. formylová,

acetylová a hexanoylová), aryl(se 6 až 12 atomy uhlíku)karbonylová (např. benzoylelová), 5- nebo 6-členná heterocyklická skupina, která kromě atomů uhlíku obsahuje 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, síry a dusíku (např. 2- nebo 3-thienylová, 2- nebo 3-furylová, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylová, 2-, 4- nebo 5-thiazolylová, 3-, 4- nebo 5-isothiazolylová, 2-, 4- nebo 5-oxazolylová, 3-, 4- nebo 5-isoxazolylová, 2-, 4- nebo 5-imidazolylová, 1,2,3- nebo 1,2,4-triazolylová, 1H- nebo 2H-tetrazolylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová, 2-, 4- nebo 5-pyrimidylová, 3- nebo 4-pyridazinylová, chinolylová, isochinolylová a indolylová, halogenalkylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku (např. difluormethylová, trifluormethylová, trifluorethylová a trichlorethylová) a v případě uhlovodíkové skupiny znamená cykloalkylovou, cykloalkenylovou, arylovou nebo aralkylovou skupinu a alkylová s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová, propylová, isopropylová a butylová). Počet substituentů se pohybuje v rozmezí od 1 do 6, s výhodou od 1 do 3.

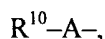
Skupina R^{17} navázaná na atom uhlíku, dusíku, kyslíku nebo síry znamená jak shora uvedeno.

15

Jeden ze substituentů R^1 a R^2 s výhodou znamená skupinu obecného vzorce



20 v němž R^9 znamená skupinu navázanou na atom dusíku a m znamená číslo od 0 do 3, a druhý skupinu obecného vzorce



25 v němž R^{10} znamená popřípadě substituovanou fenylovou skupinu a A znamená skupinu raménka.

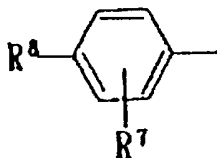
Popřípadě substituovaná shora uvedená skupina R^9 navázaná na atom dusíku znamená jak shora uvedeno.

30

Mezi příklady substituentů v popřípadě substituované fenylové skupině shora uvedené jako R^{10} patří atom halogenu (fluor, chlor, brom a jod), alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.butylová, terc.butylová, pentylová, isopentylová a neopentylová), popřípadě substituované 1 až 3 atomy halogenu (fluor, chlor, brom a jod), alkoxykupina s 1 až 8 atomy uhlíku (např. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy a isobutoxy), popřípadě substituované 1 až 3 atomy halogenu (např. fluor, chlor, brom a jod), alkylthioskupina s 1 až 8 atomy uhlíku (např. methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, sek.butylthio, terc.butylthio, pentylthio, isopentylthio a neopentylthio), popřípadě substituované 1 až 3 atomy halogenu (fluor, chlor, brom a jod), alkyloxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. formyloxy, acetoxy a propionyloxy), hydroxylová skupina, karboxylová skupina, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylová skupina (např. methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová a terc. butoxykarbonylová), kyanová skupina, nitro-skupina, amidová skupina a mono- nebo di-alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylová skupina (např. methylkarbamoylová, ethylkarbamoylová a dimethylkarbamoylová). Počet substituentů je 45 v rozmezí od 1 do 5, s výhodou od 1 do 3.

Skupiny raménka A znamenají jak shora uvedeno.

R^3 znamená s výhodou skupinu obecného vzorce



50

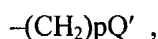
v němž R^7 znamená atom vodíku nebo skupinu vázanou na atom uhlíku, dusíku, kyslíku nebo síry a R^8 znamená atom halogenu, nitroskupinu, kyanovou skupinu nebo popřípadě substituovanou alifatickou uhlovodíkovou skupinu vázanou na atom kyslíku, dusíku nebo síry.

- 5 Shora uvedená popřípadě substituovaná skupina R^7 navázaná na atom uhlíku, dusíku, kyslíku nebo síry znamená jak shora uvedeno.

Mezi příklady popřípadě substituované alifatické uhlovodíkové skupiny v popřípadě substituované alifatické uhlovodíkové skupině navázané na atom kyslíku, dusíku nebo síry, jak shora uvedeno jako R^8 , patří alkylová skupina s 1 až 15 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek. butylová, terc. butylová, pentylová, hexylová, heptylová, oktylová, nonylová, decylová, undecylová, dodecylová, tridecylová, tetradecylová a pentadecylová), cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku (např. cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová a cyklohexylová), alkenylová skupina se 2 až 10 atomy uhlíku (např. vinylová, allylová, 2-methylallylová, 2-butenylová, 3-butenylová a 3-oktenylová), alkinylová skupina se 2 až 10 atomy uhlíku (např. ethinylová, 2-propinylová a 3-hexinylová) a alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methoxy, ethoxy, propoxy a butoxy). Mezi příklady substituentů, které může nést uhlovodíková skupina, patří nitroskupina, hydroxylová skupina, oxoskupina, thioxoskupina, kyanová skupina, karbamoylová skupina, karboxylová skupina, alkoxy(s 1 až 4 atomy uhlíku)karbonylová skupina (např. methoxykarbonylová a ethoxykarbonylová), sulfoskupina, atom halogenu (fluoru, chloru, bromu a jodu), alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sek.butoxy a terc.butoxy), alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio a terc.butylthio), aminová skupina, alkanoylaminová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. acetylaminová a propionylaminová), mono- nebo di-alkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)aminová skupina (např. methylaminová, ethylaminová, propylaminová, isopropylaminová, butylaminová, dimethylaminová a diethylaminová), alkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (např. formylová, acetylová a propionylová), 5- nebo 6-členná heterocyklická skupina, která kromě atomů uhlíku obsahuje 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, síry a dusíku, která může nést popřípadě 1 až 4 substituenty vybrané z a) atomu halogenu (např. fluoru, chloru, bromu a jodu a b) alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová, propylová a isopropylová), jako je např. 2- nebo 3-thienylová, 2- nebo 3-furylová, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylová, 2-, 4- nebo 5-thiazolylová, 3-, 4- nebo 5-isothiazolylová, 2-, 4- nebo 5-oxazolylová, 3-, 4- nebo 5-isoxazolylová, 2-, 4- nebo 5-imidazolylová, 1,2,3- nebo 1,2,4-triazolylová, 1H- nebo 2H-tetrazolylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinylová, 3- nebo 4-pyridazinylová, chinolylová, isochinolinolylová, indolylová, a halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. difluormethylová, trifluormethylová, trifluorethylová a trichlorethylová). Počet substituentů se pohybuje v rozmezí od 1 do 4, s výhodou od 1 do 3.

40

Skupina R^{11} s výhodou znamená skupinu obecného vzorce



- 45 v němž p znamená číslo od 1 do 3 a Q' znamená arylovou skupinu, která může být substituována atomem halogenu, nitroskupinou, kyanovou skupinou, aminovou skupinou, popřípadě substituovanou karboxylovou skupinou, nižší alkylendioxykupinou nebo skupinou obecného vzorce $-A-R^{16}$, v němž R^{15} znamená nižší alkylovou skupinu a A znamená jak shora uvedeno.

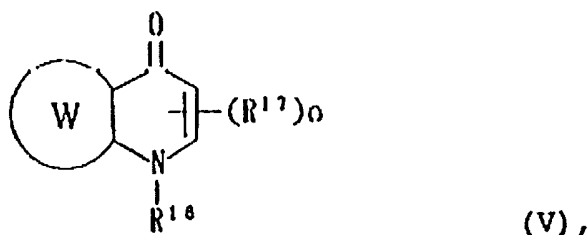
- 50 Arylová skupina může být substituována atomem halogenu, nitroskupinou, kyanovou skupinou, aminovou skupinou, popřípadě substituovanou karboxylovou skupinou, nižší alkylendioxykupinou nebo skupinou obecného vzorce $-A-R^{16}$, uvedenou jako Q' , v němž A a R^{16} znamenají jak shora uvedeno. Nižší alkylová skupina znamená jak shora uvedeno.

Q' s výhodou znamená arylovou skupinu, která může být substituována atomem halogenu (fluor, chlor, brom, dusík).

- 5 R¹³ s výhodou znamená popřípadě substituovanou monoaralkylaminovou skupinu. Popřípadě substituovaná aralkylová skupina v popřípadě substituované monoaralkylaminové skupině znamená jak shora uvedeno, aralkylová skupina s výhodou znamená benzylovou skupinu.

10 R¹⁴ s výhodou znamená popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, která znamená jak shora uvedeno.

Popřípadě substituovaná kondenzovaná bicyklická sloučenina obsahující 5- až 7-člennou homo- nebo hetero-cyklickou skupinu a 5- až 7-člennou homo- nebo hetero-cyklickou skupinu znamená s výhodou sloučeninu obecného vzorce V



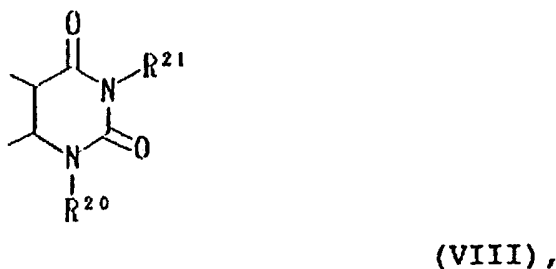
- 15 v němž kruh W, R¹⁶, R¹⁷ a o znamenají jak shora uvedeno, nebo sloučeninu obecného vzorce VII



v němž R¹⁸ a R¹⁹ nezávisle na sobě znamenají popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu a kruh Y znamená jak shora uvedeno.

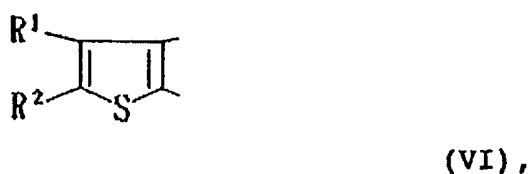
- 20 Popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina R¹⁸ nebo R¹⁹ znamená jak shora uvedeno.

Kruh Y znamená popřípadě substituovaný 5- až 7-členný hetero-kruh s výjimkou 4-pyridonu. Výhodněji kruh Y znamená cyklickou skupinu obecného vzorce VIII



- 25 v němž R²⁰ a R²¹ znamenají jak shora uvedeno.

Kruh W s výhodou znamená cyklickou skupinu obecného vzorce VI



v němž R^1 a R^2 znamenají jak shora uvedeno.

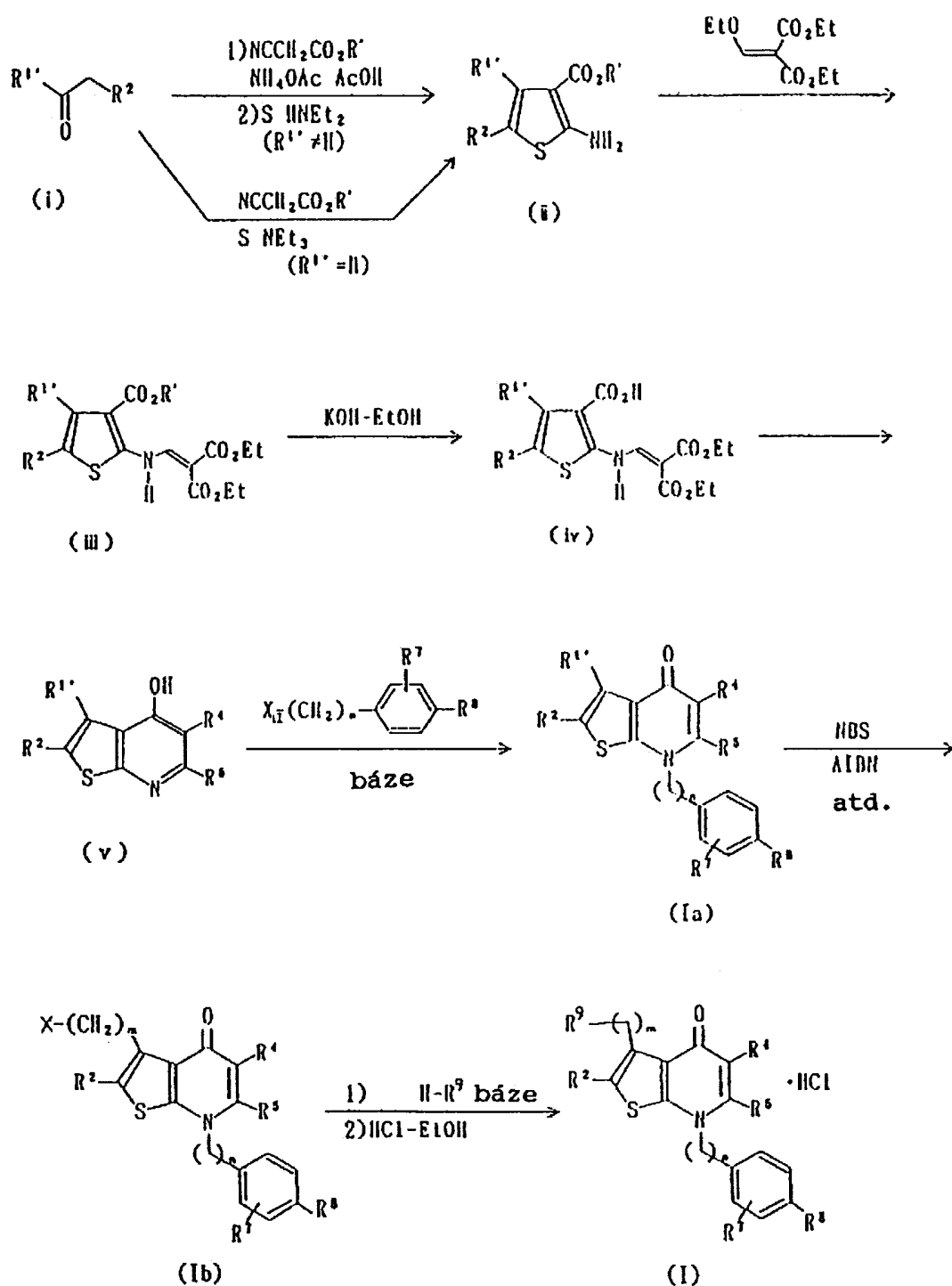
Sloučeniny obecného vzorce I, II a VII a jejich soli se mohou snadno vyrábět známými způsoby, jak je uvedeno na příkladech v následujících způsobech výroby 1 až 16.

5

Shora uvedená popřípadě substituovaná kondenzovaná bicyklická sloučenina obsahující 5- až 7-člennou homo- nebo hetero-cyklickou skupinu a 5- až 7-člennou homo- nebo hetero-cyklickou skupinu se může vyrábět podle způsobů výroby 1 až 16.

- 10 Způsob výroby 1: Podle způsobu popsaného K. Gewaldem, E. Schinkem a H. Bottcherem: Chem. Ber. 99, 94 (1966) se příslušný keton nebo aldehyd s aktivním methylenem obecného vzorce i nechá zreagovat s derivátem esteru kyanoctové kyseliny a sírou, takže se převede na 2-aminothiofenový derivát obecného vzorce ii. Podrobněji – v případě použití ketonu (R^1 neznámá atom vodíku) se keton zahřívá pod zpětným chladičem společně s derivátem
- 15 esteru kyanoctové kyseliny v přítomnosti kyseliny octové a octanu amonného v příslušném rozpouštědle, jako je toluen. Získá se tak derivát esteru alkyldenkyanoctové kyseliny, který se pak zahřívá v příslušném rozpouštědle, například v ethanolu, v přítomnosti síry a báze. Získá se tak 2-aminothiofenový derivát obecného vzorce ii. V případě, že se použije aldehyd (R^1 znamená atom vodíku), se tento aldehyd zahřívá v příslušném rozpouštědle, například
- 20 v dimethylformamidu, v přítomnosti derivátu esteru kyanoctové kyseliny, síry a báze za vzniku 2-aminothiofenového derivátu obecného vzorce ii. Takto získaná sloučenina obecného vzorce ii se zahřívá podle způsobu popsaného Kuwatou a spol. [viz SRN patent 2 435 025] s diethyl-esterem ethoxymethylenmalonové kyseliny. Získá se adukt obecného vzorce iii. Tento adukt se míchá v rozpouštědle, které nemá na reakci nežádoucí vliv (např. alkohol, jako je ethanol
- 25 a methanol), v přítomnosti báze (např. hydroxid alkalického kovu, jako je hydroxid draselný a hydroxid sodný) za teplot v rozmezí od 10 do 70 °C. Získá se tak karboxylová kyselina obecného vzorce iv podrobí uzavření kruhu zahříváním v esteru polyfosforečné kyseliny (PPE). Získá se thieno[2,3-b]pyridinový derivát obecného vzorce v. Sloučenina obecného vzorce v se míchá v rozpouštědle, které nemá nežádoucí vliv na reakci (např. v amidech, jako je
- 30 dimethylformamid a dimethylacetamid) v přítomnosti halogenovaného aralkylového derivátu a báze (např. organické báze, jako je pyridin a triethylamin) za teploty v rozmezí od 10 do 100 °C. Získá se tak derivát esteru 4,7-dihydro-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny obecného vzorce Ia. Potom se sloučenina Ia míchá společně s N-bromsukcinimidem (NBS) v rozpouštědle, které nemá na reakci nežádoucí vliv (např. halogenovaných uhlovodíků,
- 35 jako je tetrachlormethan a chloroform) v přítomnosti α,α' -azobisisobutyronitrilu za teploty v rozmezí od 30 do 100 °C. Získá se sloučenina obecného vzorce Ib. Sloučenina obecného vzorce Ib se míchá společně s různými aminy v rozpouštědle, které nemá nežádoucí vliv na reakci (např. amidech, jako je dimethylformamid a dimethylacetamid, nitrilu, jako je acetonitril, a alkoholech, jako je ethanol) v přítomnosti báze za teploty v rozmezí od 10 do 100 °C. Vyrobí se
- 40 tak sloučenina obecného vzorce I. Způsob výroby 1 je popsán následujícím schématem 1:

Schéma 1



v němž $R^{1'}$ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, R' znamená alkylovou skupinu, X znamená odcházející skupinu, X_a znamená atom halogenu a $R^2, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9, m$ a n znamenají jak shora uvedeno.

5

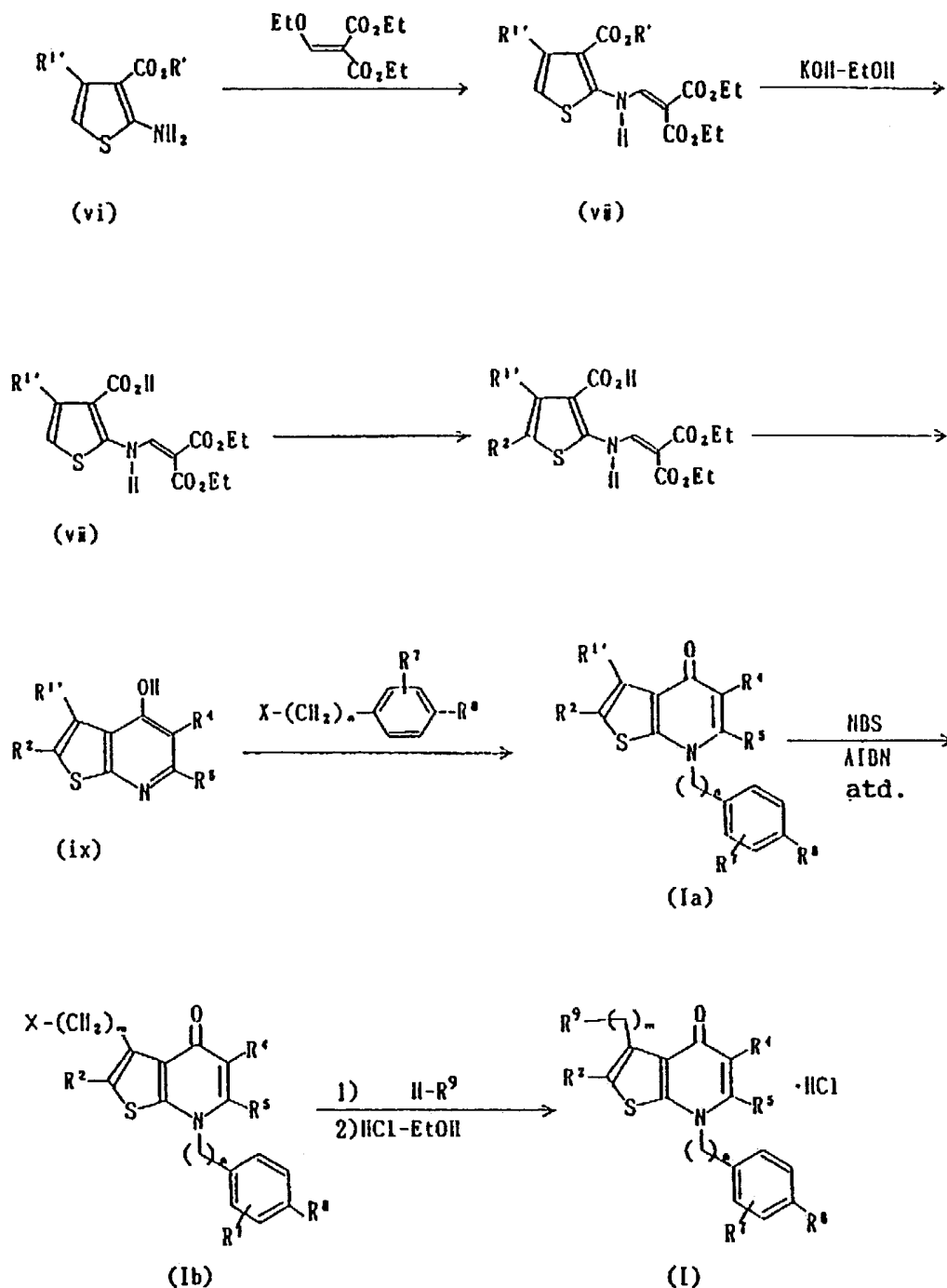
Alkylová skupina $R^{1'}$ a R' znamená jak shora uvedeno.

Jako odcházející skupinu X lze uvést například skupinu, která je potenciálně substituována nukleofilním činidlem, jako je uhlovodíková skupina s heteroatomem (např. atom kyslíku, síry, dusíku), který je negativně nabit. Mezi výhodné příklady odcházející skupiny patří atom halogenu (např. jod, brom a chlor), alkanoyloxyskupina (např. acetoxy), alkylsulfonyloxyskupina (např. methansulfonyloxyskupina) a alkyl-arylsulfonyloxyskupina (např. p-toluensulfonyloxy).

Atom halogenu Xa znamená atom fluoru, jodu, bromu a chloru. Výhodným je atom bromu.

Způsob výroby 2: V podstatě stejným způsobem jako při způsobu výroby 1 se 2-aminothiofenový derivát, jehož poloha 5 není substituována, obecného vzorce vi, který lze syntetizovat podle způsobu popsaného K. Gewaldem [K. Gewald: Chem. Ber. 98, 3571 (1965), K. Gewald a E. Schinke: Chem. Ber. 99, 2712 (1966).] nechá zreagovat s diethylesterem ethoxymethylenmalonové kyseliny za zahřívání podle způsobu popsaného Kuwatou a spol. [SRN patent 2 435 025.]. Získá se adukt obecného vzorce ii. Tento adukt se míchá za teploty od 10 do 60 °C v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. alkoholech, jako je ethanol a methanol) v přítomnosti vhodné báze (např. hydroxidu alkalického kovu, jako je hydroxid draselný a hydroxid sodný) za vzniku karboxylové kyseliny obecného vzorce viii. Tato sloučenina obecného vzorce viii se podrobí různým kationoidním substitučním reakcím a popřípadě vhodné změně funkčních skupin tak, aby se zavedl substituent R^2 , který se pak podrobí reakci, při níž se uzavírá kruh zahříváním v esteru polyfosforečné kyseliny (PPE). Získá se tak thieno[2,3-b]-pyridinový derivát obecného vzorce ix. Sloučenina obecného vzorce ix se míchá spolu s halogenovaným aralkylovým derivátem v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. amidech, jako je dimethylformamid a dimethylacetamid) za přítomnosti báze při teplotách v rozmezí od 10 do 100 °C. Získá se tak derivát esteru 4,7-dihydro-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny obecného vzorce Ia. Pokud jde o kationoidní reakci, lze uvést například nitraci (dýmavá kyselina dusičná – koncentrovaná kyselina sírová, dusičnan sodný – koncentrovaná kyselina sírová), acylaci (chlorid kyseliny – chlorid hlinitý), formylaci (oxychlorid fosforečný – dimethylformamid nebo N-methylformanilid) a bromaci (N-bromsukcinimid, brom – pyridin). Sloučenina obecného vzorce Ia se pak zpracuje v podstatě stejným způsobem jako při způsobu výroby 1. Získají se tak sloučeniny obecného vzorce Ib a I. Způsob výroby 2 je uveden na schématu 2:

Schéma 2

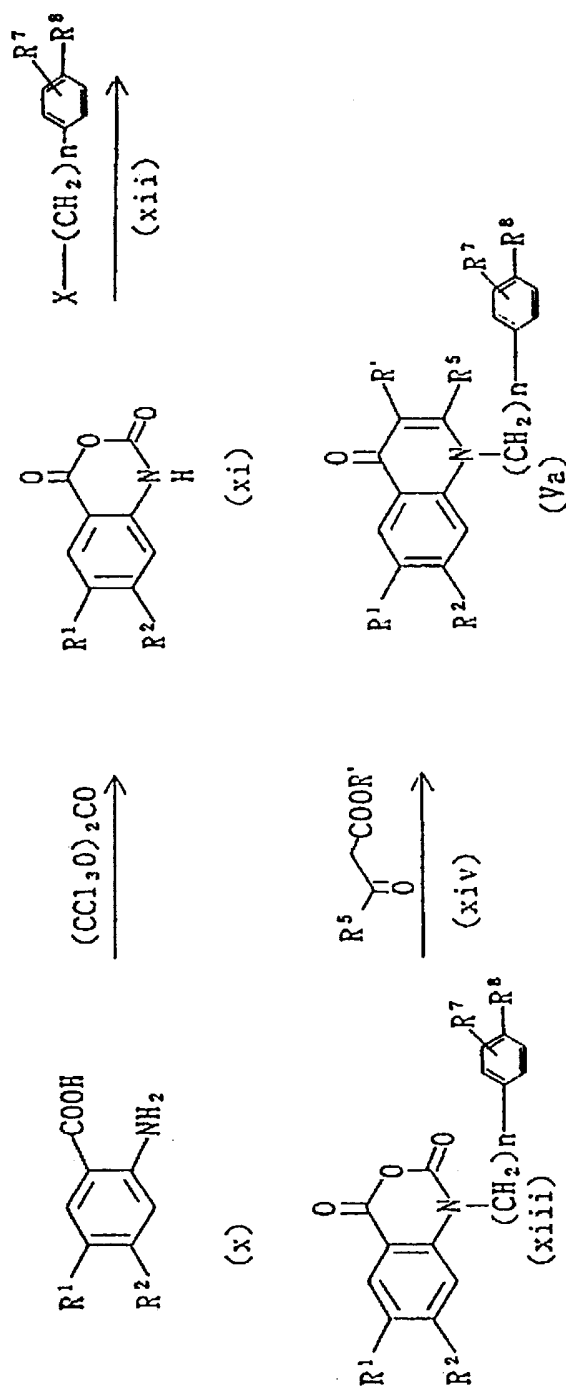


v němž každý symbol znamená jak shora uvedeno.

5 Způsob výroby 3: Derivát kyseliny alantové obecného vzorce x se míchá za teploty v rozmezí od 30 do 110 °C společně s ekvivalentem nebo nadbytkem trifosgenu vzhledem ke sloučenině obecného vzorce x v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. etherech, jako je tetrahydrofuran a 1,4-dioxan). Získá se tak derivát anhydridu kyseliny isatové obecného vzorce xi. Potom se halogenovaný derivát obecného vzorce xii míchá za teploty v rozmezí od

- 40 do 130 °C. v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (etherech, jako je tetrahydrofuran a 1,4-dioxan, aromatických uhlovodících, jako je benzen a toluen, amidech, jako je N,N-dimethylformamid a N,N-dimethylacetamid, a alkylsulfoxidech, jako je dimethylsulfoxid) v přítomnosti báze (např. uhličitanu alkalického kovu, jako je uhličitan draselný, 5 hydridu alkalického kovu, jako je hydrid sodný a hydrid draselný, a alkoxidu alkalického kovu, jako je butoxid draselný). Získá se tak substituovaný derivát obecného vzorce xiii. Tento derivát obecného vzorce xiii se nechá zreagovat s ekvivalentem nebo malým nadbytkem [vzhledem ke sloučenině obecného vzorce xiii (např. 1,1 až 1,5 ekvivalentu)] derivátu esteru β -ketokyseliny 10 obecného vzorce xiv za teploty v rozmezí od 40 do 110 °C v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. etherech, jako je tetrahydrofuran a 1,4-dioxan, aromatických uhlovodících, jako je benzen a toluen, amidech, jako je N,N-dimethylformamid a N,N-dimethylacetamid, a alkylsulfoxidu, jako je dimethylsulfoxid) v přítomnosti báze (např. uhličitanu alkalického kovu, jako je uhličitan draselný, hydridu alkalického kovu, jako je hydrid sodný a hydrid draselný, a alkoxidu alkalického kovu, jako je butoxid draselný). Získá se tak sloučenina 15 obecného vzorce Va. Předcházející způsob výroby 3 je uveden ve schématu 3:

Schéma 3

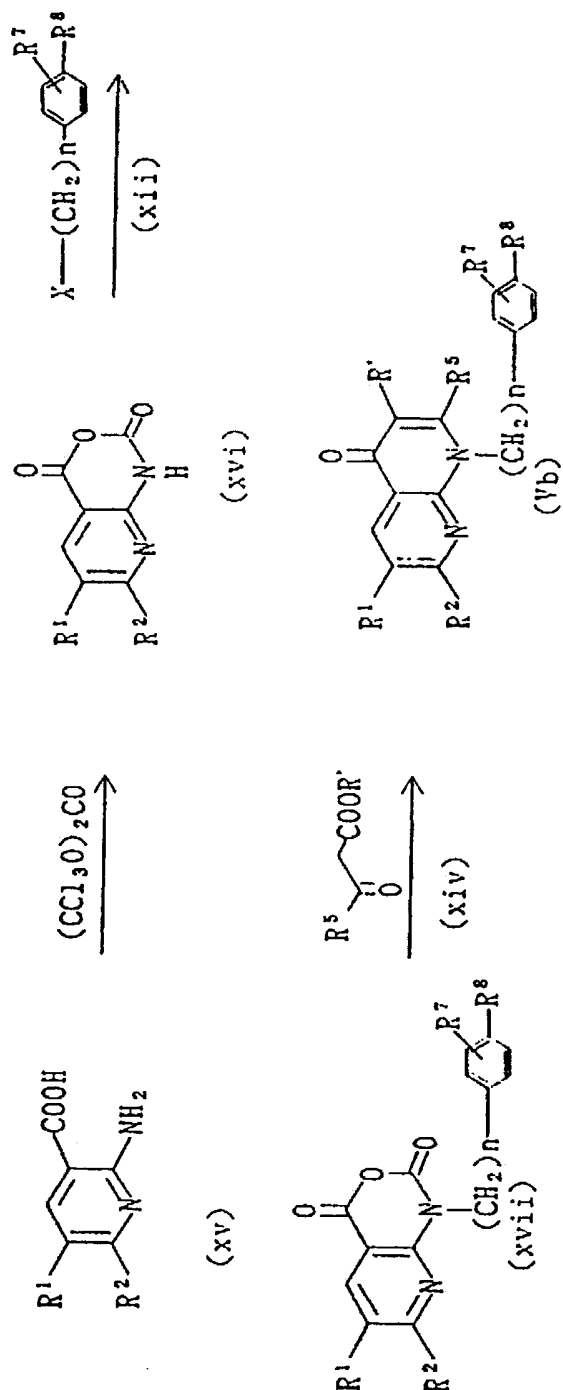


v němž každý symbol znamená jak shora uvedeno.

- 5 Způsob výroby 4: Pyridinový derivát obecného vzorce xv se míchá společně s ekvivalentem nebo nadbytkem trifosgenu vzhledem ke sloučenině obecného vzorce xv v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. etherech, jako je tetrahydrofuran a 1,4-dioxan) za teploty v rozmezí od 30 do 110 °C. Získá se tak derivát anhydridu kyseliny obecného vzorce xvi. Potom

- se halogenovaný derivát obecného vzorce xii míchá v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. etherech, jako je tetrahydrofuran a 1,4-dioxan, aromatických uhlovodících, jako je benzen a toluen, amidech, jako je N,N-dimethylformamid a N,N-dimethylacetamid, a alkylsulfoxidech, jako je dimethylsulfoxid) za teploty v rozmezí od 40 do 130 °C
- 5 v přítomnosti báze (např. uhličitanu alkalického kovu, jako je uhličitan draselný, hydridu alkalického kovu, jako je hydrid sodný a hydrid draselný, a alkoxidu alkalického kovu, jako je butoxid draselný). Získá se tak substituovaný derivát obecného vzorce xvii. Tento derivát obecného vzorce xvii se nechá zreagovat s ekvivalentem nebo malým nadbytkem (např. 1,1 až 1,5 ekvivalentu) derivátu esteru β -ketokyseliny obecného vzorce xiv v rozpouštědle, které
- 10 neovlivňuje nepříznivě reakci (např. etherech, jako je tetrahydrofuran a 1,4-dioxan, aromatických uhlovodících, jako je benzen a toluen, amidech, jako je N,N-dimethylformamid a N,N-dimethylacetamid, a alkylsulfoxidech, jako je dimethylsulfoxid) v přítomnosti báze (např. uhličitanu alkalického kovu, jako je uhličitan draselný, hydridu alkalického kovu, jako je hydrid sodný a hydrid draselný, a alkoxidu alkalického kovu, jako je butoxid draselný) za teploty v rozmezí od
- 15 40 do 110 °C. Získá se tak sloučenina obecného vzorce Vb. Předcházející způsob výroby 4 je uveden ve schématu 4:

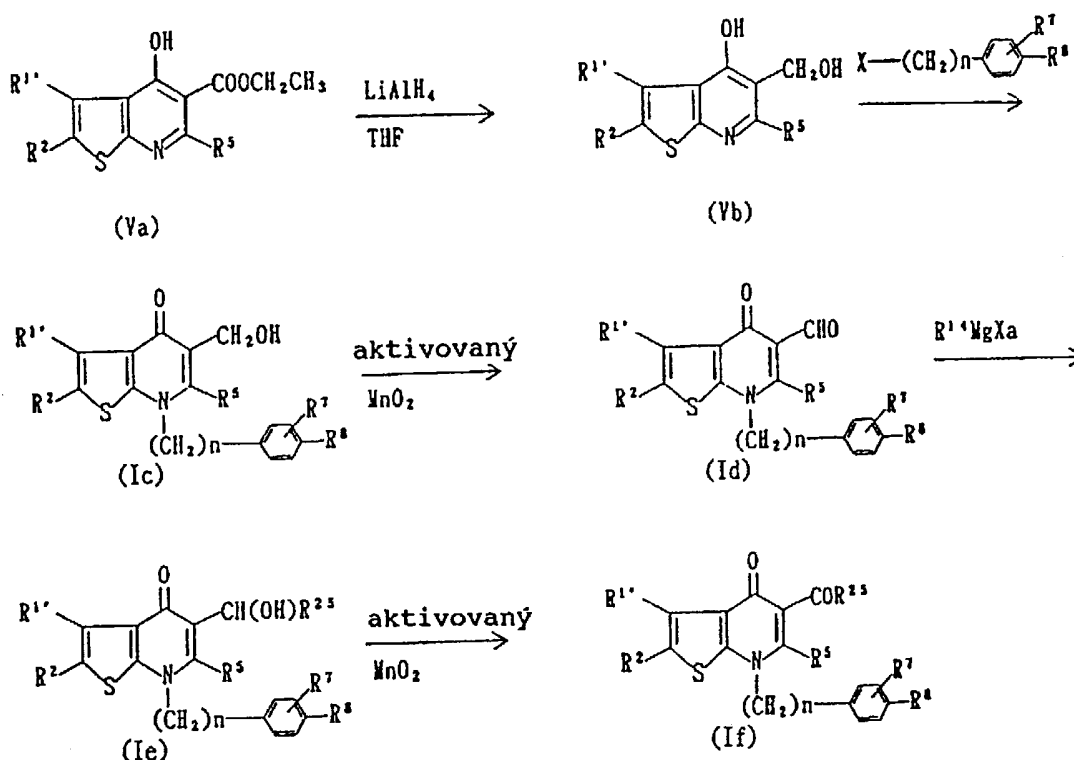
Schéma 4



v němž každý symbol znamená jak shora uvedeno.

Způsob výroby 5: V příslušném rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. ether, jako je tetrahydrofuran, ethylether a dioxan) se míchá derivát esteru 4,7-dihydro-4-oxothieno-[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny spolu s vhodným redukujícím činidlem (např. hydridohlinitanem lithným) za teploty v rozmezí od 0 do 80 °C. Získá se tak derivát 4,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-4-onu obecného vzorce Ic. Tento derivát se míchá s vhodným oxidačním činidlem (např. oxidem manganičitým) v příslušném rozpouštědle (např. dichlormethanu nebo chloroformu) za teploty v rozmezí od 10 do 80 °C. Získá se tak 5-formyl-derivát. Takto získaný derivát obecného vzorce Id se míchá spolu s Grignardovým činidlem za teploty v rozmezí od 0 do 80 °C v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. etherech, jako je tetrahydrofuran a ethylether). Získá se tak odpovídající derivát sekundárního alkoholu obecného vzorce Ie. Tato sloučenina obecného vzorce Ie se míchá společně s vhodným oxidačním činidlem (např. oxidem kovu, jako je oxid manganičitý) v příslušném rozpouštědle (např. halogenovaných uhlovodících, jako je dichlormethan a chloroform) za teploty v rozmezí od 10 do 80 °C. Získá se tak 5-karboxylový derivát obecného vzorce If. Předcházející způsob výroby 5 je uveden ve schématu 5:

Schéma 5

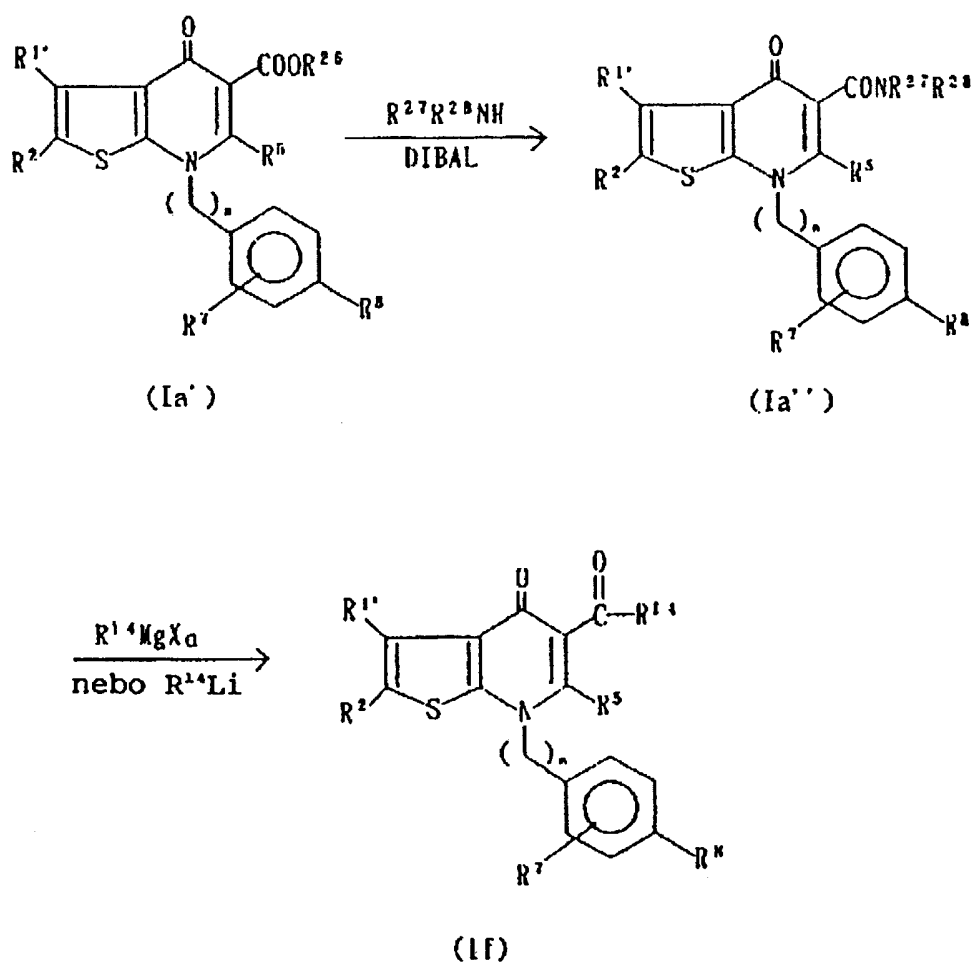


v němž R^{25} znamená uhlovodíkovou skupinu a ostatní symboly znamenají jak shora uvedeno.

Shora uvedená uhlovodíková skupina R^{25} znamená stejnou uhlovodíkovou skupinu jako je uhlovodíková skupina v karboxylové skupině popřípadě substituované uhlovodíkovou skupinou, jak je shora popsáno jako R^4 .

- Způsob výroby 6: Derivát esteru 4,7-dihydro-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny obecného vzorce Ia' se míchá za teploty v rozmezí od 10 do 100 °C společně s derivátem amidu hlinitého předem připraveného z příslušného hlinitého reakčního činidla [(např. trimethylaluminia a diisobutylaluminiumhydridu (DIBAL)] a aminu ve vhodném rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, a ethery, jako je tetrahydrofuran, ethylether a dioxan). Získá se tak derivát amidu 4,7-dihydro-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny obecného vzorce Ia''. Tento derivát obecného vzorce Ia'' se míchá společně s Grignardovým činidlem v příslušném rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. tetrahydrofuran a ethylether) za teploty v rozmezí od -78 do 80 °C. Získá se tak odpovídající derivát ketonu obecného vzorce If. Předcházející způsob výroby 6 je uveden ve schématu 6:

Schéma 6



v němž R²⁶ znamená alkylovou nebo arylovou skupinu, R²⁷ a R²⁸ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo uhlovodíkovou skupinu a ostatní symboly znamenají jak shora uvedeno.

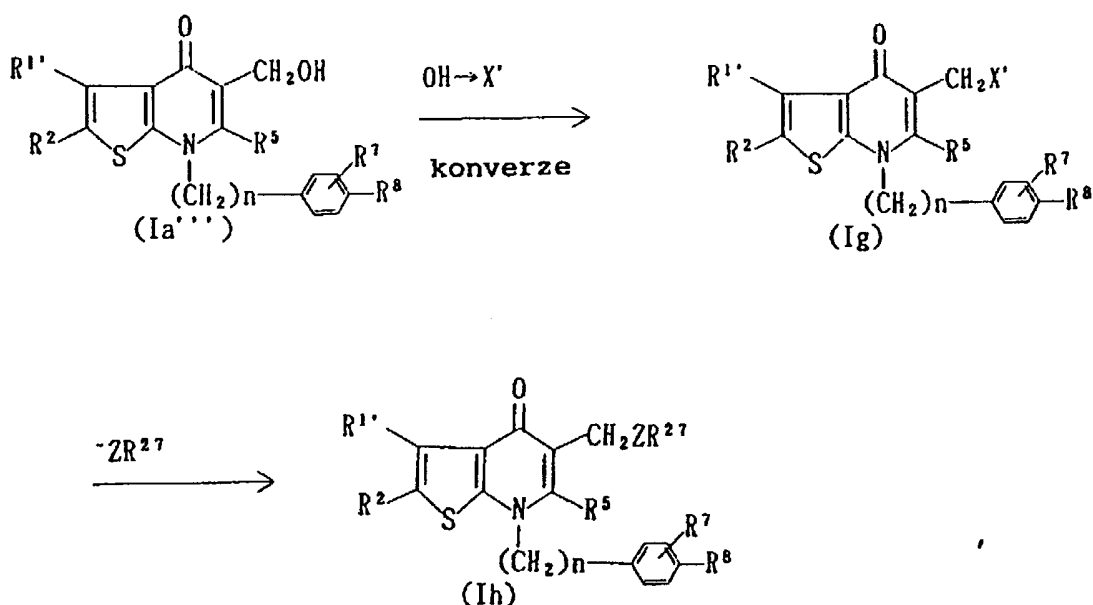
Alkylová a arylová skupina R²⁶ znamenají jak shora uvedeno.

Uhlovodíková skupina R^{27} a R^{28} znamená stejnou uhlovodíkovou skupinu jako je uhlovodíková skupina v karbonylové skupině popřípadě substituované uhlovodíkovou skupinou, jak je shora uvedeno jako R^4 .

- 5 Způsob výroby 7: V příslušném rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. halogenovaných uhlovodících, jako je dichlormethan, etherech, jako je tetrahydrofuran, ethylether a dioxan, a pyridinu) se míchá derivát 4,7-dihydro-5-hydroxymethylthieno[2,3-b]pyridin-4-onu obecného vzorce Ia''' spolu s vhodným halogenačním činidlem (např. thionylchlorid a methansulfonylchlorid) za teploty v rozmezí od 0 do 100 °C. Získá se tak derivát 4,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridinu obecného vzorce Ig. Tento derivát obecného vzorce Ig se míchá s vhodným nukleofilním činidlem v příslušném rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. etherech, jako je tetrahydrofuran a ethylether, a amidech, jako je dimethylformamid). Získá se tak odpovídající 5-substituovaný derivát obecného vzorce Ih. Shora uvedený způsob výroby 7 je uveden ve schématu 7:

15

Schéma 7



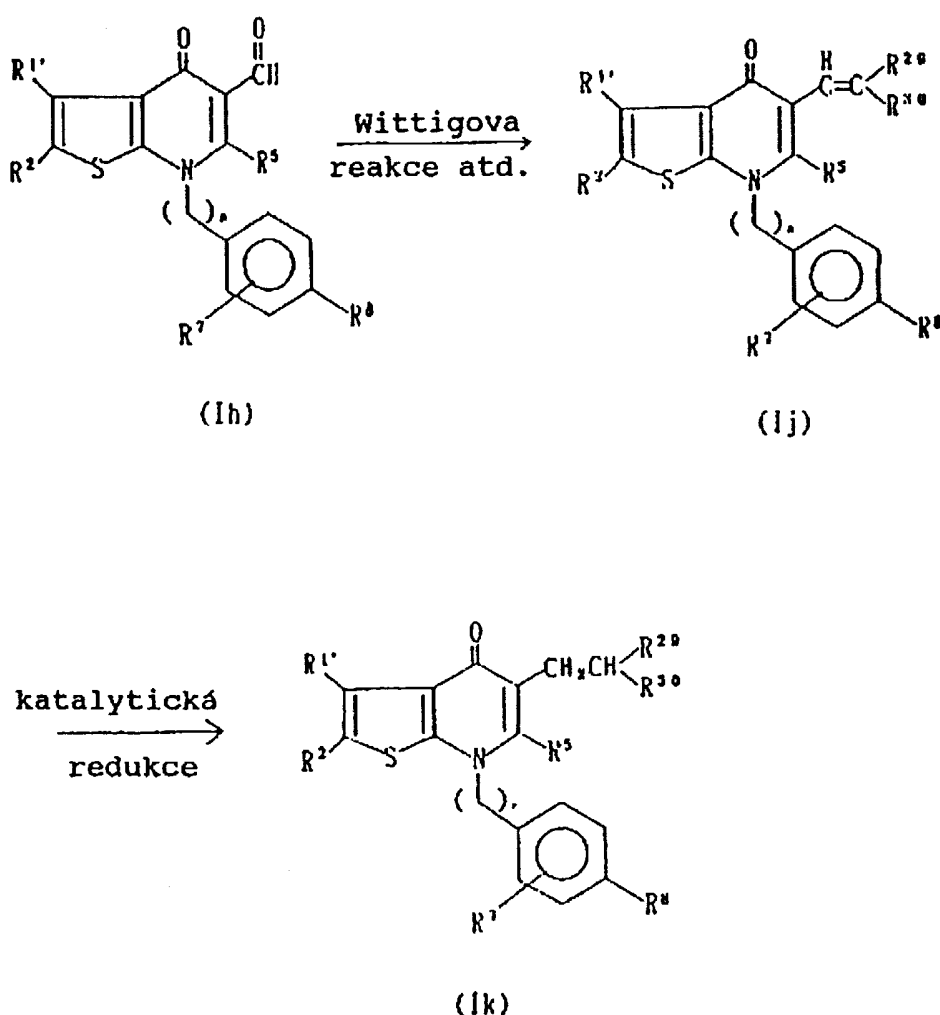
- 20 v němž X' znamená odcházející skupinu, Z znamená atom kyslíku, síry nebo dusíku, popřípadě substituovaný uhlovodíkovou skupinou, a ostatní symboly znamenají jak shora uvedeno.

- 25 Jako odcházející skupinu X' lze uvést například skupiny, které jsou citlivé na substituci nukleofilním činidlem [např. uhlovodíková skupina s heteroatomem s negativním elektrickým nábojem (např. atom kyslíku, síry a dusíku) shora uvedeným jako YR^{16}]. Podrobněji – lze uvést například aralkyloxyskupinu (např. acetoxy), alkylsulfonyloxyskupinu (např. methansulfonyloxy) a alkyl-arylsulfonyloxyskupinu (např. p-toluensulfonyloxy).

- 30 Uhlovodíková skupina ve shora uvedené skupině atomu dusíku popřípadě substituovaném uhlovodíkovou skupinou znamená stejnou uhlovodíkovou skupinu jako je uhlovodíková skupina v karbonylové skupině popřípadě substituované uhlovodíkovou skupinou, jak je shora uvedeno jako R^4 .

- Způsob výroby 8: V příslušném rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. etherech, jako je tetrahydrofuran, ethylether a dioxan, a pyridinu) se míchá derivát 4,7-dihydro-5-formylthieno[2,3-b]pyridin-4-onu obecného vzorce 1h spolu s vhodným Wittigovým činidlem za teploty v rozmezí od 0 do 100 °C. Získá se tak derivát 4,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridin-4-onu obecného vzorce 1j. Tento derivát obecného vzorce 1j se míchá za teploty v rozmezí od 10 do 100 °C společně s vhodným redukčním činidlem [například hydrogenací v proudu vodíku s použitím katalyzátoru (např. paladia na uhlí)] v příslušném rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. alkoholy, jako je ethylalkohol, estery, jako ethylester kyseliny octové, ethery, jako je tetrahydrofuran, ethylether a dimethylformamid). Získá se tak odpovídající 5-substituovaný derivát obecného vzorce 1k. Shora uvedený způsob výroby 8 je uveden ve schématu 8:

Schéma 8

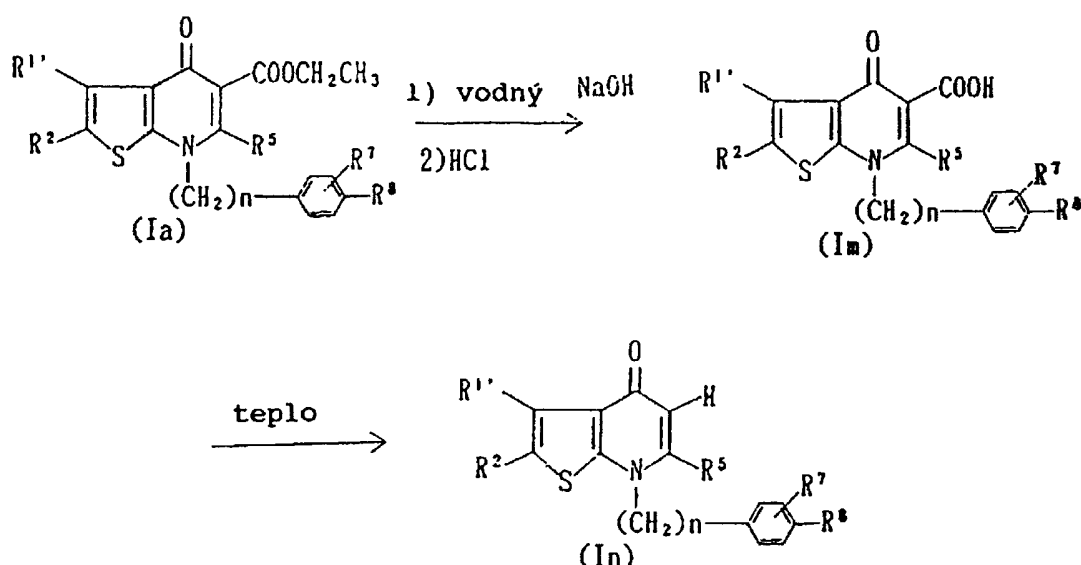


v němž R²⁹ a R³⁰ znamenají atom vodíku nebo uhlovodíkovou skupinu a ostatní symboly znamenají jak shora uvedeno.

- Shora uvedená uhlovodíková skupina R²⁹ a R³⁰ znamená stejnou uhlovodíkovou skupinu jako je uhlovodíková skupina v karbonylové skupině popřípadě substituované uhlovodíkovou skupinou, jak je shora uvedeno jako R⁴.

- Způsob výroby 9: V příslušném rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. etherech, jako je tetrahydrofuran a dioxan, a alkoholech, jako je ethylalkohol), se derivát esteru 4,7-dihydro-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny obecného vzorce Ia' podrobí hydrolyze za míchání za teploty v rozmezí od 0 do 100 °C přidáním kyseliny (např. anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková) nebo v alkalickém vodném roztoku (např. 1 až 4N vodném roztoku hydroxidu alkalického kovu, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný a hydroxid lithný). Výsledný derivát 5-karboxylové kyseliny se zahřívá za teploty v rozmezí od 50 do 200 °C v příslušném rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci. Získá se tak odpovídající dekarboxylovaný derivát obecného vzorce In. Předcházející způsob výroby 9 je uveden ve schématu 9:

Schéma 9



15

v němž všechny symboly znamenají jak shora uvedeno.

Způsob výroby 10: Vychází se z 2-aminothiofenového derivátu obecného vzorce ii. Postupem podle způsobu A nebo B se vyrobí derivát močoviny obecného vzorce II.

20

1. Způsob A: 2-Aminothiofenový derivát obecného vzorce ii, vyrobený způsobem popsaným ve způsobu výroby 1, nebo jeho sůl se nechá zreagovat s isokyanátovým derivátem. Příkladem isokyanátových derivátů jsou deriváty obecného vzorce R¹²-NCO (v němž R¹² znamená jak shora uvedeno). Reakce sloučeniny obecného vzorce ii nebo její soli s isokyanátovým derivátem se provádí v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. tetrahydrofuranu, pyridinu, dioxanu, benzenu, dichlormethanu, 1,2-dichlorethanu, toluenu, xylenu) za teploty v rozmezí od 15 do 130 °C. Isokyanátový derivát se používá v množství 1 až 5 ekvivalentů, s výhodou 1,1 až 2,5 ekvivalentů na 1 ekvivalent sloučeniny obecného vzorce ii. Reakční doba se pohybuje od několika minut do několika dnů, s výhodou od 15 minut do 2 dnů.

30

2. Způsob B: Amin [např. sloučenina obecného vzorce R¹²-NH₂ (v němž R¹² znamená jak shora uvedeno)] se aduje na isokyanátový derivát vyrobený tak, že se 2-aminothiofenový derivát obecného vzorce ii nebo jeho sůl nechá zreagovat s fosgenem nebo ekvivalentní sloučeninou

[např. difosgen, jako je bis(trichlormethyl)karbonát, trifosgen, jako trichlormethylchlorformiát]. Reakce sloučeniny obecného vzorce ii nebo její soli s fosgenem nebo jeho ekvivalentní sloučeninou se provádí v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. dioxanu, tetrahydrofuranu, benzenu, toluenu, xylenu, 1,2-dichlorethanu nebo chloroformu) za teploty v rozmezí od 40 do 120 °C. Fosgen nebo ekvivalentní sloučenina se používá v množství od 0,5 do 2 ekvivalentů, s výhodou od 0,9 do 1,1 ekvivalentu. Reakční doba se pohybuje od několika minut do několika dnů, s výhodou od 15 minut do 2 dnů. Adiční reakce aminu se provádí v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. pyridinu, tetrahydrofuranu, dioxanu, benzenu, dichlormethanu, 1,2-dichlorethanu, toluenu, xylenu) za teploty v rozmezí od 15 do 130 °C. Amin se používá v množství 1 až 5 ekvivalentů, s výhodou od 1,1 do 3 ekvivalentů. Reakční doba se pohybuje od několika minut do několika dnů, s výhodou od 15 minut do dvou dnů.

Takto vyrobená sloučenina obecného vzorce XV nebo její sůl se nechá zreagovat sází. Dojde tak k uzavření kruhu a vyrobí se thieno[2,3-d]pyrimidinový derivát obecného vzorce XVI. Reakce, při níž se uzavírá kruh, se provádí v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci. Příkladem rozpouštědel jsou alkoholy, jako je methanol, ethanol a isopropanol, a ethery, jako je dioxan a tetrahydrofuran.

Jako báze se používá například alkoxid alkalického kovu, jako je methylát sodný, ethylát sodný nebo isopropoxid sodný, a hydrid alkalického kovu, jako je hydrid sodný.

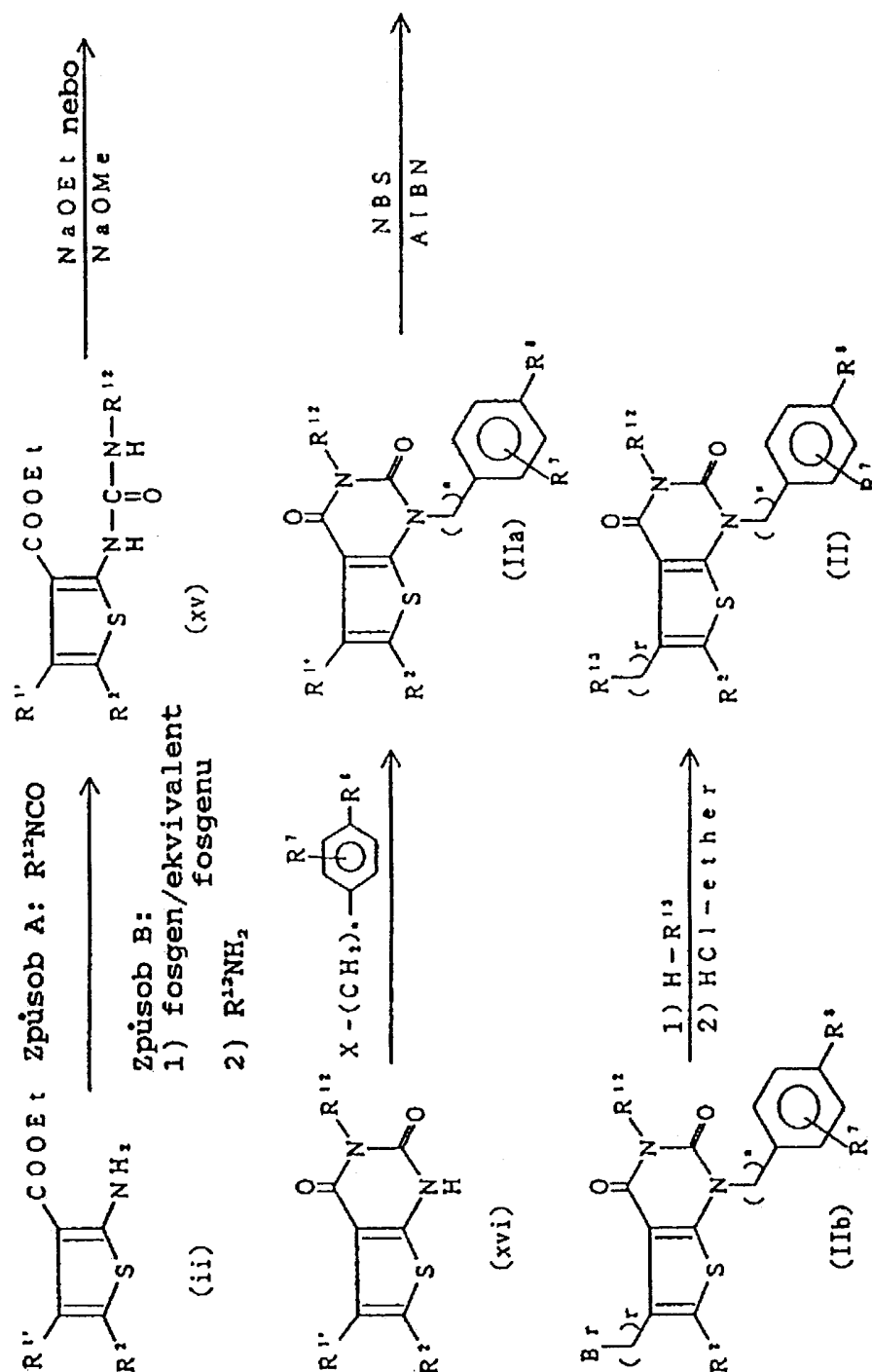
Báze se používá v množství 1 až 5 ekvivalentů, s výhodou 1,5 až 3 ekvivalentů na 1 ekvivalent sloučeniny obecného vzorce XV.

Reakční teplota je v rozmezí od 10 °C do teploty varu použitého rozpouštědla, s výhodou od 25 °C do teploty varu použitého rozpouštědla.

Reakční doba je od několika minut do několika dnů, s výhodou od 10 minut do 2 dnů.

Sloučenina obecného vzorce XVI a halogenovaný aralkylový derivát se míchají v přítomnosti báze (např. organické báze, jako je pyridin nebo triethylamin) v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. amidech, jako je dimethylformamid nebo dimethylacetamid) při 10 až 100 °C. Vyrobí se tak 2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidinový derivát obecného vzorce IIa. Potom se sloučenina obecného vzorce IIa míchá s N-bromsukcinimidem (NBS) v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. halogenované uhlovodíky, jako je tetrachlormethan nebo chloroform) v přítomnosti α,α' -azobisisobutyronitrilu. Vyrobí se tak sloučenina obecného vzorce IIb. Tato sloučenina se míchá spolu s různými aminy v přítomnosti báze v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. amidech, jako je dimethylformamid nebo dimethylacetamid, nitrilech, jako je acetonitril, a alkoholech, jako je ethanol) při teplotách v rozmezí od 10 až 100 °C. Vyrobí se tak sloučenina obecného vzorce II. Jestliže je to nutné, tato sloučenina se vhodnou kyselinou (např. kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou šťavelovou) převede na odpovídající sůl. Předcházející způsob výroby 10 je uveden na schématu 10:

Schéma 10



v němž každý symbol znamená jak shora uvedeno.

5 Způsob výroby 11: Aminová skupina 2-aminothiofenového derivátu obecného vzorce xvii se chrání, např. jako Boc-derivát. Tento derivát se míchá podle T. Hirohashiho a spol. [SRN patent

2155403 (1972), mimo jiné] nebo způsobem podle M. Nakanishiho a spol. [japonský pat. 73-01664 (1974), mimo jiné] s halogenovaným acylovým derivátem v přítomnosti báze v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. amidech, jako je dimethylformamid nebo dimethylacetamid) při teplotách v rozmezí od 10 do 100 °C. Získá se tak derivát

5 obecného vzorce xviii, který se míchá společně s vhodnou solí (např. jodidem lithným) ve vhodném rozpouštědle (např. acetonu nebo methylethylketonu). Získá se tak derivát obecného vzorce xiv, který se podrobí substituční reakci působením vhodného aminu (např. amoniaku). Získá se tak derivát obecného vzorce xx, který se míchá v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. toluenu, dimethylformamidu, dimethylacetamidu, methanolu

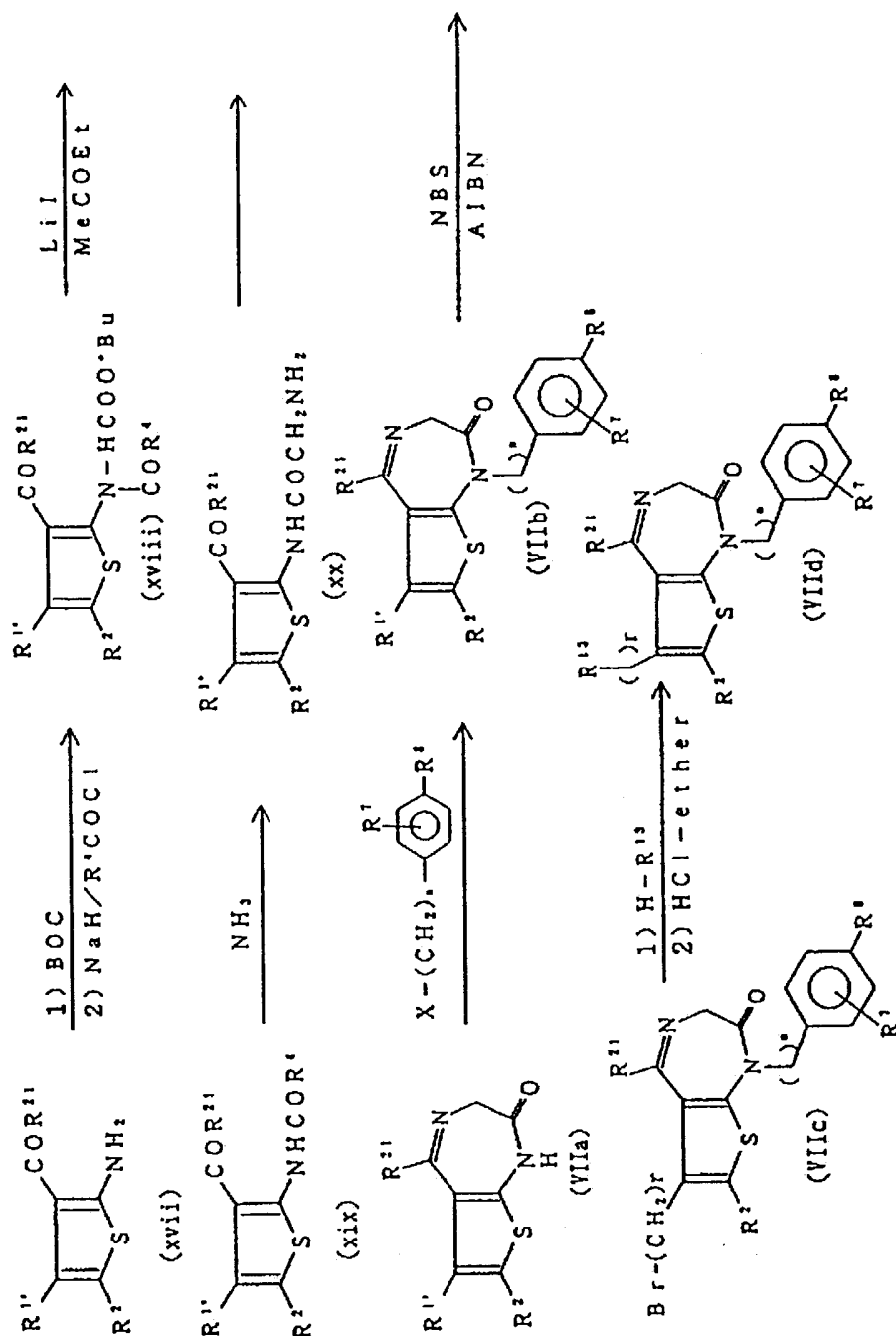
10 nebo ethanolu) v přítomnosti vhodného katalyzátoru (např. ethoxidu sodného nebo kyseliny toluensulfonové), jestliže je to nutné, při teplotách v rozmezí od 30 až 120 °C. Dehydro-cyklizací se tak vyrobí derivát obecného vzorce VIIa. Tato sloučenina se míchá s halogenovaným aralkylovým derivátem v přítomnosti báze (např. organické báze včetně uhličitanu draselného, pyridinu a triethylaminu) v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. amidech, jako je dimethylformamid nebo dimethylacetamid) při teplotách v rozmezí od 10 až 100 °C.

15 Získá se tak 2-oxothieno[2,3-e]azepinový derivát obecného vzorce VIIb. Potom se sloučenina obecného vzorce VIIb míchá s N-bromsukcinimidem (NBS) v rozpouštědle (např. halogenovaných uhlovodících včetně tetrachlormethanu a chloroformu) v přítomnosti α,α' -azobisisobutyronitrilu při teplotách v rozmezí od 30 do 100 °C. Získá se tak sloučenina obecného

20 vzorce VIIc. Tato sloučenina se míchá s různými aminy v přítomnosti báze v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. amidech, jako je dimethylformamid a dimethylacetamid, nitrilech, jako je acetonitril, a alkoholech, jako je ethanol) při teplotách v rozmezí od 10 až 100 °C. Získá se tak sloučenina obecného vzorce VIId. Jestliže je to nutné, tato sloučenina se převede vhodnou kyselinou (např. kyselinou chlorovodíkovou nebo šťavelovou) na odpovídající sůl. Předcházející způsob výroby 11 je uveden na schématu 11:

25

Schéma 11

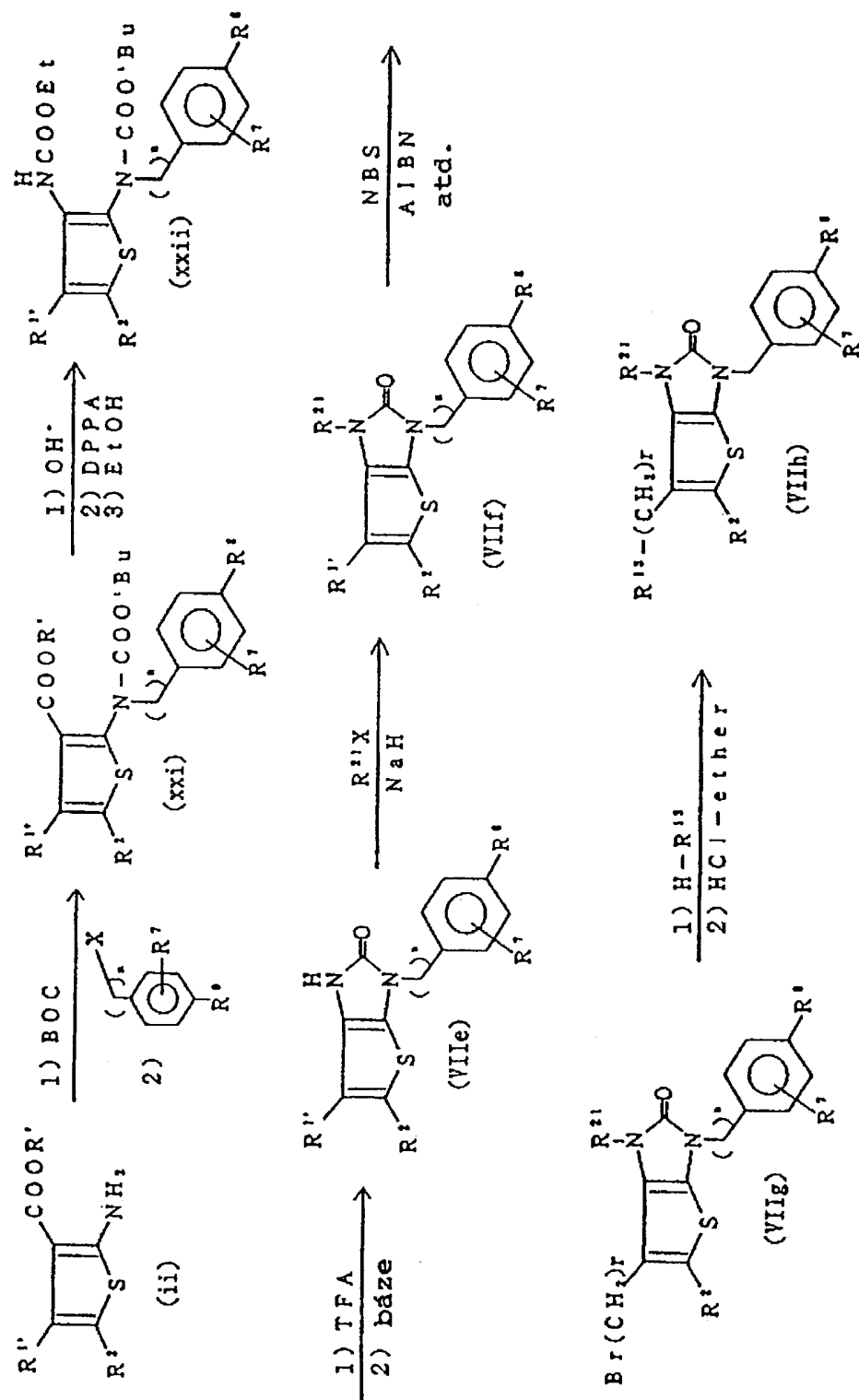


v němž každý symbol znamená jak shora uvedeno.

5 Způsob výroby 12: Aminová skupina 2-aminothiofenového derivátu, který se může vyrobit podle způsobu popsaného ve způsobu výroby 1 se ochrání, např. Boc. Tento derivát se míchá s halogenovaným aralkylovým derivátem v přítomnosti báze (např. organické báze včetně uhličitanu draselného, pyridinu a triethylaminu) v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. amidech, jako je dimethylformamid a dimethylacetamid), při teplotách

v rozmezí od 10 až 100 °C. Získá se tak derivát obecného vzorce xxi, který se podrobí alkalické hydrolyze vhodnou alkalií (např. hydroxidem sodným) ve vhodném rozpouštědle (např. methanol, tetrahydrofuran). Takto vyrobený derivát se míchá s DPPA v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. toluenu, tetrahydrofuranu, dimethylformamidu, dimethylacetamidu nebo ethanolu) při teplotách v rozmezí od 10 až 100 °C. Výsledná látka se vhodným alkoholem (např. ethanol) převede na derivát esteru karbamové kyseliny obecného vzorce xxii. Tento derivát se míchá v přítomnosti báze (např. ethoxidu sodného) v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. dimethylformamid a dimethylacetamid) při teplotách v rozmezí od 10 až 100 °C. Získá se tak thieno[2,3-d]imidazol-2-onový derivát obecného vzorce VIIe. Tato sloučenina se míchá s halogenovaným alkylderivátem v přítomnosti báze v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. amidech, jako je dimethylformamid a dimethylacetamid) při teplotách v rozmezí od 10 až 100 °C. Získá se tak sloučenina obecného vzorce VIIf. Sloučenina obecného vzorce VIIf se míchá společně s N-bromsukcinimidem (NBS) v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. halogenované uhlovodíky, jako je tetrachlormethan a chloroform) v přítomnosti α,α' -azobisisobutyronitrilu při teplotách v rozmezí od 30 až 100 °C. Získá se tak sloučenina obecného vzorce VIIg. Tato sloučenina se dále míchá s různými aminy v přítomnosti báze v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. amidech, jako je dimethylformamid a dimethylacetamid, nitrilech, jako je acetonitril, a alkoholech, jako je ethanol) při teplotách v rozmezí od 10 až 100 °C. Získá se tak sloučenina obecného vzorce VIIh. Získaná sloučenina se převede, jestliže je to nutné, na odpovídající sůl vhodnou kyselinou (např. kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou šťavelovou). Předcházející způsob výroby 12 je uveden na schématu 12:

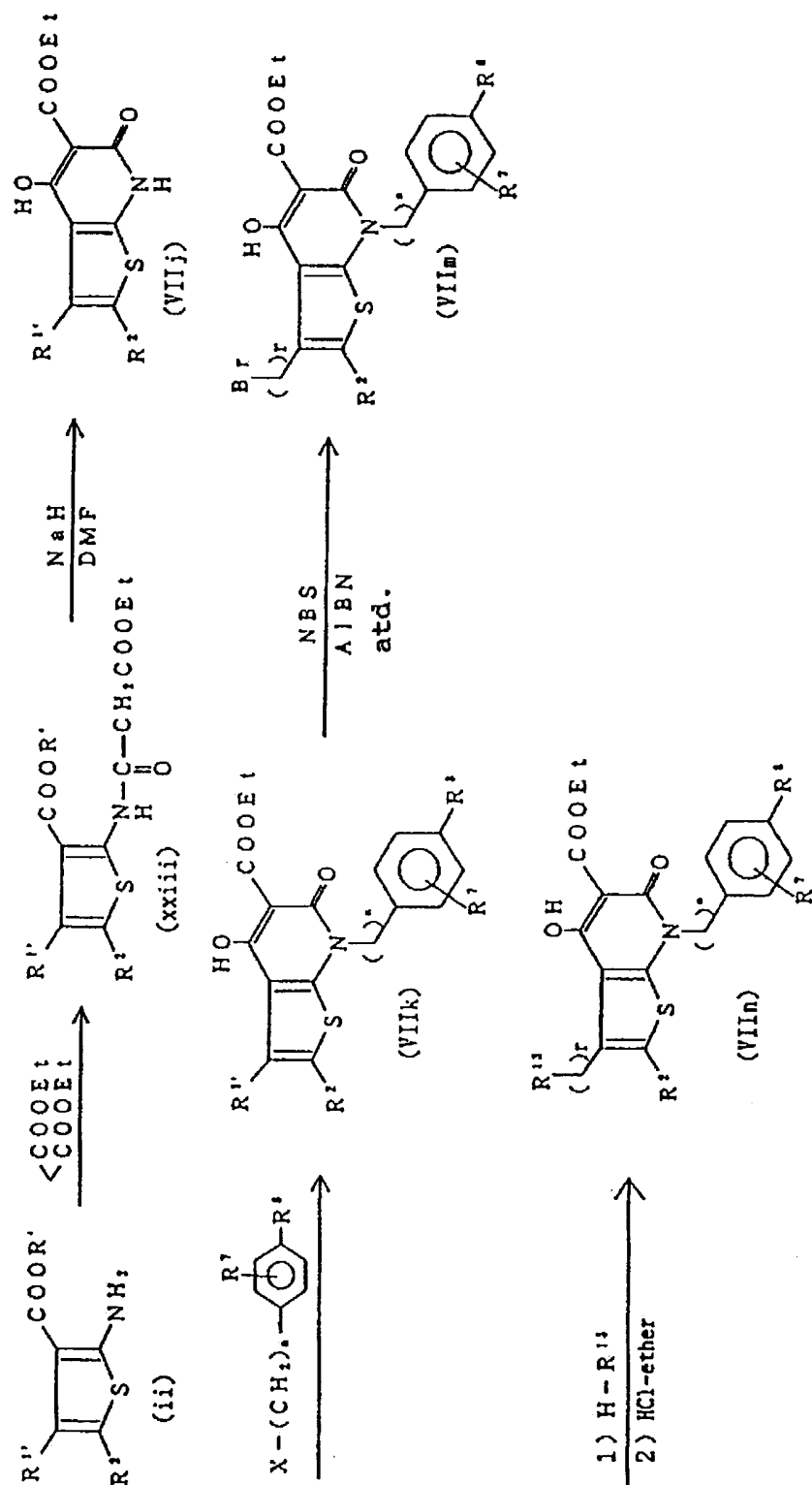
Schéma 12



v němž každý symbol znamená jak shora uvedeno.

- Způsob výroby 13: Ze 2-aminothiofenového derivátu obecného vzorce ii, který se může vyrobit podle způsobu popsaného ve způsobu výroby 1, nebo z jeho soli se vyrobí derivát ethylesteru
- 5 4,5-dihydro-7-hydroxy-5-oxothieno[3,2-b]pyridin-6-karboxylové kyseliny způsobem podle J. M. Bakera a spol. [J. Chem. Res. (M) 1980, 113, J. Chem. Res. (s) 6 (1980).]. Podrobněji – 2-aminothiofenový derivát obecného vzorce ii nebo jeho sůl se nechá reagovat s esterem kyseliny malonové. Získá se tak sloučenina obecného vzorce xxii, která se míchá v přítomnosti vhodné báze (např. hydrid sodný) v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např.
- 10 amidech, jako je dimethylformamid a dimethylacetamid), při teplotách v rozmezí od 10 až 100 °C. Získá se tak sloučenina obecného vzorce VIIj. Tento derivát obecného vzorce VIIj se míchá s halogenovaným aralkylovým derivátem v přítomnosti báze (např. organických bází včetně uhličitanu draselného, pyridinu a triethylaminu) v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. amidech, jako je dimethylformamid a dimethylacetamid) při teplotách
- 15 v rozmezí od 10 až 100 °C. Získá se tak sloučenina obecného vzorce VIIk. Tento derivát se míchá s N-bromsukcinimidem (NBS) v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. halogenované uhlovodíky, jako je tetrachlormethan a chloroform) v přítomnosti α,α' -azobiisobutyronitrilu při teplotách v rozmezí od 30 do 100 °C. Získá se tak sloučenina obecného vzorce VIIm. Tato sloučenina se míchá s různými aminy v přítomnosti báze v rozpouštědle, které
- 20 neovlivňuje nepříznivě reakci (např. amidech, jako je dimethylformamid a dimethylacetamid, nitrilech, jako je acetonitril, a alkoholech, jako je ethanol), při teplotách v rozmezí od 10 až 100 °C. Získá se tak sloučenina obecného vzorce VIIn. Jestliže je to nutné, tato sloučenina se vhodnou kyselinou (např. kyselina chlorovodíková nebo kyselina šťavelová) převede na odpovídající sůl. Předcházející způsob výroby 13 je uveden na schématu 13:

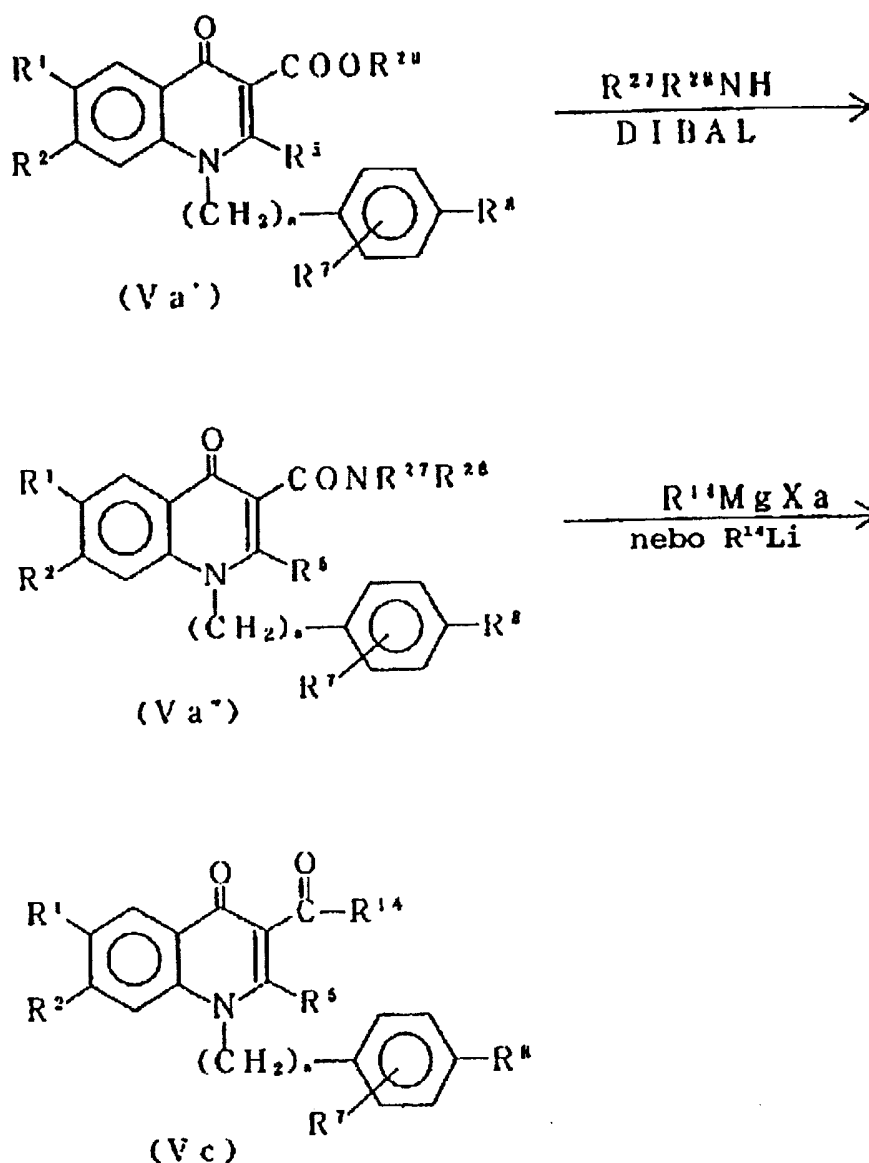
Schéma 13



v němž každý symbol znamená jak shora uvedeno.

- Způsob výroby 14: Ve vhodném rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, a ethery, jako je tetrahydrofuran, ethylether a dioxan), se míchá derivát esteru 1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce Va' s derivátem amidu hlinitého vyrobeným z vhodného hlinitého reakčního činidla [např. trimethylaluminium, triethylaluminium nebo diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL)] a aminů při teplotách v rozmezí od 10 do 100 °C. Získá se tak derivát amidu 1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce Va''. Tento derivát se míchá s Grignardovým činidlem ve vhodném rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. tetrahydrofuran a ethylether), při teplotách v rozmezí od 0 až 80 °C. Získá se tak derivát odpovídajícího ketonu obecného vzorce Vc. Předcházející způsob výroby 14 je uveden na schématu 14:

Schéma 14



v němž R^{26} znamená alkylovou nebo arylovou skupinu, R^{27} a R^{28} znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo uhlovodíkovou skupinu a ostatní symboly znamenají jak shora uvedeno.

Alkylová a arylová skupina R^{26} znamenají jak shora uvedeno.

5

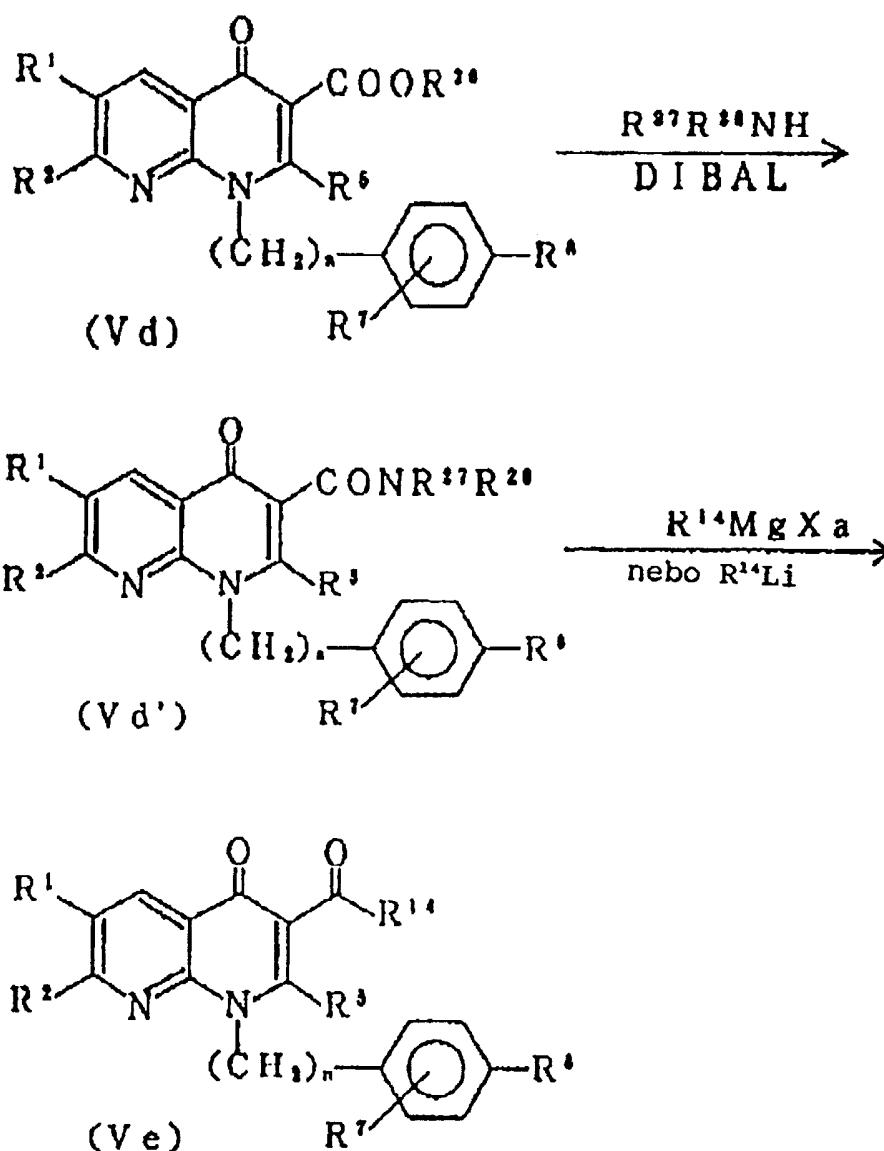
Uhlovodíková skupina R^{27} a R^{28} znamená stejnou uhlovodíkovou skupinu jako je uhlovodíková skupina v karbonylové skupině popřípadě substituované uhlovodíkovou skupinou, jak je shora uvedeno jako R' .

10

Způsob výroby 15: V příslušném rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, a ethery, jako je tetrahydrofuran, ethylether a dioxan), se míchá derivát esteru 1,4-dihydro-4-oxopyrido[2,3-b]pyridin-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce Vd s derivátem amidu hlinitého vyrobeného z vhodného hlinitého reakčního činidla [např. trimethylaluminium, triethylaluminium nebo diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL)] a aminů při teplotách v rozmezí od 10 do 100 °C. Získá se tak derivát amidu 1,4-dihydro-4-oxopyrido[2,3-b]pyridin-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce Vd'. Tento derivát se míchá s Grignardovým činidlem ve vhodném rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. tetrahydrofuran a ether), při teplotách v rozmezí od 0 do 80 °C. Získá se tak derivát odpovídajícího ketonu obecného vzorce Ve. Způsob výroby je uveden na schématu 15:

20

Schéma 15



v němž R^{26} znamená alkylovou nebo arylovou skupinu, R^{27} a R^{28} znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo uhlovodíkovou skupinu a ostatní symboly znamenají jak shora uvedeno.

5

Alkylová a arylová skupina R^{26} znamenají jak shora uvedeno.

Uhlovodíková skupina R^{27} a R^{28} znamená stejnou uhlovodíkovou skupinu jako je uhlovodíková skupina v karbonylové skupině popřípadě substituované uhlovodíkovou skupinou, jak je shora uvedeno jako R' .

10

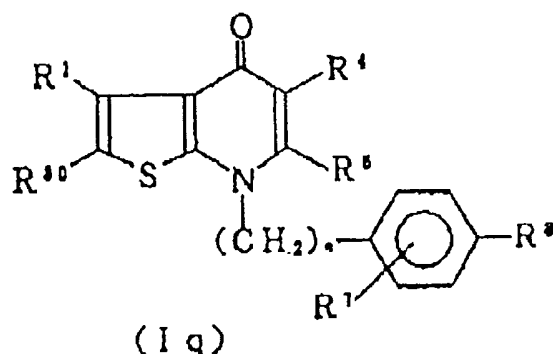
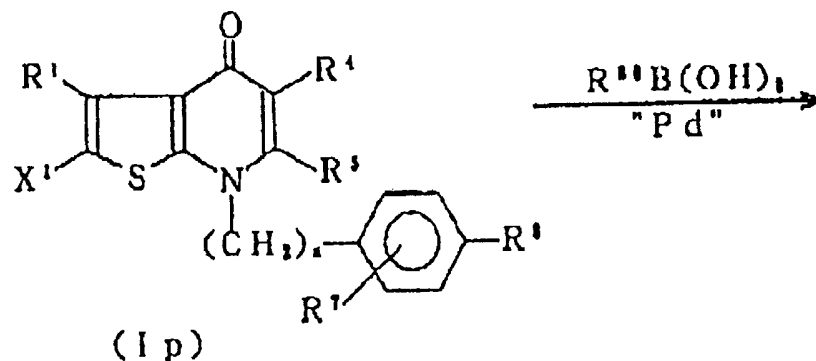
Způsob výroby 16: Ve vhodném rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci (např. ethery, jako je 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran a dioxan, a alkoholy, jako je ethylalkohol), se rozpustí sloučenina obecného vzorce Ip. K tomuto roztoku se přidá v přítomnosti ekvimolárního množství k nadbytečnému množství (2 ku 10 ekvivalentům) vhodné báze (např. uhličitán sodný) vhodný derivát arylborité kyseliny (např. kyselina fenylboritá, 3-methoxyfenylboritá a 4-ethoxy-karbonylfenylboritá). K této směsi se přidá v proudu inertního plynu (např. argon) vhodný

15

katalyzátor [např. kovové paladium včetně tetrakis(trifenylfosfin)paladia]. Tato směs se míchá po dobu od několika minut do několika hodin za teploty v rozmezí od 10 do 100 °C. Nerozpustné podíly se odstraní. Zůstane žádaný derivát obecného vzorce Iq. Předcházející způsob výroby 16 je uveden na schématu 16:

5

Schéma 16



10 v němž R^{30} znamená popřípadě substituovanou arylovou skupinu a ostatní symboly znamenají jak shora uvedeno.

15 Jako soli sloučenin podle tohoto vynálezu, získané jak shora uvedeno, jsou výhodné fyziologicky přijatelné adiční soli s kyselinami. Mezi příklady těchto solí patří soli s anorganickými kyselinami (např. kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, dusičnou, sírovou a fosforečnou) nebo s organickými kyselinami (např. kyselinou mravenčí, octovou, trifluoroctovou, fumarovou, šťavelovou, vinnou, maleinovou, citronovou, jantarovou, jablečnou, methansulfonovou, benzensulfonovou a p-toluensulfonovou). Jestliže sloučenina obecného vzorce I podle tohoto vynálezu má kyselinovou skupinu, jako je $-\text{COOH}$, pak může tvořit soli s anorganickou bází (např. alkalickým kovem nebo kovem alkalické zeminy, jako je sodík, draslík, vápník a hořečík, nebo amoniakem) nebo s organickou bází (např. trimethylaminem, triethylaminem, pyridinem, pikolinem, ethanolaminem, diethanolaminem, triethanolaminem, dicyklohexylaminem a N,N'-dibenzylethylendiaminem).

25 Mezi zvláště výhodné příklady sloučenin nebo jejich solí podle tohoto vynálezu patří ethylester 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny, ethylester 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny, ethylester 2-(4-acetylaminofenyl)-3-(N-benzyl-N-

methylaminomethyl)-4,7-dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny, 5-benzylmethylaminomethyl-1-(2-chlor-6-fluorbenzyl)-2,4(1H,3H)-dioxo-6-(4-methoxyfenyl)-3-fenylthieno[2,3-d]pyrimidin, 5-benzoyl-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-4-oxo-2-(4-propionylaminofenyl)thieno[2,3-b]pyridin, 5-benzoyl-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-2-(4-N'-methylureidofenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin, 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-4-oxo-2-(4-propionylaminofenyl)thieno[2,3-b]pyridin, 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-2-5-isobutyryl-2-(4-N'-methylureidofenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin, 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-2-(4-N'-methylureidofenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-(N-isopropyl)karboxamid, 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-2-(4-N'-methylureidofenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-(N-isopropyl-N-methyl)karboxamid, 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-2-(4-N'-methylureidofenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-(N-benzyl-N-methyl)karboxamid nebo jejich soli.

Sloučeniny nebo jejich soli podle předloženého vynálezu vyrobené jak shora uvedeno lze izolovat a čistit konvenčními způsoby dělení, jako je rekrystalizace, destilace a chromatografie. V případě, kdy se sloučenina obecného vzorce I vyrábí ve volné formě, se může převést na její sůl známými konvenčními způsoby nebo analogickými způsoby. A naopak, jestliže se získává ve formě soli, lze ji převést na volnou formu nebo na jakoukoliv jinou sůl.

V případě, kdy sloučenina nebo její sůl podle předloženého vynálezu znamená opticky aktivní sloučeninu, lze ji rozdělit na d-sloučeninu a l-sloučeninu konvenčními způsoby optického štěpení.

Jelikož sloučeniny podle tohoto vynálezu mají GnRH antagonistickou aktivitu a nízkou toxicitu, mohou být bezpečně používány pro léčení onemocnění závislých na samčích nebo samičích hormonech stejně jako pro léčení onemocnění způsobených nadměrnou sekrecí těchto hormonů u teplokrevných živočichů (např. člověka, opice, krávy, koně, psa, kočky, králíka, krysy a myši), potlačováním sekrece gonadotropního hormonu působením antagonistického účinku na GnRH receptor. Podrobněji – sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou účinné jako profylaktická nebo terapeutická činidla pro prevenci nebo léčení několika onemocnění závislých na hormonech, například rakoviny závislé na pohlavním hormonu (např. rakovina prostaty, rakovina děložního čípku, rakovina prsu, adenom hypofýzy), benigní hypertrofie prostaty, myomu uteru, endometriózy, předčasné puberty, amenorey, premenstruačního syndromu, syndromu polycystického vaječníku a akné vulgaris. Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou účinné také jako činidlo pro regulaci plodnosti u obou pohlaví (např. činidla regulující těhotenství a činidla regulující menstruační cyklus). Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou dále použít jako antikoncepční činidlo pro obě pohlaví a u žen jako činidlo indukující ovulaci. Sloučenina podle tohoto vynálezu se může používat jako činidlo pro léčení neplodnosti využitím zpětného účinku po zastavení jeho podávání. Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou užitečné jako činidla upravující estrální cyklus u zvířat z oblasti hospodářských zvířat a jako činidlo pro zlepšení kvality jedlého masa nebo pro podporu růstu zvířat. Kromě toho jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu užitečné jako činidlo podporující tření u ryb. I když se sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou používat samostatně, mohou se efektivně používat při podávání také v kombinaci se steroidním nebo nesteroidním antiandrogenním činidlem. Sloučenina podle tohoto vynálezu se může používat pro potlačování přechodného vzestupu koncentrace testosteronu v plazmě, vzestupu, ke kterému dochází při podávání GnRH superantagonisty, jako je leuprorelinacetát. Sloučenina podle tohoto vynálezu se efektivně podává v kombinaci s chemoterapeutickým činidlem pro léčení rakoviny. Při léčení rakoviny prostaty patří mezi chemoterapeutická činidla Ifosfamid, UFT, Adriamycin, Etoposid, Cisplatin a podobné. Při léčení rakoviny prsu patří mezi příklady chemoterapeutických činidel Cyclophosphamid, 5-FU, UFT, Methotrexat, Adriamycin, Mitomycin C, Mitoxantron a podobné.

Jestliže se používá sloučenina podle tohoto vynálezu v oblasti hospodářských zvířat nebo v rybníkářství, může se jako profylaktické a terapeutické činidlo shora uvedených onemocnění podávat orálně nebo neorálně podle známých způsobů. Sloučenina se smíchá s farmaceuticky přijatelným nosičem a obvykle se podává orálně jako pevný prostředek, jako je tableta, tobolka, granule nebo prášek, nebo neorálně, jako je intravenózní, subkutánní nebo intramuskulární injekce, nebo jako čípek nebo jako sublingvální tableta, která se podává pod jazyk. Dále se sublingvální, subkutánní nebo intramuskulární podávání může provádět s prodlouženým uvolňováním, jako jsou sublingválně podávané tablety nebo mikrotobolky. Denní dávka závisí na stupni postižení, věku, pohlaví, tělesné hmotnosti, rozdílech v citlivosti objektu, kterému se sloučenina podává, na době a intervalech podávání, na vlastnostech, dávkových formách a druzích lékařského přípravku a na druzích účinných složek. Denní dávka je obvykle v rozmezí, i když nikoliv specificky omezeném, od 0,01 do 10 mg, s výhodou od 0,02 do 2 mg, výhodněji od 0,01 do 1 mg na 1 kg tělesné hmotnosti teplokrevného živočicha, kterému se podává jednou denně nebo rozdělená do 2 až čtyř dávek. Denní dávka, jestliže se používá v oblasti hospodářských zvířat nebo rybníkářství, závisí na podobných podmínkách jak shora uvedeno. Pohybuje se podle druhu zvířete nebo ryby od 0,001 do 5 mg, s výhodou od 0,002 do 2 mg na 1 kg tělesné hmotnosti v jedné dávce nebo ve 2 až 3 dávkách.

Jako shora uvedené farmaceutické přijatelné nosiče se používají konvenční různé organické nebo anorganické nosiče. Používají se jako excipienty, mazadla, vazební činidla a dezintegrační činidla v pevných prostředcích, jako rozpouštědla, solubilizační činidla, suspenzační činidla, izotonizující činidla, pufrovací činidla, suspenzační činidla, izotonizující činidla, pufrovací činidla a činidla zmírňující bolesti v kapalných prostředcích. Podle nutnosti se mohou používat také další přísady, jako jsou ochranná činidla, antioxidační činidla, barvicí činidla a sladidla.

Mezi výhodné příklady shora uvedených excipientů patří laktóza, cukr, D-mannitol, škrob, krystalická celulóza a těkavější oxid křemičitý. Mezi výhodné příklady shora uvedených mazadel patří stearát hořečnatý, stearát vápenatý, talek a koloidní oxid křemičitý. Mezi výhodné příklady shora uvedených vazebných činidel patří krystalická celulóza, cukr, D-mannitol, dextrin, hydroxypropylcelulóza, hydroxymethylcelulóza a polyvinylpyrrolidon. Mezi výhodné příklady shora uvedených dezintegračních činidel patří škrob, karboxymethylcelulóza, vápenatá sůl karboxymethylcelulózy, sodná sůl kroskarmelózy a sodná sůl karboxymethylškrobu. Mezi výhodné příklady shora uvedených rozpouštědel patří voda pro injekci, alkohol, propylenglykol, makrogol, sezamový olej a kukuřičný olej. Mezi výhodné příklady shora uvedených solubilizačních činidel patří polyethylenglykol, propylenglykol, D-mannitol, benzylbenzoát, ethanol, trisaminomethan, cholesterol, triethanolamin, uhličitán sodný a citrát sodný. Mezi výhodné příklady shora uvedených suspenzačních činidel patří povrchově aktivní činidla, jako je stearyl-triethanolamin, laurylsulfát sodný, laurylaminopropionová kyselina, lecithin, benzalkoniumchlorid, benzetoniumchlorid a monoglycerylester stearové kyseliny, a hydrofilní polymery, jako je polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, sodná sůl karboxymethylcelulózy, methylcelulóza, hydroxymethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza a hydroxypropylcelulóza. Mezi výhodné příklady shora uvedených izotonizujících činidel patří chlorid sodný, glycerin a D-mannitol. Mezi výhodné příklady shora uvedených pufrovacích činidel patří roztoky pufrů, jako je fosforečnan, acetát, uhličitán a citrát. Mezi výhodné příklady shora uvedených činidel zmírňujících bolesti patří benzylalkohol. Mezi výhodné příklady shora uvedených ochranných činidel patří estery para-hydroxybenzoové kyseliny, chlorbutanol, benzylalkohol, fenethylalkohol, dehydrooctová kyselina a kyselina sorbová. Mezi výhodné příklady shora uvedených antioxidačních činidel patří siřičitan a kyselina askorbová.

Ke sloučenině podle tohoto vynálezu se přidává například suspenzační činidlo, solubilizační činidlo, stabilizační činidlo, izotonizující činidlo a ochranné činidlo; potom se směs upraví známým způsobem tak, že vznikne intravenózní, subkutánní nebo intramuskulární injekce. Tyto injekce se pak mohou zpracovat známými způsoby na lyofilizované přípravky, jestliže je to nutné.

Příklady shora uvedených farmaceutických přípravků jsou orální činidla (např. zředěné prášky, granule, tobolky a tablety), injekce, injekční roztok připravený pro kapání, externí činidla např. transnazální přípravky, perkutánní přípravky atd.), masti (např. rektální mast, vaginální mast atd.) a podobné.

5

Tyto farmaceutické prostředky se mohou vyrábět známými způsoby používanými pro výrobu farmaceutických prostředků.

10

Sloučenina podle předloženého vynálezu nebo její sůl se může vyrobit jako injekce ve formě vodné injekce společně s dispergujícími činidly [např. Tween 80 (Atlas Powder, USA), HCO 80 (Nikko Chemicals, Japonsko), polyethylenglykol, karboxymethylcelulóza, alginát sodný atd.], ochrannými činidly (např. methylparaben, propylparaben, benzylalkohol atd.), izotonizujícími činidly (např. chlorid sodný, mannitol, sorbitol, glukóza atd.) a podobně nebo ve formě olejové injekce rozpuštěním, suspendováním nebo emulgováním v rostlinném oleji (např. olivový olej, sezamový olej, olej z bavlněných semen, kukuřičný olej atd.), propylenglykolu a podobně.

15

Při přípravě farmaceutického prostředku pro orální použití se sloučenina podle předloženého vynálezu nebo její sůl hněte lisováním např. s plnidly (např. laktóza, sacharosa, škrob atd.), dezintegračními činidly (např. škrob, uhličitán vápenatý atd.), vazebnými činidly (např. škrob, arabská guma, karboxymethylcelulóza, polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylcelulóza atd.) nebo mazadly (např. talek, stearat hořečnatý, polyethylenglykol 6000 atd.) a podobně. Jestliže je to nutné, prostředek se potáhne známým způsobem činidlem, které maskuje chuť, enterosolventním potahem nebo potahem způsobujícím prodloužené působení. Mezi příklady potahovacích činidel tedy patří hydroxypropylmethylcelulóza, ethylcelulóza, hydroxymethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, polyoxyethylenglykol, Tween 80, pluronic F 68, acetátftalát celulózy, ftalát hydroxypropylmethylcelulózy, acetátsukcinát hydroxymethylcelulózy, Eudragit (kopolymer kyseliny methakrylové s kyselinou akrylovou, vyráběný firmou Rohm, Německo), červený oxid železa a podobně. Mezi enterosolventním potahem a jádrem může být také podpotahovací vrstva, která se získává známým způsobem.

30

Při přípravě prostředku pro externí použití se sloučenina podle předloženého vynálezu nebo její sůl známým způsobem převede na pevné činidlo, na polotuhé činidlo nebo na kapalné činidlo pro externí použití. Například pevný přípravek se vyrobí následujícím způsobem. Sloučenina podle předloženého vynálezu jako taková nebo po přidání/smíchání s plnidlem (např. glykol, mannitol, škrob, mikrokrytalická celulóza atd.), zahušťovacími činidly (např. přírodní gummy, deriváty celulózy, polymery kyseliny akrylové atd.) a podobnými převede na práškový prostředek. Pokud jde o kapalný prostředek, olejová nebo vodná suspenze se vyrobí způsobem téměř shodným se způsobem, kterým se připravují injekce. V případě polotuhého prostředku je výhodným prostředkem vodný nebo olejový gel nebo mast. Ve všech případech se může přidat činidlo upravující pH (např. kyselina uhličitá, fosforečná, citronová, chlorovodíková, hydroxid sodný atd.), antiseptické činidlo (např. p-hydroxybenzoáty, chlorbutanol, benzalkoniumchlorid atd.) a podobně.

40

Při výrobě masti se například sloučenina podle předloženého vynálezu nebo její sůl může zpracovat na olejovou nebo vodnou pevnou, polotuhou nebo kapalnou mast. Mezi příklady olejového základu použitelného pro shora uvedený prostředek patří glyceridy vyšších mastných kyselin [např. kakaové máslo, Witepsols (vyráběné Dynamite-Nobel) atd.], střední mastné kyseliny [např. Miglyols (vyráběné Dynamite-Nobel) atd.] a rostlinný olej (např. sezamový olej, sojový olej, olej z bavlněných semen atd.) a podobně. Mezi příklady vodného základu patří polyethylenglykoly a propylenglykol. Mezi základy pro vodný gel patří přírodní gummy, deriváty celulózy, vinylpolymery, polymery kyseliny akrylové atd.

50

Příklady provedení vynálezu

Pomocí referenčních příkladů, pracovních příkladů a příkladů testů bude předložený vynález podrobněji popsán. Tento podrobnější popis však není zamýšlen jako omezení rozsahu tohoto vynálezu.

¹H NMR spektra byla měřena na spektrometru typu Varian GEMINI 200 (200 MHz), spektrometru JEOL LAMBDA300 (300 MHz) a na spektrometru typu Bruker AM 500 (500 MHz) s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Všechny delta hodnoty jsou vyjádřeny v ppm.

Symbolsy, které jsou v tomto spisu použity, mají následující významy: s znamená singlet, d znamená dublet, t znamená triplet, dt znamená dublet tripletu, m znamená multiplet, br znamená široký signál.

Referenční příklad 1

Ethylester 2-amino-5-fenylthiofen-3-karboxylové kyseliny

Ke směsi ethylesteru kyseliny kyanoctové (6,1 g, 50 mmol), síry (1,61 g, 50 mmol), triethylaminu (3,5 ml, 25 mmol) a dimethylformamidu (10 ml) se přikape za míchání při 45 °C fenylacetaldehyd (50% (hmotn.) diethylftalátový roztok, 12,05 g, 50 mmol) během 20 minut. Směs se míchá 9 h při 45 °C. Reakční směs se zahustí. Výsledný zbytek se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného, který se pak vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se chromatografuje na silikagelu. Krystalizací ze směsi etheru s hexanem se získají mírně žluté destičky (55 g, 45 % hmotn.), t.t. 124,5 až 125,5 °C (123 až 124 °C podle literatury). Pro C₁₃H₁₃NO₂S vypočteno: 63,13 % C, 5,30 % H, 5,66 % N, nalezeno: 62,99 % C, 5,05 % H, 5,63 % N. ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,30 (2H, d, J = 7,1 Hz), 5,97 (2H, br), 7,17 až 7,46 (6H, m). IČ spektrum (KBr): 3448, 3320, 1667, 1590 a 1549 cm⁻¹.

Referenční příklad 2

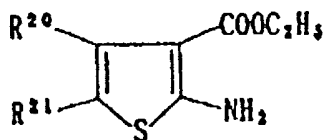
Ethylester 2-amino-4-methyl-5-(4-methoxyfenyl)thiofen-3-karboxylové kyseliny

Směs 4-methoxyfenylacetonu (16,5 g, 0,10 mol), ethylesteru kyanoctové kyseliny (12,2 g, 0,10 mol), octanu amonného (1,55 g, 20 mmol), kyseliny octové (4,6 ml, 80 mmol) a benzenu (20 ml) se zahřívá 24 h pod zpětným chladičem, při čemž se Dean-Starkovou aparaturou odstraňuje voda vznikající v reakční směsi. Po ochlazení se reakční směs zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se roztřepe mezi dichlormethan a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. K ethanolickému roztoku odparku (30 ml) se přidá síra (3,21 g, 0,10 mmol) a diethylamin (10,4 ml, 0,120 mmol). Směs se míchá 2 h při 50 až 60 °C, potom se zahustí a koncentrát se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek který se zchromatografuje na silikagelu, se překrystaluje ze směsi etheru s hexanem. Získají se tak světle žluté destičky (11,5 g, 40 % hmotn), t.t. 79 až 80 °C. Pro C₁₅H₁₇NO₃S vypočteno: 61,83 % C, 5,88 % H, 4,81 % N, 11,01 % S, nalezeno: 61,81 % C, 5,75 % H, 4,74 % N, 10,82 % S. ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,28 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,31 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,05 (2H, brs), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,8 Hz). IČ spektrum (KBr): 3426, 3328, 1651, 1586, 1550, 1505 a 1485 cm⁻¹. Hmotnostní spektrum (FAB) m/z: 291 (M⁺).

Referenční příklad 3

Jestliže se místo 4-methoxyfenylacetonu použijí různé acetonové deriváty, pak se v podstatě stejným způsobem jako shora v referenčním příkladu 2 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 1.

Tabulka 1



ref. př. 3 slouč. č.	R ²⁰	R ²¹	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	methyl	fenyl	40	64–65
2	methyl	2-methoxyfenyl	12	70–71

Referenční příklad 4

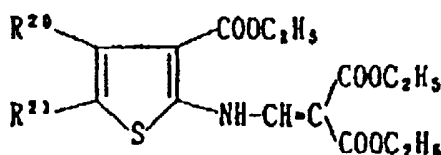
Diethylester [3-ethoxykarbonyl-5-(4-methoxyfenyl)-4-methylthiofen-2-yl]aminomethylenmalonové kyseliny

Ke sloučenině vyrobené v referenčním příkladu 2 (10 g, 34,3 mmol) se přidá diethylethoxymethylenmalonát (7,45 g, 34,5 mmol). Směs se míchá 2 h při 120 °C. Po ochlazení se přidáním etheru k reakční směsi vysrážejí krystaly. Krystaly se odfiltrují, promyjí se jednou etherem a vysuší za sníženého tlaku nad oxidem fosforečným. Získají se světle žluté krystaly (14,2 g, 90 % hmotn.), t.t. 122 až 123 °C. ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃, δ): 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,34 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,25 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,38 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,45 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 13,4 Hz), 12,74 (1H, d, J = 13,1 Hz). IČ spektrum (KBr): 2984, 1720, 1707, 1688, 1653, 1599, 1518 a 1499 cm⁻¹.

Referenční příklad 5

Jestliže se jako výchozí materiály použijí sloučeniny vyrobené v referenčním příkladu 3 nebo komerčně dostupné různé thiofenové sloučeniny, pak se v podstatě stejným způsobem jako shora v referenčním příkladu 4 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 2.

Tabulka 2



ref. př. 5 slouč. č.	R ²⁰	R ²¹	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	methyl	fenyl	92	108–109
2	fenyl	methyl	92	137–138
3	methyl	H	92	132–133
4	methyl	2-methoxyfenyl	100	amorfní

Referenční příklad 6

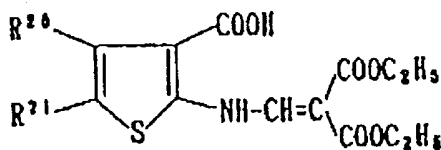
Diethylester [3-karboxy-5-(4-methoxyfenyl)-4-methylthiofen-2-yl]aminomethylenmalonové kyseliny

K roztoku sloučeniny vyrobené v referenčním příkladu 4 (7,0 g, 15,2 mmol) v dioxanu (20 ml) se přidá roztok hydroxidu draselného (5,0 g, 75,7 mmol) v ethanolu (30 ml) při 60 až 70 °C za míchání. Směs se míchá 1 h za stejné teploty, nechá se stát 1 h za teploty místnosti, přidá se k ní 2N HCl (40 ml, 80 mmol) za chlazení ledem a reakční směs se zahustí za sníženého tlaku. Výsledná žlutá sraženina se odfiltruje, promyje se směsí studené vody s ethanolem a vysuší za sníženého tlaku nad oxidem fosforečným. Získá se žlutý prášek (6,1 g, 93 % hmotn.), t.t. 184 až 187 °C. ¹H NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,30 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,15 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,24 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,08 (1H, d, J = 13,6 Hz), 12,41 (1H, d, J = 13,6 Hz). IČ spektrum (KBr): 3422, 2980, 1719, 1653, 1607, 1551 a 1512 cm⁻¹.

Referenční příklad 7

Jestliže se jako výchozí materiály použijí sloučeniny vyrobené v referenčním příkladu 5, pak se v podstatě stejným způsobem jako shora v referenčním příkladu 6 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 3.

Tabulka 3



ref. př. 7 slouč. č.	R ²⁰	R ²¹	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	methyl	fenyl	98	187–190
2	fenyl	methyl	65	173–175
3	methyl	H	94	187–189
4	methyl	2-methoxyfenyl	88	167–169

Referenční příklad 8

Ethylester 4-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-4-methylthieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

K esteru kyseliny polyfosforečné (PPE) (90 ml) se za míchání při 190 °C po malých dávkách přidá sloučenina vyrobená v referenčním příkladu 6 (6,0 g, 13,8 mmol). Tato směs se míchá 30 minut za stejné teploty. Reakční směs se vlije do vody s ledem a extrahuje se ethylacetátem. Extrahovaný roztok se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Získá se žlutý prášek (3,65 g, 77 % hmotn.). Pro analýzu se prášek překrystaluje z ethanolu. Získají se žluté krystaly, t.t. 162 až 163 °C. Pro C₁₈H₁₇NO₄S vypočteno: 62,96 % C, 4,99 % H, 4,08 % N, 9,34 % S, nalezeno: 62,89 % C, 5,04 % H, 4,01 % N, 9,34 % S. ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃, δ): 1,47 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,63 (3H, s), 4,87 (3H, s), 4,49

(2H, q, J = 7,1 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,84 (1H, s), 12,11 (1H, s).
 IČ spektrum (KBr): 3434, 2992, 1692, 1601, 1582, 1535 a 1504 cm⁻¹. Hmotnostní spektrum (FAB) m/z: 344 (MH⁺).

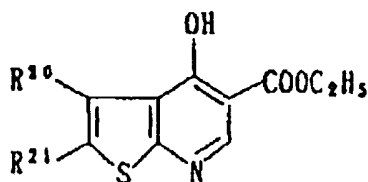
5

Referenční příklad 9

Jestliže se jako výchozí materiály použijí sloučeniny vyrobené v referenčním příkladu 7, pak se
 v podstatě stejným způsobem jako shora v referenčním příkladu 8 vyrobí sloučeniny uvedené
 v tabulce 4.

10

Tabulka 4



ref. př. 9 slouč. č.	R ²⁰	R ²¹	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	methyl	fenyl	60	155–157
2	fenyl	methyl	69	146–147
3	methyl	H	21	175–177
4	methyl	2-methoxyfenyl	73	amorfní

15

Referenční příklad 10

20

Ethylester 4-hydroxy-2-(4-nitrofenyl)-3-methylthiofeno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

25

K roztoku sloučeniny 1 vyrobené v referenčním příkladu 9 (3,76 g, 12,0 mmol) v koncentrované kyselině sírové (10 ml) se za chlazení ledem přikape roztok dusičnanu sodného (1,27 g, 15,0 mmol) v koncentrované kyselině sírové (5 ml). Tato směs se míchá 30 minut za stejné
 teploty. Reakční směs se vlije do vody s ledem a extrahuje se chloroformem. Extrahovaný roztok
 se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se
 za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Získá se žlutý prášek,
 který se překrystaluje z ethanolu. Získají se žluté krystaly (1,75 g, 41 % hmotn.), t.t. 260 až
 261 °C. Pro C₁₇H₁₄N₂O₅S vypočteno: 56,98 % C, 3,94 % H, 7,82 % N, nalezeno: 56,66 % C,
 3,91 % H, 7,86 % N. ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃, δ): 1,49 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,70
 (3H, s), 4,51 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,34 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,89 (1H, s),
 12,27 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 3002, 1692, 1605, 1514, 1350 a 1290 cm⁻¹. Hmotnostní
 spektrum (FAB) m/z: 358 (MH⁺).

35

Referenční příklad 11

4-Hydroxy-5-hydroxymethyl-2-(4-methoxyfenyl)-3-methylthieno[2,3-b]pyridin

40

K suspenzi (6 ml) hydridohlinitanu lithného (0,0326 g, 0,87 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu
 se přikape roztok sloučeniny vyrobené v referenčním příkladu 8 (0,20 g, 0,58 mmol) v bezvodém
 tetrahydrofuranu (3 ml) za teploty místnosti (15 až 35 °C, stejné rozmezí se používá i v další části

spisu). Směs se pak míchá 30 minut za teploty místnosti. Ke směsi se přidá Rocheho sůl. Výsledná sraženina se odstraní odfiltrováním. Při tomto postupu, jestliže je nutné pro ukončení reakce, se reakční směs zahřívá pod zpětným chladičem. Sraženina se promyje ethylalkoholem a chloroformem, organické podíly se spojí, zahustí se za sníženého tlaku a koncentrát se rozřepe mezi ethylacetát a vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získají se bílé krystaly (0,13 g, 74 % hmotn.). T.t. vyšší než 300 °C. ¹H NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,55 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,41 (2H, s), 7,03 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,75 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 3210, 2930, 1613, 1506 a 1255 cm⁻¹. Hmotnostní spektrum (FAB) m/z: 302 (MH⁺).

Referenční příklad 12

15 Ethylester 2-benzoyl-4-hydroxy-3-methylthieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

Ke směsi sloučeniny 3 vyrobené v referenčním příkladu 7 (5,0 g, 15,3 mmol) a bezvodého chloridu hlinitého (8,6 g, 64,5 mmol) v nitromethanu (100 ml) se postupně přikape v atmosféře dusíku za chlazení ledem benzoylchlorid (3,6 ml, 31,0 mmol). Tato směs se míchá 1 h za teploty místnosti, potom 14 h při 50 °C. Reakční směs se vlije do vody s ledem a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se hnědavý prášek (7,58 g). Tento prášek se v malých dávkách přidává za míchání při 120 °C k esteru polyfosforečné kyseliny (PPE). Směs se míchá 90 minut za stejné teploty, vlije se do vody s ledem a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Získá se žlutý prášek (0,82 g, 16 % hmotn.). Jako vzorek pro analýzu se část překrystaluje ze směsi chloroform-ethanol. Získají se žluté krystaly, t.t. 241 až 243 °C. Pro C₁₈H₁₅NO₄S.0,25 H₂O vypočteno: 62,51 % C, 4,52 % H, 4,05 % N, nalezeno: 62,77 % C, 4,22 % H, 4,30 % N. ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃-CD₃OD, δ): 1,49 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,71 (3H, s), 4,53 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,49 až 7,70 (3H, m), 8,96 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 3004, 1692, 1638, 1603, 1582, 1537 a 1431 cm⁻¹.

35 Referenční příklad 13

Ethylester 2-fenylacetyl-4-hydroxy-3-methylthieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

Jestliže se použije sloučenina 3 (10,0 g, 30,55 mmol) vyrobená v referenčním příkladu 7, pak se v podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 12 s použitím fenylacetylchloridu místo benzoylchloridu vyrobí titulní sloučenina (1,47 g, 14 % hmotn.), t.t. 208 až 204 °C. Pro C₁₉H₁₇NO₄S.0,1 EtOAc vypočteno: 63,98 % C, 4,93 % H, 3,85 % N, nalezeno: 64,25 % C, 4,66 % H, 3,52 % N. ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃-CD₃OD, δ): 1,47 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,99 (3H, s), 4,20 (2H, s), 4,49 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,26 až 7,41 (5H, m), 8,96 (1H, s), 12,50 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 3424, 2986, 1694, 1601, 1580, 1535, 1495 a 1439 cm⁻¹.

Referenční příklad 14

50 Ethylester 2-brom-4-hydroxy-3-methylthieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny 3 vyrobené v referenčním příkladu 7 (17,8 g, 54,4 mol) a pyridinu (22 ml, 0,272 mmol) v chloroformu (120 ml) se postupně přikape roztok bromu (3,4 ml, 66,0 mmol) v chloroformu (30 ml). Směs se míchá 40 minut za teploty místnosti, potom se zahustí za sníženého tlaku. Ke koncentrátu se přidá zředěná kyselina chlorovodíková. Výsledná krystalická

sraženina se odfiltruje, promyje vodou a malým množstvím studeného etheru a vysuší se nad oxidem fosforečným za sníženého tlaku. Získá se hnědý prášek (20 g). Tento prášek se přidá po malých částech k esteru polyfosforečné kyseliny (PPE) (100 ml) při 120 °C za míchání. Směs se míchá za stejné teploty 90 minut. Reakční směs se pak vlije do ledu s vodou a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Získá se světle žlutý prášek (9,53 g, 58 % hmotn.). Jako vzorek pro analýzu se část prášku překrystaluje ze směsi chloroform–methanol. Získají se bezbarvé jehličky, t.t. 214 až 216 °C. Pro molekulu $C_{11}H_{10}NO_3SBr$ vypočteno: 41,79 % C, 3,19 % H, 4,43 % N, nalezeno: 41,55 % C, 3,14 % H, 4,53 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$ – CD_3OD , δ): 1,47 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,60 (3H, s), 4,50 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 8,82 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 2990, 1694, 1605, 1578 a 1533 cm^{-1} .

15 Referenční příklad 15

Ethylester 2–brom–4–hydroxy–3–methylthieno[2,3–b]pyridin–5–karboxylové kyseliny (jiný způsob výroby sloučeniny z referenčního příkladu 14)

Směs sloučeniny 3 vyrobené v referenčním příkladu 9 (0,24 g, 1,01 mmol), N–bromsukcinimidu (10,198 g, 1,11 mmol) a chloroformu (10 ml) se vaří 3 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs vlije do vodného roztoku chloridu sodného a extrahuje chloroformem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Získá se žlutý prášek. Překrystalováním ze směsi chloroform–methanol se získají se bezbarvé jehličky (0,29 g, 91 % hmotn.), t.t. 214 až 216 °C.

Referenční příklad 16

30 Ethylester 7–benzoyl–4,7–dihydro–2–(4–methoxyfenyl)–3–methyl–4–oxothieno[2,3–b]pyridin–5–karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny vyrobené v referenčním příkladu 8 (5 g, 14,6 mmol) v pyridinu (100 ml) se přidá za chlazení ledem benzoylchlorid (1,78 ml, 15,3 mmol). Po 150 minutách míchání za teploty místnosti se k reakční směsi přidá ethanol (1 ml). Směs se zahustí za sníženého tlaku. Odparek se roztřepe mezi dichlormethan a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem. Organické vrstvy se spojí, promyjí vodou, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Krystalizací z ethanolu se získají bílé krystaly (6,41 g, 98 % hmotn.), t.t. 110 až 112 °C. Pro $C_{25}H_{21}NO_5S$ vypočteno: 67,10 % C, 4,73 % H, 3,13 % N, nalezeno: 66,95 % C, 4,68 % H, 2,93 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,14 (3H, t, $J = 7,7$ Hz), 2,42 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,26 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 7,40 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,57 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,70 (1H, t, $J = 5,9$ Hz), 8,27 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 9,14 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 2972, 1717, 1607, 1580, 1552 a 1502 cm^{-1} .

Referenční příklad 17

50 Ethylester 7–benzoyl–3–brommethyl–4,7–dihydro–2–(4–methoxyfenyl)–4–oxothieno[2,3–b]pyridin–5–karboxylové kyseliny

Směs sloučeniny vyrobené v referenčním příkladu 16 (6,39 g, 14,3 mmol), N–bromsukcinimidu (2,67 g, 15 mmol), α,α' –azobisisobutyronitrilu (0,47 g, 2,86 mmol) a tetrachlormethanu (100 ml) se vaří 1 h pod zpětným chladičem. Nerozpustné podíly se po ochlazení odfiltrují. Filtrát se zředí

chloroformem. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získají se bezbarvé jehličky (7,02 g, 93 % hmotn.), t.t. 124 až 126 °C. Pro $C_{25}H_{20}NO_3SBr$ vypočteno: 57,04 % C, 3,83 % H, 2,66 % N, nalezeno: 57,16 % C, 3,85 % H, 2,70 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,14 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,88 (3H, s), 4,26 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,68 (2H, s), 7,04 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,53 až 7,75 (5H, m), 8,35 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 9,20 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 2984, 1717, 1605 a 1502 cm^{-1} .

10 Referenční příklad 18

Ethylester 3-(N-benzoyl-N-methylaminomethyl)-4-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-thieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

- 15 Směs sloučeniny vyrobené v referenčním příkladu 17 (6,73 g, 12,8 mmol), N-ethyldiisopropylaminu (2,30 ml, 13,4 mmol), N-benzylmethylaminu (1,73 ml, 13,4 mmol) a dimethylformamidu (100 ml) se míchá 40 minut za teploty místnosti. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se roztřepe mezi dichlormethan a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se rozpustí ve směsi dichlormethanu (100 ml) a ethanolu (50 ml). K tomuto roztoku se za chlazení ledem přidá roztok ethoxidu sodného (0,88 g, 13 mmol) v ethanolu (50 ml) a směs se míchá 4 h za teploty místnosti. Reakční směs se pak zneutralizuje kyselinou octovou, rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje a odparek se roztřepe mezi dichlormethan a vodu. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se zchromatografuje na silikagelu. Produkt se překrystaluje z ethanolu. Získají se bezbarvé jehličky (4,32 g, 73 % hmotn.), t.t. 175 až 177 °C. Pro $C_{26}H_{26}N_2O_4S$ vypočteno: 67,51 % C, 5,67 % H, 6,06 % N, nalezeno: 67,43 % C, 5,72 % H, 6,06 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,45 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,35 (3H, s), 3,75 (2H, brs), 3,89 (3H, s), 3,92 (2H, s), 4,44 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 7,21 až 7,37 (7H, m), 8,87 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 3424, 3000, 1686, 1607 a 1504 cm^{-1} .

Referenční příklad 19

35

Ethylester 2-amino-4-methyl-5-(4-nitrofenyl)-thiofen-3-karboxylové kyseliny

- V podstatě stejným způsobem jako je shora popsáno v referenčním příkladu 1 se s použitím 4-nitrofenylacetanu (35,0 g, 195 mmol) místo 4-methoxyfenylacetanu, ethylesteru kyanooctové kyseliny (23 g, 19,5 mmol), octanu amonného (3,1 g, 40 mmol), kyseliny octové (9,1 ml, 159 mmol), síry (5,0 g, 160 mmol) a diethylaminu (16,0 ml, 160 mmol) vyrobí titulní sloučenina jako bezbarvé krystaly (22,2 g, 52 % hmotn.), t.t. 168 až 170 °C (překrystalováno ze směsi etheru s hexanem). Pro $C_{14}H_{14}N_2O_4S$ vypočteno: 54,89 % C, 4,61 % H, 9,14 % N, nalezeno: 54,83 % C, 4,90 % H, 9,09 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,39 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,40 (3H, s), 4,34 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,27 (2H, brs), 7,48 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,23 (2H, d, $J = 8,7$ Hz). IČ spektrum (KBr): 3446, 3324, 1667, 1580, 1545, 1506, 1491, 1475, 1410 a 1332 cm^{-1} .

Referenční příklad 20

50

Ethylester 2,4(1H,3H)-dioxo-5-methyl-6-(4-methoxyfenyl)-thieno[2,3-b]pyrimidin-3-octové kyseliny

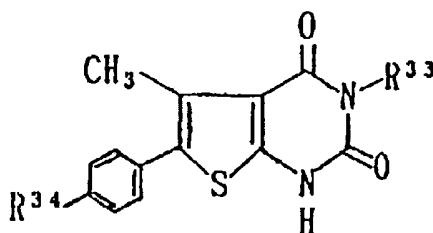
- K roztoku sloučeniny vyrobené v referenčním příkladu 1 (5,00 g, 17,20 mmol) se přidá ethylester isokyanatoctové kyseliny (2,90 ml, 25,80 mmol). Směs se míchá 6 h při 45 °C, potom se za

- sníženého tlaku zahustí a koncentrát se rozpustí v ethanolu (6 ml), ke kterému se přidá ethoxid sodný [připravený z ethanolu (30 ml) a sodíku (0,79 g, 34,30 mmol)]. Směs se míchá 24 h za teploty místnosti. Ke směsi se přidá 2N HCl (18 ml, 36 mmol). Ethanol se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se zfiltruje, promyje se směsí vody s ethanolem a vysuší se za sníženého tlaku. Následuje rekrystalizace z ethanolu. Získají se tak bílé jehličky (5,70 g, 89 % hmotn.) s t.t. 164 až 165 °C. Pro $C_{18}H_{18}N_2O_5S$ vypočteno: 57,74 % C, 4,85 % H, 7,48 % N, nalezeno: 57,78 % C, 5,03 % H, 7,45 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,30 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,45 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,26 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,78 (2H, s), 6,95 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,31 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 10,58 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 2914, 1742, 1713, 1655, 1605, 1568, 1528 a 1499 cm^{-1} .

Referenční příklad 21

- Jestliže se jako výchozí materiály použijí sloučeniny vyrobené v referenčních příkladech 2, 3 a 19, pak se v podstatě stejným způsobem jako shora v referenčním příkladu 20 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 5.

Tabulka 5



ref. př. 21 slouč. č.	R^{33}	R^{34}	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	ethylacetát	H	85	119–120
2	methyl	methoxy	84	273–276
3	fenyl	methoxy	85	>300
4	fenyl	nitro	84	>300
5	benzyl	methoxy	92	241–242
6	4-methoxyfenyl	methoxy	99	>300
7	cyklohexyl	methoxy	84	275–276
8	2-methoxyfenyl	methoxy	81	257–258
9	3-methoxyfenyl	methoxy	93	>300
10	2-chlorfenyl	methoxy	95	285–286
11	3-chlorfenyl	methoxy	97	>300
12	4-chlorfenyl	methoxy	95	>300

Referenční příklad 22

- Ethylester 2,4(1H,3H)-dioxo-6-(4-nitrofenyl)-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-3-octové kyseliny

- K roztoku sloučeniny 1 vyrobené v referenčním příkladu 21 (2,20 g, 6,39 mmol) se přidá koncentrovaná kyselina sírová (12 ml). K této směsi se za chlazení ledem přikape roztok dusičnanu sodného (550 mg, 6,47 mmol) v koncentrované kyselině sírové. Směs se míchá 1 h za chlazení ledem. Reakční směs se vlije do ledu s vodou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za

sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Získá se žlutavý prášek (1,30 g, 52 % hmotn.), který se překrystaluje ze směsi ethylacetát-hexan. Získají se žluté krystalky, t.t. 277 až 280 °C. Pro $C_{17}H_{15}N_3O_6S \cdot 0,4 H_2O$ vypočteno: 51,48 % C, 4,01 % H, 10,59 % N, nalezeno: 51,64 % C, 3,79 % H, 10,61 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,33 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,56 (3H, s), 4,28 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,79 (2H, s), 7,57 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,30 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 10,30 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 1748, 1719, 1663, 1522 a 1460 cm^{-1} .

Referenční příklad 23

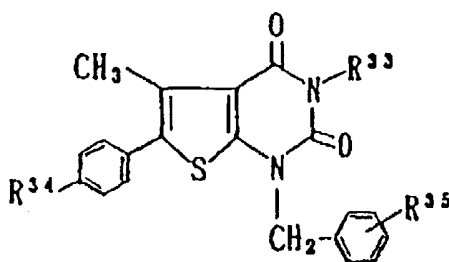
Ethylester 2,4(1H,3H)-dioxo-1-(2-fluorbenzyl)-6-(4-nitrofenyl)-5-methylthieno[2,3-d]-pyrimidin-3-octové kyseliny

K roztoku sloučeniny vyrobené v referenčním příkladu 22 (700 mg, 1,80 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) se přidá uhličitan draselný (372 mg, 2,70 mmol), jodid draselný (299 mg, 1,80 mmol) a 2-fluorbenzylchlorid (0,43 ml, 3,60 mmol). Tato směs se míchá 2 h za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí, koncentrát se roztřepe mezi ethylacetát a vodný roztok chloridu sodného. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojený extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Získá se bílý prášek (500 mg, 56 % hmotn.), t.t. 155 až 158 °C. Pro $C_{24}H_{20}N_3O_6SF \cdot 0,5 H_2O$ vypočteno: 56,91 % C, 4,18 % H, 8,30 % N, nalezeno: 56,74 % C, 3,84 % H, 8,25 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,32 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,84 (3H, s), 4,27 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,84 (2H, s), 5,30 (2H, s), 7,06 až 7,33 (4H, m), 7,54 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,27 (2H, d, $J = 8,9$ Hz). IČ spektrum (KBr): 1748, 1711, 1673, 1520 a 1491 cm^{-1} .

Referenční příklad 24

Jestliže se vychází ze sloučenin vyrobených v referenčním příkladu 21, pak se způsobem jak shora uvedeno v referenčním příkladu 23 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 6.

Tabulka 6



ref. př. 24 slouč. č.	R^{33}	R^{35}	R^{34}	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	ethylacetát	2-fluor	methoxy	85	127–128
2	methyl	2-methoxy	methoxy	91	174–175
3	methyl	2-fluor	methoxy	97	179–180
4	fenyl	2-methoxy	methoxy	93	240–241
5	fenyl	2-fluor	methoxy	96	252–253
6	fenyl	2-fluor	nitro	87	294–295
7	fenyl	3-fluor	methoxy	88	215–217
8	fenyl	4-fluor	methoxy	66	209–212

Tabulka 6 - pokračování

ref. př. 24 slouč. č.	R ³³	R ³⁵	R ³⁴	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
9	fenyl	2,4-difluor	methoxy	73	227–228
10	fenyl	2,4-difluor	methoxy	87	291–292
11	fenyl	2-chlor-6-fluor	methoxy	91	287–288
12	fenyl	2-methylthio	methoxy	81	239–240
13	benzyl	2-fluor	methoxy	86	124–126
14	benzyl	2,6-difluor	methoxy	82	161–163
15	4-methoxyfenyl	2-fluor	methoxy	87	270–272
16	4-methoxyfenyl	2,6-difluor	methoxy	83	>300
17	cyklohexyl	2-fluor	methoxy	79	172–173
18	cyklohexyl	2,6-difluor	methoxy	73	207–208
19	fenyl	2,6-difluor	nitro	93	280–282
20	2-methoxyfenyl	2-fluor	methoxy	84	195–198
21	2-methoxyfenyl	2,6-difluor	methoxy	86	205–208
22	3-methoxyfenyl	2-fluor	methoxy	89	241–242
23	3-methoxyfenyl	2,6-difluor	methoxy	85	253–255
24	2-chlorfenyl	2-fluor	methoxy	91	220–221
25	2-chlorfenyl	2,6-difluor	methoxy	83	178–182
26	3-chlorfenyl	2-fluor	methoxy	90	247–248
27	3-chlorfenyl	2,6-difluor	methoxy	93	278–279
28	4-chlorfenyl	2-fluor	methoxy	79	269–270
29	4-chlorfenyl	2,6-difluor	methoxy	91	>300

5

Referenční příklad 25

Ethylester 5-brommethyl-2,4(1H,3H)-dioxo-1-(2-fluorbenzyl)-6-(4-nitrofenyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-3-octové kyseliny

10

Směs sloučeniny vyrobené v referenčním příkladu 23 (0,300 g, 0,603 mmol), N-bromsukcinimidu (0,107 g, 0,603 mmol), α,α' -azobisisobutyronitrilu (10 mg, 0,60 mmol) a tetrachlormethanu (15 ml) se vaří 2 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se výsledné nerozpustné podíly odfiltrují od reakční směsi. Filtrát se zředí chloroformem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získají se bezbarvé jehličky (0,284 g, 82 % hmotn.), t.t. 165 až 167 °C. Pro $C_{24}H_{19}N_3O_6SBrF$ vypočteno: 50,01 % C, 3,32 % H, 7,29 % N, nalezeno: 49,87 % C, 3,27 % H, 7,23 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,31 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,26 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,78 (2H, s), 4,86 (2H, s), 5,30 (2H, s), 7,07 až 7,37 (4H, m), 7,75 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,33 (2H, d, $J = 8,8$ Hz). IČ spektrum (KBr): 1713, 1673, 1524 a 1477 cm^{-1} .

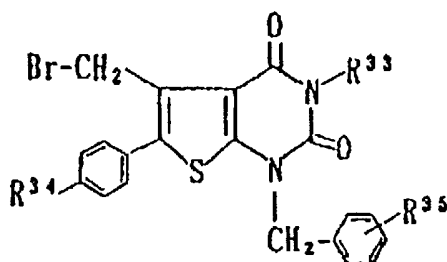
20

Referenční příklad 26

25

Jestliže se jako výchozí materiály použijí sloučeniny vyrobené v referenčním příkladu 24, pak se způsobem jak shora uvedeno v referenčním příkladu 25 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 7.

Tabulka 7



ref. př. 24 slouč. č.	R ³³	R ³⁵	R ³⁴	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	ethylacetát	2-fluor	methoxy	70	152–153
2	methyl	2-methoxy	methoxy	63	173–176
3	methyl	2-fluor	methoxy	82	175–177
4	fenyl	2-methoxy	methoxy	93	240–241
5	fenyl	2-fluor	methoxy	86	230–233
6	fenyl	2-fluor	nitro	86	224–225
7	fenyl	3-fluor	methoxy	84	215–216
8	fenyl	4-fluor	methoxy	84	232–233
9	fenyl	2,4-difluor	methoxy	84	230–231
10	fenyl	2,6-difluor	methoxy	87	250–252
11	fenyl	2-chlor-6-fluor	methoxy	86	255–257
12	fenyl	2-methylthio	methoxy	90	212–214
13	benzyl	2-fluor	methoxy	83	132–134
14	benzyl	2,6-difluor	methoxy	89	154–155
15	4-methoxyfenyl	2-fluor	methoxy	88	226–228
16	4-methoxyfenyl	2,6-difluor	methoxy	80	249–251
17	cyklohexyl	2-fluor	methoxy	86	149–151
18	cyklohexyl	2,6-difluor	methoxy	77	192–194
19	fenyl	2,6-difluor	nitro	94	228–229
20	2-methoxyfenyl	2-fluor	methoxy	77	180–181
21	2-methoxyfenyl	2,6-difluor	methoxy	79	212–214
22	3-methoxyfenyl	2-fluor	methoxy	82	234–235
23	3-chlorfenyl	2,6-difluor	methoxy	88	255–256
24	2-chlorfenyl	2-fluor	methoxy	85	175–178
25	2-chlorfenyl	2,6-difluor	methoxy	88	191–193
26	3-chlorfenyl	2-fluor	methoxy	81	243–246
27	3-chlorfenyl	2,6-difluor	methoxy	92	270–273
28	4-chlorfenyl	2-fluor	methoxy	84	271–274
29	4-chlorfenyl	2,6-difluor	methoxy	78	265–268

5 Referenční příklad 27

Hydrochlorid ethylesteru 5-benzylmethylaminomethyl-2,4(1H,3H)-dioxo-1-(2-fluorbenzyl)-6-nitrofenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-3-octové kyseliny

- 10 K roztoku sloučeniny vyrobené v referenčním příkladu 25 (0,270 g, 0,47 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) se za chlazení ledem přidá ethyldiisopropylamin (0,12 ml, 0,710 mmol) a benzylmethylamin (0,07 ml, 0,56 mmol). Směs se míchá 20 h za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí, koncentrát se roztřepe mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se spojí a vysuší
- 15 síranem hořečnatým, potom se rozpouštědlo za sníženého tlaku oddestiluje a odparek se

chromatografuje na silikagelu. Získá se bezbarvý olej (0,297 g, 100 % hmotn.). K roztoku tohoto oleje v ethylacetátu se za chlazení ledem přidá 1N etherická kyselina chlorovodíková. Směs se míchá 10 minut za stejné teploty. Reakční směs se za sníženého tlaku zahustí a koncentrát se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s etherem. Získá se odpovídající hydrochlorid (0,084 g) jako bílé krystaly, t.t. 120 až 128 °C (hydrochlorid). Pro $C_{32}H_{29}N_4O_6SF.HCl.H_2O$ vypočteno 57,27 % C, 4,81 % H, 8,35 % N, nalezeno: 57,23 % C, 4,55 % H, 8,42 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$, volný amin δ): 1,31 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,16 (3H, s), 3,61 (2H, s), 3,97 (2H, s), 4,27 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,87 (2H, s), 5,31 (2H, s), 7,10 až 7,35 (9H, m), 7,97 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,23 (2H, d, $J = 8,8$ Hz). IČ spektrum (KBr, hydrochlorid): 1711, 1665, 1522 a 1492 cm^{-1} .

Pracovní příklad 1

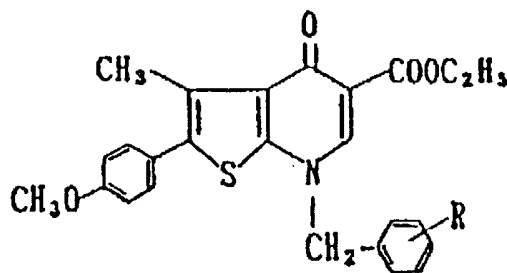
Ethylester 4,7-dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

K suspenzi hydridu sodného (60 % (hmotn.) v oleji; 123 mg, 3,08 mmol) v dimethylformamidu (3 ml) se přikape v atmosféře dusíku za chlazení ledem roztok sloučeniny vyrobené v referenčním příkladu 8 (1,0 g, 2,91 mmol) v dimethylformamidu (20 ml). Směs se míchá 30 minut za chlazení ledem, přikape se k ní roztok 2-methoxybenzylchloridu (0,92 g, 5,87 mmol) v dimethylformamidu (3 ml) a směs se míchá 23 h za teploty místnosti, potom 2 h při 70 °C, reakční směs se pak zahustí a koncentrát se roztřepe mezi ethylacetát a vodný roztok chloridu amonného. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje a odparek se chromatografuje na silikagelu. Získá se světle žlutá amorfnní látka (0,95 g, 70 % hmotn.). Pro analýzu se vzorek amorfnní látky překrystaluje ze směsi dichlor-methan-ether. Získají se žluté hranolky, t.t. 165 až 167 °C. Pro $C_{26}H_{25}NO_5S.0,5\text{ H}_2O$ vypočteno 66,08 % C, 5,55 % H, 2,96 % N, nalezeno: 66,33 % C, 5,44 % H, 2,74 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,41 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,65 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,39 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,16 (2H, s), 6,92 až 7,00 (4H, m), 7,21 až 7,41 (4H, m), 8,41 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 2980, 1727, 1684, 1609, 1590, 1497 a 1464 cm^{-1} .

Pracovní příklad 2

Jestliže se jako výchozí materiál použije sloučenina vyrobená v referenčním příkladu 8, pak se v podstatě stejným způsobem jako v pracovním příkladu 1 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 8.

Tabulka 8



pr. př. 2 slouč. č.	R	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	H	49	170–172
2	3-methoxy	71	153–155
3	4-methoxy	72	132–134
4	2-methyl	63	199–201
5	2-acetoxy	52	154–156
6	2-methylthio	49	152–154
7	4-nitro	97	98–99
8	4-(2-kyanofenyl)	62	134–136
9	4-(2-terc.butoxykarbonyl)fenyl	76	120–122

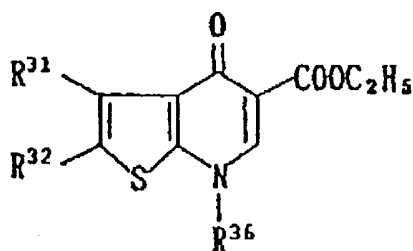
Pracovní příklad 3

5

Jestliže se jako výchozí materiály použijí sloučeniny vyrobené v referenčních příkladech 9 a 10, pak se v podstatě stejným způsobem jako v pracovním příkladu 1 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 9.

10

Tabulka 9



pr. př. 3 slouč. č.	R ³¹	R ³²	R ³⁶	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	methyl	4-nitrofenyl	2-methoxybenzyl	69	194–195
2	methyl	fenyl	2-methoxybenzyl	91	amorfní
3	fenyl	methyl	2-methoxybenzyl	73	184–186
4	methyl	benzyl	2-methoxyfenyl	47	65–70
5	methyl	fenylacetyl	2-methoxyfenyl	64	167–170
6	methyl	2-methoxyfenyl	2-methoxyfenyl	57	194–196
7	methyl	brom	2-methoxyfenyl	90	161–163
8	methyl	4-nitrofenyl	2-fluorbenzyl	90	184–186
9	methyl	4-methoxyfenyl	2-fluorbenzyl	81	117–120
10	methyl	4-methoxyfenyl	2,6-difluorbenzyl	80	amorfní
11	methyl	4-nitrofenyl	2,6-difluorbenzyl	81	215–217
12	methyl	4-nitrofenyl	2-chlor-6-fluorbenzyl	80	211–213
13	methyl	fenyl	2,6-difluorbenzyl	90	184–186
14	methyl	fenyl	2-chlor-6-fluorbenzyl	86	171–173
15	methyl	4-methoxyfenyl	1-naftyl	74	193–195
16	methyl	4-methoxyfenyl	2-methoxyfenethyl	50	134–136
17	methyl	4-methoxyfenyl	fenethyl	54	182–184
18	methyl	4-methoxyfenyl	3-fenylpropyl	62	147–149
19	methyl	4-methoxyfenyl	cinnamyl	64	170–172
20	methyl	4-methoxyfenyl	3-pikolyl	28	142–144
21	methyl	brom	2-fluorbenzyl	78	211–213
22	methyl	brom	2,6-difluorbenzyl	73	175–176

Pracovní příklad 4

5 4,7-Dihydro-5-hydroxymethyl-7-(2-methoxybenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-4-oxo-thieno[2,3-b]pyridin

K roztoku sloučeniny vyrobené z referenčního příkladu 11 (0,12 g, 0,40 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) se za teploty místnosti přidá uhličitan draselný (0,083 g, 0,60 mmol), 2-methoxybenzylchlorid (0,094 g, 0,60 mol) a jodid draselný (0,033 g, 0,20 mol). Směs se míchá 10 90 minut za teploty místnosti a 2 h při 50 °C. Reakční směs se zahustí a koncentrát se roztřepe mezi dichlormethan a vodu. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje a odparek se chromatografuje na silikagelu. Získá se světle žlutá amorfni látka, která se překrystaluje z ethylacetátu. Získají se bezbarvé krystalky, t.t. 153 až 156 °C. Pro 15 $C_{24}H_{23}NO_4S$ vypočteno 68,39 % C, 5,50 % H, 3,32 % N, nalezeno: 68,11 % C, 5,58 % H, 3,24 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$, δ): 2,67 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,59 (2H, s), 5,12 (2H, s), 6,90 až 7,00 (4H, m), 7,15 (1H, d), 7,3 až 7,4 (3H, m), 7,45 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 3400, 2936, 2838, 1618, 1547, 1504 a 1249 cm^{-1} .

20

Pracovní příklad 5

25 5-Acetoxymethyl-4,7-dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-4-oxo-thieno[2,3-b]pyridin

K roztoku sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 4 v pyridinu (0,400 g, 0,96 mmol) se za teploty místnosti přidá bezvodá kyselina octová (1,78 g, 19,0 mmol). Směs se míchá 1 h za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí. Koncentrát se roztřepe mezi ethylacetát a zředěnou kyselinu chlorovodíkovou. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se chromatografuje 30 na silikagelu. Získá se amorfni bezbarvá látka, která se překrystaluje z ethyletheru. Získají se bezbarvé krystalky (0,46 g, 100 % hmotn.), t.t. 158 až 159 °C. Pro $C_{26}H_{25}NO_5S$ vypočteno 67,37 % C, 5,44 % H, 3,02 % N, nalezeno: 67,09 % C, 5,09 % H, 3,06 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$, δ): 2,07 (3H, s), 2,67 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,86 (3H, s), 5,11 (2H, s), 5,12 (2H, s), 6,90 až 7,00 (4H, m), 7,18 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,3 až 7,4 (3H, m), 7,69 (1H, s). 35 IČ spektrum (KBr): 1752, 1626, 1578, 1508, 1506 a 1255 cm^{-1} .

Pracovní příklad 6

40 Ethylester 3-brommethyl-4,7-dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-oxo-thieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

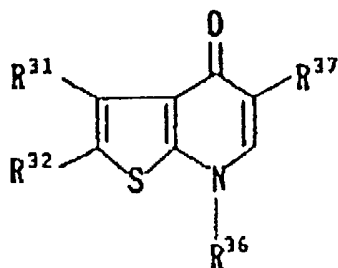
Směs sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 1 (0,35 g, 0,755 mmol), N-bromsukcinimidu (0,135 g, 0,758 mmol), α,α' -azobisisobutyronitrilu (13 mg, 0,079 mmol) a tetrachlormethanu (5 ml) se vaří 2 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se výsledné nerozpustné podíly odfiltrují od reakční směsi a filtrát se zředí chloroformem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje a odparek se překrystaluje z ethylacetátu. Získají se bezbarvé jehličky (0,272 g, 66 % hmotn.), t.t. 200 až 201 °C. Pro $C_{26}H_{24}NO_5SBr$ vypočteno 57,57 % C, 4,66 % H, 2,58 % N, 45 nalezeno: 57,75 % C, 4,31 % H, 2,31 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,40 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,86 (6H, s), 4,40 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,05 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,92 až 7,04 (4H, m), 7,23 až 7,28 (1H, m), 7,34 až 7,43 (1H, m), 7,57 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,46 (1H, s). 50 IČ spektrum (KBr): 2980, 1725, 1607, 1588 a 1497 cm^{-1} .

55

Pracovní příklad 7

Jestliže se jako výchozí materiály použijí sloučeniny vyrobené v pracovních příkladech 3, 4, 19, 65, 66 a 73, pak se v podstatě stejným způsobem jako v pracovním příkladu 6 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 10.

Tabulka 10



prac. př. 7 slouč. č.	R ³¹	R ³²	R ³⁶	R ³⁷	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	brommethyl	4-nitrofenyl	2-methoxy- benzyl	ethoxy- karbonyl	95	173–175
2	brommethyl	4-methoxy- fenyl	2-methoxy- benzyl	acetoxy- methyl	37	131–133
3	brommethyl	fenyl	2-methoxy- benzyl	ethoxy- karbonyl	71	194–196
4	fenyl	brommethyl	2-methoxy- benzyl	ethoxy- karbonyl	40	amorfní
5	brommethyl	benzoyl	2-methoxy- benzyl	ethoxy- karbonyl	36	amorfní
6	brommethyl	2-methoxy- fenyl	2-methoxy- benzyl	ethoxy- karbonyl		
7	brommethyl	bromid	2-methoxy- benzyl	ethoxy- karbonyl	59	174–175
8	brommethyl	3-methoxy- fenyl	2-methoxy- benzyl	ethoxy- karbonyl	91	83–86
9	brommethyl	4-nitrofenyl	2-fluorbenzyl	ethoxy- karbonyl	69	202–204
10	brommethyl	4-methoxy- fenyl	2-fluorbenzyl	ethoxy- karbonyl	100	amorfní
11	brommethyl	4-nitrofenyl	2,6-difluor- benzyl	ethoxy- karbonyl	81	200–202
12	brommethyl	4-nitrofenyl	2-chlor-6- fluorbenzyl	ethoxy- karbonyl	62	175–177
13	brommethyl	4-methoxy- fenyl	2-fluorbenzyl	1-acetoxy- ethyl	43	amorfní
14	brommethyl	4-nitrofenyl	2,6-difluor- benzyl	benzoyl	80	236–238
15	brommethyl	4-nitrofenyl	2,6-difluor- benzyl	isobutyryl	84	123–124
16	brommethyl	4-methoxy- fenyl	2,6-difluor- benzyl	isobutyryl	81	226–228
17	brommethyl	4-methoxy- fenyl	2-fluorbenzyl	acetyl	75	186–187

Tabulka 10 - pokračování

prac. př. 7 slouč. č.	R ³¹	R ³²	R ³⁶	R ³⁷	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
18	brommethyl	4-methoxy- fenyl	2-fluorbenzyl	propionyl	45	165–166
19	brommethyl	4-methoxy- fenyl	2-fluorbenzyl	butyryl	65	165–166
20	brommethyl	4-methoxy- fenyl	2-fluorbenzyl	hexanoyl	55	168–169
21	brommethyl	4-methoxy- fenyl	2-fluorbenzyl	valeryl	63	173–174
22	brommethyl	4-methoxy- fenyl	2-fluorbenzyl	heptanoyl	54	145–147
23	brommethyl	4-methoxy- fenyl	2-fluorbenzyl	isovaleryl	74	187–189
24	brommethyl	4-methoxy- fenyl	2-fluorbenzyl	benzoyl	75	145–147
25	brommethyl	4-ethoxy- karbonylfenyl	2-methoxy- benzyl	ethoxy- karbonyl	98	196–198
26	brommethyl	4-methoxy- fenyl	2-fluorbenzyl	ethoxy- karbonyl	77	115–120
27	brommethyl	4-diethyl- amino- karbonylfenyl	2-fluorbenzyl	ethoxy- karbonyl	40	amorfní
28	brommethyl	4-ethoxy- karbonylfenyl	2,6-difluor- benzyl	benzoyl	88	190–192
29	brommethyl	4-butoxy- fenyl	2-fluorbenzyl	ethoxy- karbonyl	40	138–140
30	brommethyl	4-methoxy- fenyl	2-fluorbenzyl	kyano-	100	216–218

5 Pracovní příklad 8

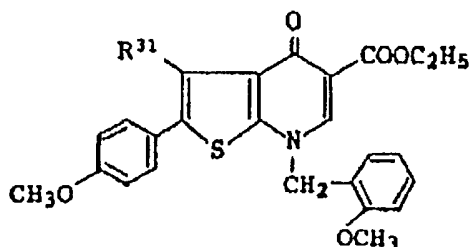
Hydrochlorid ethylesteru 3-benzylaminomethyl-4,7-dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-3-(4-methoxyfenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

- 10 K roztoku sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 6 (0,245 g, 0,452 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) se za chlazení ledem přidá triethylamin (0,10 ml, 0,717 mmol) a benzylamin (80 µl, 0,732 mmol). Směs se míchá 90 minut za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí a koncentrát se roztřepe mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým.
- 15 Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje a odparek se chromatografuje na silikagelu. Získá se bezbarvý olej (0,135 g, 53 % hmotn.). K roztoku tohoto oleje v ethanolu (4 ml) se za chlazení ledem přidá 1N ethanoličná kyselina chlorovodíková (0,2 ml). Směs se míchá 10 minut za chlazení ledem. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku. Odparek se překrystaluje z ethylacetátu a etheru. Získá se odpovídající hydrochlorid (0,133 g) jako bílé krystalky, t.t. 118 až 119 °C. Pro C₃₃H₃₂N₂O₅S.HCl.0,9 H₂O vypočteno 63,79 % C, 5,64 % H, 4,51 % N, nalezeno: 64,03 % C, 5,44 % H, 4,51 % N. ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃, volný amin, δ): 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,05 (1H, br), 3,81 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,87 (2H, s), 3,94 (2H, s), 4,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,18 (2H, s), 6,80 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,91 až 6,99 (2H, m), 7,20 až 7,42 (9H, m), 8,45 (1H, s). IČ spektrum (KBr, hydrochlorid): 3422, 2938, 1719, 1605, 1560, 1545,
- 25 1502 a 1460 cm⁻¹.

Pracovní příklad 9

- 5 Jestliže se jako výchozí materiál použije sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 6, pak se v podstatě stejným způsobem jako v pracovním příkladu 8 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 11.

Tabulka 11



10

prac. př. 9 slouč. č.	R ³¹	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	anilinomethyl	44	173–174
2	fenethylaminomethyl	34	148–145 (šťavelan)
3	fenylpropylaminomethyl	36	116–118 (hydrochlorid)
4	N'-methylpiperazinylmethyl	63	138–139
5	N'-fenylpiperazinylmethyl	61	189–190
6	4-fenylpiperidinomethyl	52	165–167
7	N'-benzylpiperazinylmethyl	86	109–110 (šťavelan)
8	ftalamidomethyl	46	221–223
9	1,2,3,4-tetrahydroisochinolylmethyl	49	156–158 (hydrochlorid)
10	benzhydrylaminomethyl	52	133–135 (hydrochlorid)
11	N-fenyl-N-benzylaminomethyl	20	93–95 (hydrochlorid)
12	methylaminomethyl	100	118–120 (hydrobromid)
13	ethylaminomethyl	100	114–116 (hydrobromid)
14	N-benzyl-N-methylaminomethyl	69	96–98 (šťavelan)
15	N-benzyl-N-methylaminomethyl	77	147–152 (hydrochlorid)
16	2-methoxybenzylaminomethyl	40	108–110 (hydrochlorid)
17	3-methylbenzylaminomethyl	28	110–112 (hydrochlorid)
18	3,4-dimethoxybenzylaminomethyl	10	129–131 (hydrochlorid)
19	2-fenylimidazo-1-ylmethyl	49	130–132
20	aminomethyl	89	104–106 (hydrobromid)
21	N-benzyl-N-dimethylamoniummethyl	40	135–137 (bromid)
22	N-methyl-N-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-aminomethyl	31	113–115 (hydrochlorid)
23	N-methyl-N-(N-methylindol-3-yl)-ethylaminomethyl	43	151–153 (hydrochlorid)
24	N-methyl-N-fenylpropylaminomethyl	64	103–105 (hydrochlorid)
25	N-methyl-N-(2-thiomethylbenzyl)-aminomethyl	77	115–117 (hydrochlorid)
26	N-methyl-N-(3,5-trifluormethylbenzyl)aminomethyl	53	130–132 (hydrochlorid)
27	N-methyl-N-(2,6-dichlorbenzyl)-aminomethyl	75	124–126 (hydrochlorid)
28	N-methyl-N-(2-nitrobenzyl)-aminomethyl	76	139–141 (hydrochlorid)
29	terc.butylaminomethyl	80	126–128 (hydrobromid)

Tabulka 11 - pokračování

prac. př. 9 slouč. č.	R ³¹	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
30	dimethylaminomethyl	98	117–119 (hydrobromid)
31	N-methyl-N-(2-chlorbenzyl)-aminomethyl	64	143–145 (hydrochlorid)
32	N-methyl-N-(3-chlorbenzyl)-aminomethyl	75	203–205 (hydrochlorid)
33	N-methyl-N-(4-chlorbenzyl)-aminomethyl	67	197–199 (hydrochlorid)
34	N-methyl-N-(2-fluorbenzyl)-aminomethyl	38	120–122 (hydrochlorid)
35	dibenzylaminomethyl	55	155–157 (hydrochlorid)
36	N-hydroxyethyl-N-benzylaminomethyl	60	112–114 (hydrochlorid)
37	N-ethoxykarbonylethyl-N-benzylaminomethyl	50	78–80 (hydrochlorid)
38	N-benzyl-N-acetamidomethyl	17	78–82 (hydrochlorid)
39	N-propyl-N-benzylaminomethyl	64	103–107 (hydrochlorid)
40	N-benzyl-N-fenethylaminomethyl	67	105–111 (hydrochlorid)
41	2-indanylaminomethyl	56	128–132 (hydrochlorid)
42	N-methyl-N-(2-indanyl)aminomethyl	24	121–125 (hydrochlorid)
43	N-methyl-N-(3-nitrobenzyl)-aminomethyl	80	209–211 (hydrochlorid)
44	N-methyl-N-(4-nitrobenzyl)-aminomethyl	80	199–201 (hydrochlorid)
45	N-methyl-N-(2-fenylbenzyl)-aminomethyl	70	112–114 (hydrochlorid)

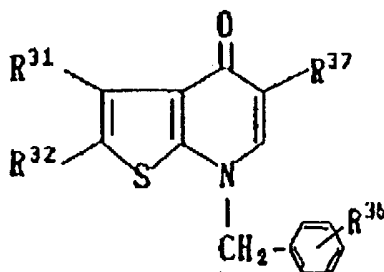
5

Pracovní příklad 10

Jestliže se jako výchozí materiál použije sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 7, pak se v podstatě stejným způsobem jako v pracovním příkladu 8 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 12.

10

Tabulka 12



15

prac. př. 10 slouč. č.	R ³¹	R ³²	R ³⁵	R ³⁷	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	N-benzyl-N-methylamino-methyl	4-nitro-fenyl	2-methoxy	ethoxy-karbonyl	73	124–126 (.HCl)
2	N-benzyl-N-methylamino-methyl	4-methoxy-fenyl	2-methoxy	ethoxy-karbonyl	30	108–117 (.HCl)
3	N-benzyl-aminomethyl	fenyl	2-methoxy	ethoxy-karbonyl	25	167–169 (.HCl)
4	N-benzyl-N-methylamino-methyl	fenyl	2-methoxy	ethoxy-karbonyl	94	117–120 (.HCl)
5	fenyl	N-benzyl-amino-methyl	2-methoxy	ethoxy-karbonyl	40	195–197 (.HCl)
6	N-benzyl-N-methylamino-methyl	benzoyl	2-methoxy	ethoxy-karbonyl	70	90–95 (.HCl)
7	N-benzyl-aminomethyl	2-methoxy-fenyl	2-methoxy	ethoxy-karbonyl	18	114–118 (.HCl)
8	N-benzyl-N-methylamino-methyl	2-methoxy-fenyl	2-methoxy	ethoxy-karbonyl	57	119–122
9	N-benzyl-aminomethyl	brom	2-methoxy	ethoxy-karbonyl	60	207–211 (šťavelan)
10	N-benzyl-N-methylamino-methyl	brom	2-methoxy	ethoxy-karbonyl	78	112–116 (šťavelan)
11	N-benzyl-N-methylamino-methyl	3-methoxy-fenyl	2-methoxy	ethoxy-karbonyl	71	115–120 (.HCl)
12	N-benzyl-N-methylamino-methyl	4-methoxy-karbonyl fenyl	2-methoxy	ethoxy-karbonyl	94	122–125 (.HCl)
13	N-benzyl-N-methylamino-methyl	4-methoxy-fenyl	2-fluor	kyano	94	203–206 (.HCl)

Pracovní příklad 11

5

4,7-Dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-4-oxothieno[2,3-b]-pyridin-N-benzylpiperazinyl-5-karboxamid

10

K 1 benzylpiperazinu (0,77 g, 4,37 mmol) se za chlazení ledem přikape roztok diisobutyl-aluminiumhydridu (1,5N, 2,9 ml, 4,37 mmol) v toluenu. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a 30 minut se míchá za této teploty. K roztoku se za stejné teploty přidá roztok sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 1 (0,50 g, 1,08 mmol) v toluenu (5 ml). Po 15 h míchání za teploty místnosti se k reakční směsi přidá methylenchlorid (30 ml). Směs se promyje vodou a vysuší se síranem sodným. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje a odparek (1,03 g pevné látky) se překrystaluje ze směsi methylenchloridu s hexanem. Získá se shora uvedená titulní sloučenina (0,48 g, 78 % hmotn.), t.t. 233 až 235 °C. Pro C₃₅H₃₅N₃O₄S.0,5 H₂O vypočteno

15

69,75 % C, 6,02 % H, 6,97 % N, 5,32 % síry, nalezeno: 69,88 % C, 6,06 % H, 6,98 % N, 5,39 % S. ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃, δ): 2,45 až 2,55 (4H, m), 2,63 (3H, s), 3,43 až 3,49 (2H, m), 3,55 (2H, s), 3,73 až 3,82 (2H, m), 3,84 (6H, s), 5,11 (2H, s), 6,89 až 6,98 (4H, m), 7,21 až 7,40 (9H, m), 7,79 (1H, s).

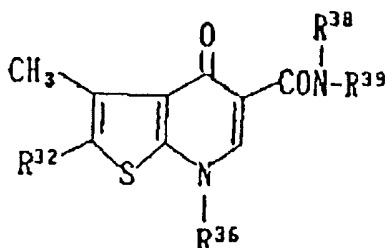
5

Pracovní příklad 12

Jestliže se jako výchozí materiál použije sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 1, pak se v podstatě stejným způsobem jako v pracovním příkladu 11 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 13.

10

Tabulka 13



15

prac. př. 12 slouč. č.	R ³²	R ³⁶	R ³⁸	R ³⁹	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	4-methoxy- fenyl	2-methoxy- benzyl	3-pyridyl	vodík	54	214–216
2	4-methoxy- fenyl	2-methoxy- benzyl	dimethyl- aminopropyl	vodík	59	160–164
3	4-methoxy- fenyl	2-methoxy- benzyl	3-pyridyl- methyl	vodík	60	168–170
4	4-nitrofenyl	2,6-di- fluorbenzyl	methyl	methoxy	80	223–224
5	fenyl	2,6-di- fluorbenzyl	methyl	methoxy	85	amorfní

Pracovní příklad 13

Hydrochlorid ethylesteru 4,7-dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-[N-methyl-N-(2-methoxybenzyl)aminomethyl]-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

20

K roztoku sloučeniny 12 vyrobené v pracovním příkladu 9 (0,30 g, 0,52 mmol) v ethylalkoholu (5 ml) se za teploty místnosti přidá triethylamin (0,21 g, 2,1 mmol) a 2-methoxybenzylchlorid (0,16 g, 1,0 mmol). Směs se míchá 60 h za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí, koncentrát se roztřepe mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se extrahuje ethylacetátem a spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje a odparek se chromatografuje na silikagelu. Získá se žlutý olej (0,23 g, 72 % hmotn.). K roztoku tohoto oleje (0,07 g, 0,10 mmol) v ethylacetátu (5 ml) se za chlazení ledem přidá 1N etherický roztok kyseliny chlorovodíkové (0,2 ml, 0,20 mmol). Směs se zahustí za sníženého tlaku. Odparek se překrystaluje z ethylacetátu s etherem. Získá se odpovídající hydrochlorid (0,07 g, 100 % hmotn.) jako bílé krystalky, t.t. 107

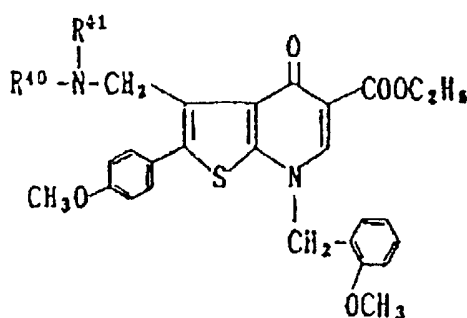
30

až 109 °C. Pro $C_{35}H_{36}N_2O_6S \cdot HCl \cdot H_2O$ vypočteno 63,01 % C, 5,89 % H, 4,30 % N, nalezeno: 63,57 % C, 6,05 % H, 3,88 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$, volný amin δ): 1,39 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,38 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,87 (2H, s), 3,88 (2H, s), 4,30 (2H, s), 4,39 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,21 (2H, s), 6,77 až 7,70 (12H, m), 8,44 (1H, s). IČ spektrum (KBr, hydrochlorid): 3422, 2944, 1721, 1605, 1499, 1464, 1383, 1294 a 1253 cm^{-1} . Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 613 (M^+).

Pracovní příklad 14

Jestliže se jako výchozí materiál použije sloučenina 12 vyrobená v pracovním příkladu 9, pak se v podstatě stejným způsobem jako v pracovním příkladu 13 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 14.

Tabulka 14



prac. př. 14 slouč. č.	R^{40}	R^{41}	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	2-methylbenzyl	methyl	84	120–122
2	3-methoxybenzyl	methyl	78	74–76
3	4-methoxybenzyl	methyl	55	126–128
4	2,3-dimethoxybenzyl	methyl	91	99–101
5	2-brombenzyl	methyl	24	141–143
6	fenethyl	ethyl	53	133–135
7	2-methoxyfenethyl	methyl	31	154–156
8	2'-kyanobifeny-4-methyl	methyl	87	120–122
9	fenylkarbamoyl	methyl	91	89–91
10	2-fenyl-2-propenyl	methyl	13	152–154
11	allyl	methyl	36	138–140
12	3-pyridylmethyl	methyl	20	160–162
13	1-naftylmethyl	methyl	47	161–163
14	2-naftylmethyl	methyl	47	148–150
15	α -methylbenzyl	methyl	35	149–151
16	2-hydroxybenzyl	methyl	18	178–180
17	2-methoxykarbonylbenzyl	methyl	36	129–131
18	2-trifluormethylbenzyl	methyl	33	129–123
19	2-thenyl	methyl	26	133–135

Pracovní příklad 15

Ethylester 2-(4-aminofenyl)-4,7-dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny 1 vyrobené v pracovním příkladu 10 (0,60 g, 1,00 mmol) v methylalkoholu (10 ml) se přidá práškované železo (0,22 g, 4,0 mmol). Směs se intenzivně míchá za chlazení ledem. Reakční směs se vlije do směsi ledu s vodou, produkt se zneutralizuje hydrogen-
 5 uhličitánem sodným a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje a odparek se chromatografuje na silikagelu. Krystalizací ze směsi chloroformu s etherem se získají žluté jehličky (0,40 g, 71 % hmotn.), t.t. 120 až 122 °C. Pro $C_{33}H_{33}N_3O_4S \cdot HCl \cdot 3/2 H_2O$ vypočteno 66,65 % C, 6,10 % H, 7,07 % N, nalezeno: 66,16 % C, 5,76 % H, 7,13 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$, volný amin δ): 1,38 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,14 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,17 (2H, s), 4,39 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,21
 10 (2H, s), 6,72 (2H, d), 6,96 (2H, t), 7,20 (4H, m), 7,35 (1H, t), 7,64 (2H, d), 8,37 (1H, s). IČ spektrum (KBr, hydrochlorid): 3454, 1690, 1603, 1499, 1386 a 1317 cm^{-1} . Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 568 (M^+).

15

Pracovní příklad 16

Hydrochlorid 4,7-dihydro-5-hydroxymethyl-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-7-(2-methoxybenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

20

K roztoku sloučeniny 2 vyrobené v pracovním příkladu 10 (0,390 g, 0,67 mmol) v methylalkoholu (40 ml) se přidá vodný roztok uhličitanu draselného [připravený z uhličitanu draselného (0,185 g, 1,34 mmol) a vody (8 ml)]. Po 30 minutách míchání za teploty místnosti se reakční
 25 směs zahustí a koncentrát se roztřepe mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získá se světle žlutý olej (0,36 g, 100 % hmotn.). K roztoku tohoto oleje (0,10 g) v tetrahydrofuranu (5 ml) se za chlazení ledem přidá 1N etherový roztok kyseliny chlorovodíkové (0,37 ml, 0,37 mmol). Směs se míchá 10 minut za chlazení ledem. Reakční směs se za sníženého tlaku zahustí. Krystalizací z etheru se
 30 získá odpovídající hydrochlorid (0,105 g, 100 % hmotn.) jako bílé krystaly, t.t. (hydrochlorid) 135 až 140 °C. Pro $C_{32}H_{33}N_2O_4S \cdot Cl$ vypočteno 66,60 % C, 5,76 % H, 4,85 % N, nalezeno: 66,57 % C, 5,90 % H, 4,54 % N. 1H NMR spektrum (500 MHz, $CDCl_3$, volný amin δ): 2,76 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,37 (2H, s), 4,45 (1H, brs), 4,55 (1H, brs), 4,77 (2H, s), 5,53 (2H, s), 6,94 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,98 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,06 (2H, brd), 7,3 až 7,45 (7H, m),
 35 7,50 (1H, m), 8,27 (1H, s). IČ spektrum (KBr, hydrochlorid): 3388, 1607, 1499 a 1253 cm^{-1} . Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 541 (M^+).

Pracovní příklad 17

40

Hydrochlorid 4,7-dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxamidu

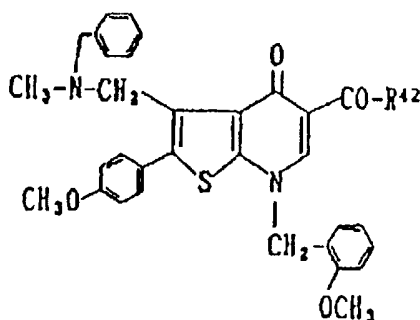
Bezvodý amoniak (22 ml) se rozpustí v toluenu (5 ml) při -78 °C. K tomuto roztoku se při stejné
 45 teplotě přidá toluenový roztok diisobutylaluminiumhydridu. Tato směs se potom ohřeje na teplotu místnosti a míchá se dalších 30 minut. K tomuto roztoku se za teploty místnosti přidá roztok sloučeniny 15 vyrobené v referenčním příkladu 9 (0,25 g, 0,425 mmol) v toluenu (4 ml). Směs se míchá další 1 h za teploty místnosti a potom se roztřepe mezi dichlormethan a vodu. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem. Spojená organická vrstva se promyje vodou, vysuší
 50 nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se chromatografuje na silikagelu. Získají se tak bezbarvé krystaly. K roztoku těchto krystalů (0,130 g, 0,23 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se za chlazení ledem přidá 1N roztok kyseliny chlorovodíkové v etheru (0,46 ml, 0,46 mmol) a směs se míchá 10 minut za chlazení ledem. Reakční směs se za sníženého tlaku zahustí. Krystalizací z etheru se získají bílé krystaly
 55 odpovídajícího hydrochloridu (0,143 g, 100 % hmotn.), t.t. 152 až 157 °C. Pro $C_{32}H_{32}N_3O_4S \cdot Cl$

vypočteno: 66,71 % C, 5,60 % H, 4,86 % N, nalezeno: 66,28 % C, 5,80 % H, 4,51 % N. ^1H NMR spektrum (500 MHz, CDCl_3 , volný amin δ): 2,84 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,35 (1H, q, $J = 4,8$ Hz), 4,6 až 4,8 (3H, m), 5,31 (2H, s), 6,09 (1H, s), 6,95 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 6,99 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,03 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,30 až 7,36 (4H, m), 7,40 až 7,50 (5H, m), 8,94 (1H, s), 9,70 (1H, br), 11,61 (1H, br). IČ spektrum (KBr, hydrochlorid): 1663, 1605, 1578, 1502 a 1255 cm^{-1} . Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 554 (MH) $^+$.

Pracovní příklad 18

Sloučenina 15 vyrobená v pracovním příkladu 9 se nechá zreagovat s různými aminovými deriváty v podstatě stejným způsobem jako shora v pracovním příkladu 17. Vyrobí se tak sloučeniny uvedené v tabulce 15.

Tabulka 15



pr. př. 18 slouč. č.	R^{42}	výtěžek (% hmotn.)	t.t. ($^{\circ}\text{C}$)
1	N,N-dimethylamino	51	136–144 (hydrochlorid)
2	N'-benzylpiperazino	26	168–174 (hydrochlorid)
3	piperidino	38	133–142 (hydrochlorid)

Pracovní příklad 19

Ethylester 4,7-dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-2-(3-methoxyfenyl)-3-N-methyl-oxothieno-[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

Ke směsi sloučeniny 7 vyrobené v pracovním příkladu 3 (0,615 g, 1,41 mmol), 3-methoxyfenylborité kyseliny (9,321 g, 2,11 mmol), 2M uhličitany sodného (3,53 ml, 7,06 mmol) a 1,2-dimethoxyethanu (30 ml) se v atmosféře argonu přidá tetrakis(trifenyfosfin)paládium (0,163 g, 0,141 mmol) a směs se vaří pod zpětným chladičem 24 h. Po ochlazení se k reakční směsi přidá ethylacetát a nerozpuštěné podíly se odfiltrují celitem. Filtrát se roztřepe mezi ethylacetát a vodný roztok chloridu sodného. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojená organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se chromatografuje na silikagelu. Získá se amorfni látka (0,446 g, 68 % hmotn.). Pro $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S} \cdot 0,5\text{ H}_2\text{O}$ vypočteno: 66,08 % C, 5,55 % H, 2,96 % N, nalezeno: 66,33 % C, 5,40 % H, 2,91 % N. ^1H NMR spektrum (200 MHz, CDCl_3 , δ): 1,41 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,69 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,39 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,16 (2H, s), 6,87 až 7,02 (5H, m), 7,22 až 7,42 (3H, m), 8,42 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 3440, 2938, 1727, 1688, 1607, 1493 a 1465 cm^{-1} .

Pracovní příklad 20

Hydrochlorid ethylesteru 4,7-dihydro-2-(4-methoxyfenyl)-3-(N-methyl-N-benzylamino-methyl)-7-(2-methylthiobenzyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

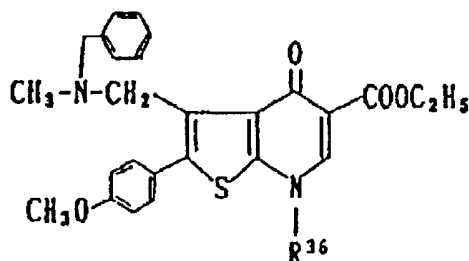
- 5 Směs sloučeniny vyrobené v referenčním příkladu 18 (0,12 g, 0,26 mmol), uhličitanu draselného (54 mg, 0,39 mmol) 2-methylthiobenzylchloridu (54 mg, 0,31 mmol), jodidu draselného (18 mg, 0,1 mmol) a dimethylformamidu (3 ml) se míchá 3 h při 50 °C. Po ochlazení se rozpouští za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se chromatografuje na silikagelu, rozpustí se v ethylacetátu
10 (20 ml) a k tomuto roztoku se přidá 1N roztok kyseliny chlorovodíkové v etheru (0,33 ml), který se zahustí za sníženého tlaku. Koncentrát krystalizací z etheru poskytne světle žluté krystaly odpovídajícího hydrochloridu (0,1 g, 64 % hmotn.), t.t. 118 až 120 °C. Pro $C_{34}H_{34}N_2O_4S_2 \cdot HCl \cdot 0,4 H_2O$ vypočteno: 63,57 % C, 5,62 % H, 4,36 % N, nalezeno: 63,81 % C, 5,82 % H, 4,49 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,38 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,52 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,38 (3H, signál podobný q, $J = 7,1$ Hz), 4,60 (1H, brs), 4,75 (2H, brs), 5,39 (2H, s), 7,04 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,23 až 7,53 (11H, m), 8,39 (1H, s), 11,82 (1H, brs).
15 IČ spektrum (KBr): 3406, 2980, 1719, 1605 a 1502 cm^{-1} .

20 Pracovní příklad 21

Jestliže se jako výchozí materiál použije sloučenina vyrobená v referenčním příkladu 18 a reakce se provádí s různými halogenovými sloučeninami v podstatě stejným způsobem jako v pracovním příkladu 20, vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 16.

25

Tabulka 16



prac. př. 21 slouč. č.	R^{36}	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	2-methoxybenzyl	65	109–113 (hydrochlorid)
2	4-methoxybenzyl	65	200–204 (hydrochlorid)
3	3-fluorbenzyl	61	203–207 (hydrochlorid)
4	1-naftylmethyl	62	187–192 (hydrochlorid)
5	2-naftylmethyl	77	122–125 (hydrochlorid)
6	2-methoxyfenethyl	57	76–81 (hydrochlorid)
7	2-trifluormethylbenzyl	66	189–194 (hydrochlorid)

30

Pracovní příklad 22

4,7-Dihydro-5-formyl-7-(2-methoxybenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin

35

K roztoku sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 16 (0,54 g, 0,10 mmol) v chloroformu (10 ml) se přidá aktivní oxid manganičitý (0,27 g) a směs se míchá 1 h za teploty místnosti.

Reakční směs se zfiltruje celitem a celit se promyje chloroformem. Spojený filtrát se zahustí. Koncentrát se chromatografuje na silikagelu. Získá se žlutá pevná látka, která krystalizací ze směsi ethylacetát–ether poskytne bílé krystaly (0,014 g, 25 % hmotn.), t.t. 181 až 185 °C. Pro $C_{32}H_{30}N_2O_4S \cdot 0,8 SiO_2$ vypočteno: 65,51 % C, 5,15 % H, 4,77 % N, nalezeno: 63,25 % C, 5,13 % H, 5,25 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$, δ): 2,40 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,8 až 4,0 (2H, br), 4,33 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,9 až 7,1 (5H, m), 7,2 až 7,4 (7H, m), 7,64 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 8,31 (1H, s), 10,45 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 2934, 1688, 1603, 1502, 1386 a 1255 cm^{-1} . Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 539 (MH) $^+$.

Pracovní příklad 23

Ethylester 2–(4-acetylaminofenyl)–4,7-dihydro–7–(2-methoxybenzyl)–3–(N-methyl–N-benzylaminomethyl)–4-oxothieno[2,3-b]pyridin–5-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 15 (0,11 g, 0,20 mmol) se za chlazení ledem přidá anhydrid kyseliny octové (1 ml) a pyridin (0,29 g, 10,0 mmol). Směs se míchá 8 h za teploty místnosti. Reakční směs se vlije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, který se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se chromatografuje na silikagelu. Produkt se krystaluje z etheru. Získá se tak bílý krystalický prášek (0,07 g, 58 % hmotn.), t.t. 161 až 163 °C. 1H NMR spektrum (500 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 1,35 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,10 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,2 až 4,4 (4H, m), 4,42 (1H, d), 4,58 (1H, d), 5,51 (2H, s), 6,70 (1H, t), 7,05 (1H, d), 7,1 až 7,3 (1H, m), 7,3 až 7,5 (7H, m), 7,68 (1H, s), 7,78 (2H, d), 8,88 (1H, s), 10,33 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 3258, 1717, 1686, 1605, 1495, 1317 a 1253 cm^{-1} . Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 610 (MH) $^+$.

Pracovní příklad 24

Ethylester 4,7-dihydro–2–(4-formylaminofenyl)–7–(2-methoxybenzyl)–3–(N-methyl–N-benzylaminomethyl)–4-oxothieno[2,3-b]pyridin–karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 15 (0,23 g, 4,00 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se za chlazení ledem přidá směs anhydridu kyseliny octové a kyseliny mravenčí [která se připraví přidáním kyseliny mravenčí [99% (hmotn.), 6,00 mmol] k anhydridu kyseliny octové (0,41 g, 4,00 mmol) za chlazení ledem a mícháním výsledné směsi 2 h při 60 °C]. Tato směs se pak míchá 8 h za teploty místnosti.

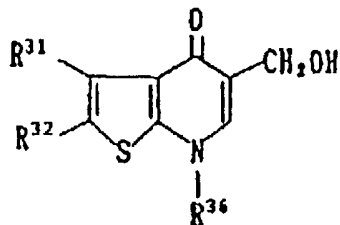
Reakční směs se vlije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, který se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se chromatografuje na silikagelu. Krystalizací ze směsi chloroform–ether se získají bílé jehličky (0,17 g, 72 % hmotn.), t.t. 185 až 187 °C. Pro $C_{34}H_{33}N_3O_5S \cdot 0,5 H_2O$ vypočteno: 67,53 % C, 5,67 % H, 6,95 % N, nalezeno: 67,04 % C, 5,28 % H, 6,97 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,38 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,13 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,17 (2H, s), 4,38 (2H, q), 5,18 (2H, s), 6,97 (1H, t), 7,1 až 7,7 (8H, m), 7,38 (1H, t), 7,5 až 7,7 (2H, m), 7,9 až 7,9 (2H, m), 8,40 (1H, s), 8,44 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 3336, 2978, 1723, 1605, 1495, 1439 a 1305 cm^{-1} . Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 596 (MH) $^+$.

Pracovní příklad 25

Jestliže se jako výchozí sloučeniny použijí sloučenina vyrobená v referenčním příkladu 11 a sloučenina odvozená od sloučeniny v referenčním příkladu 18 redukcí podle v podstatě

stejného způsobu jako v referenčním příkladu 11, v podstatě stejným způsobem jako v pracovním příkladu 4 se vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 17.

5 Tabulka 17



prac. př. 25 slouč. č.	R ³¹	R ³²	R ³⁶	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	methyl	4-methoxy- fenyl	2-fluorbenzyl	76	184–185
2	N-methyl- N-benzyl- aminomethyl	4-methoxy- fenyl	2-fluorbenzyl	92	amorfní

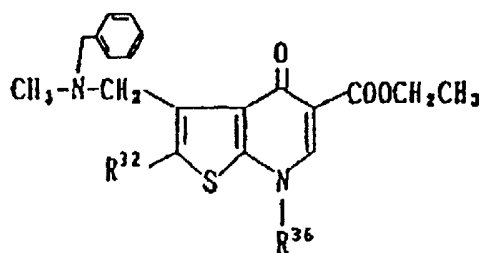
Pracovní příklad 26

10

Jestliže se jako výchozí sloučenina použije sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 7, podle v podstatě stejného způsobu jako v pracovním příkladu 8 se vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 18.

15

Tabulka 18



prac. př. 26 slouč. č.	R ³²	R ³⁶	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	4-nitrofenyl	2-fluorbenzyl	83	140–144
2	4-nitrofenyl	2,6-difluorbenzyl	91	145–147
3	4-nitrofenyl	2-chlor-6-fluor- benzyl	78	175–177

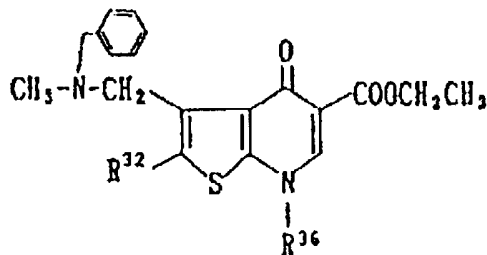
20

Pracovní příklad 27

Jestliže se jako výchozí sloučenina použije sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 26, podle v podstatě stejné reakce jako v pracovním příkladu 15 se vyrobí sloučenina uvedená v tabulce 19.

5

Tabulka 19



prac. př. 27 slouč. č.	R ³²	R ³⁶	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	4-aminofenyl	2-fluorbenzyl	79	158–160
2	4-aminofenyl	2,6-difluorbenzyl	96	195–196
3	4-aminofenyl	2-chlor-6-fluor- benzyl	71	144–146

10

Pracovní příklad 28

4,7-Dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-5-formyl-2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-4-oxothieno[2,3-b]-pyridin

15

Sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 25 (4,10 g) se míchá 1 h za teploty místnosti s oxidem manganičitým (20,5 g) v chloroformu (120 ml). Reakční směs se zfiltruje celitem. Filtrát se zahustí dosucha. Koncentrát se zchromatografuje na silikagelu. Rekrytalizací ze směsi methylenchlorid-ethylacetát se získají bezbarvé krystaly (3,72 g, 83 % hmotn.). ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃, δ): 2,66 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,26 (2H, s), 6,96 (2H, d), 7,1 až 7,4 (6H, m), 8,17 (1H, s), 10,44 (1H, s).

20

Pracovní příklad 29

25

4,7-Dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-5-(1-hydroxyethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-4-oxo-thieno[2,3-b]pyridin

30

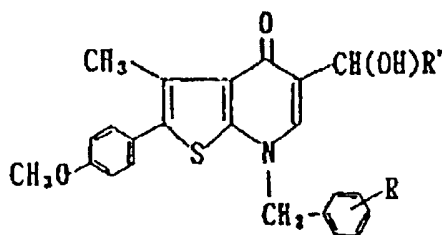
Sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 28 (1,0 g) se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml). K tomuto roztoku se za chlazení ledem přidá methylmagneziumbromid (0,35 g) a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Následuje míchání po dobu 3 h. Reakční směs se zfiltruje celitem. Filtrát se zahustí dosucha. Ke koncentrátu se přidá nasycený vodný roztok chloridu amonného (20 ml) a ethylacetát (20 ml). Směs se promíchá, vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (20 ml) a spojená organická vrstva se vysuší. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje a odparek se zchromatografuje na silikagelu. Získá se tak žlutá amorfnní látka (1,10 g, 100 % hmotn.). ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃, δ): 1,55 (3H, d), 2,66 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,94 (1H, q), 5,20 (2H, s), 6,95 (2H, d), 7,1 až 7,2 (3H, m), 7,3 až 7,4 (3H, m), 7,44 (1H, s).

35

Pracovní příklad 30

- 5 Jestliže se sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 28 podrobí reakcím s Grignardovými činidly místo methylmagneziumbromidem podle v podstatě stejného způsobu jako v pracovním příkladu 29, získají se sloučeniny uvedené v tabulce 20.

Tabulka 20



10

prac. př. 30 slouč. č.	R	R'	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	2-methoxy	methyl	100	amorfní
2	2-fluor	ethyl	97	amorfní
3	2-fluor	propyl	92	amorfní
4	2-fluor	fenyl	71	amorfní
5	2-fluor	isopropyl	85	amorfní
6	2-fluor	butyl	95	amorfní
7	2-fluor	sek.butyl	72	amorfní
8	2-fluor	terc.butyl	77	amorfní
9	2-fluor	pentyl	75	amorfní
10	2-fluor	cyklopentyl	75	amorfní
11	2-fluor	hexyl	68	amorfní
12	2-fluor	cyklohexyl	100	amorfní
13	2-fluor	4-fluorfenyl	92	amorfní
14	2-fluor	benzyl	46	amorfní

Pracovní příklad 31

- 15 5-Acetyl-4,7-dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-4-oxothieno[2,3-b]-pyridin

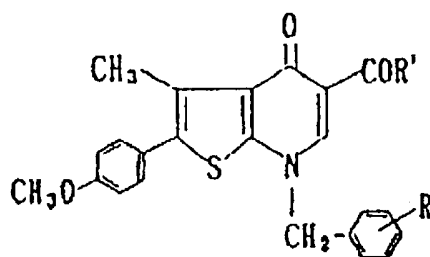
20 Sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 29 (0,50 g) se míchá 3 h při 40 °C s oxidem manganičitým v chloroformu (50 ml). Reakční směs se zfiltruje celitem. Filtrát se zahustí dosucha. Rekrystalizací odparku ze směsi hexan-ethylacetát se získají bezbarvé krystaly (0,35 g, 70 % hmotn.), t.t. 215 až 216 °C. Pro C₂₄H₂₀NO₃S vypočteno: 68,44 % C, 4,78 % H, 3,33 % N, nalezeno: 68,35 % C, 4,70 % H, 3,41 % N. ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃, δ): 2,26 (3H, s), 2,78 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,96 (2H, d), 7,1 až 7,5 (6H, m), 8,37 (1H, s). Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 422 (MH)⁺.

25

Pracovní příklad 32

- 30 Jestliže se použije sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 30, podle v podstatě stejného způsobu jako v pracovním příkladu 31 se získají sloučeniny uvedené v tabulce 21.

Tabulka 21



prac. př. 32 slouč. č.	R	R'	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	2-methoxy	methyl	80	156–157
2	2-fluor	ethyl	67	180–181
3	2-fluor	propyl	65	170–171
4	2-fluor	fenyl	84	183–184
5	2-fluor	isopropyl	70	172–174
6	2-fluor	butyl	83	162–163
7	2-fluor	sek.butyl	75	132–133
8	2-fluor	terc.butyl	44	141–144
9	2-fluor	pentyl	88	145–144
10	2-fluor	cyklopentyl	62	182–183
11	2-fluor	hexyl	66	125–126
12	2-fluor	cyklohexyl	69	191–192
13	2-fluor	4-fluorfenyl	86	187–188

5

Pracovní příklad 33

5-Acetyl-3-brommethyl-4,7-dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-oxothieno-[2,3-b]pyridin

10

Sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 31 (0,32 g) se rozpustí v tetrachlormethanu (60 ml). Tento roztok se vaří 2 h pod zpětným chladičem společně s N-bromsukcinimidem (0,144 g) a α,α' -azobisisobutyronitrilem (0,013 g). Po ochlazení se k reakční směsi přidá chloroform. Směs se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (20 ml). Organická vrstva se vysuší. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se zchromatografuje na silikagelu. Získá se žlutá amorfnní látka, která se překrystaluje ze směsi chloroform-iso-propylalkohol-ethylacetát. Získají se tak bezbarvé jehličky (0,29 g, 75 % hmotn.), t.t. 226 až 228 °C. ^1H NMR spektrum (200 MHz, CDCl_3 , δ): 2,81 (3H, s), 3,86 (3H, s), 5,03 (2H, s), 5,26 (2H, d), 7,03 (2H, d), 7,1 až 7,5 (4H, m), 7,55 (2H, d), 8,38 (1H, s).

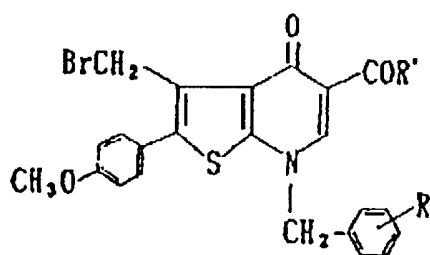
20

Pracovní příklad 34

Jestliže se jako výchozí materiály použijí sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 32, pak se podle v podstatě stejných reakcí jak je shora popsáno v pracovním příkladu 33 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 22.

25

Tabulka 22



prac. př. 34 slouč. č.	R	R'	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	2-methoxy	methyl	68	206–208
2	2-fluor	ethyl	48	186–187
3	2-fluor	propyl	65	165–166
4	2-fluor	fenyl	75	145–147
5	2-fluor	isopropyl	81	123–124
6	2-fluor	butyl	63	173–174
7	2-fluor	sek.butyl	68	146–148
8	2-fluor	terc.butyl	80	98–99
9	2-fluor	isobutyl	74	187–189
10	2-fluor	pentyl	55	168–169
11	2-fluor	cyklopentyl	45	166–167
12	2-fluor	hexyl	54	146–147
13	2-fluor	cyklohexyl	61	169–170
14	2-fluor	4-fluorfenyl	94	135–136

5 Pracovní příklad 35

5-Acetyl-4,7-dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-(N-methyl-N-benzylamino-methyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin

- 10 Sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 33 (0,25 g) se rozpustí v dimethylformamidu (20 ml). K tomuto roztoku se za teploty místnosti přidá diisopropylethylamin (0,079 g) a N-benzylmethylamin (0,074 g). Tato směs se míchá 90 minut za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí dosucha za sníženého tlaku. Odparek se rozřepe mezi ethylacetát (100 ml) a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (100 ml).
- 15 Spojená organická vrstva se vysuší. Rozpouštědlo se oddestiluje a odparek chromatografií na silikagelu poskytne žlutou amorfni sloučeninu (0,27 g). Tato amorfni sloučenina se rozpustí v methylenchloridu (5 ml) a za chlazení ledem se k ní přidá 1N roztok kyseliny chlorovodíkové v etheru (1 ml). Výsledná krystalická sraženina se odfiltruje. Získá se tak titulní sloučenina (0,22 g, výtěžek 77 % hmotn.), t.t. 185 až 193 °C. Pro $C_{32}H_{30}N_2O_3SClF_2 \cdot 2H_2O$ vypočteno: 62,68 % C, 5,59 % H, 4,57 % N, nalezeno: 63,16 % C, 5,62 % H, 4,56 % N. 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$, δ): 2,80 (3H, s), 2,87 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,3 až 4,44 (1H, m), 4,6 až 4,8 (3H, m), 5,35 (2H, s), 7,03 (2H, d), 7,2 až 7,5 (11H, m), 8,48 (1H, s), 11,8 (1H, brs).
- 20 Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 541 (MH) $^+$.

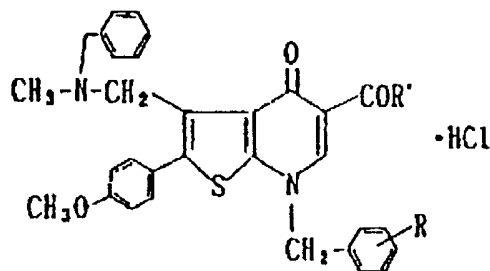
25

Pracovní příklad 36

Jestliže se jako výchozí materiály použijí sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 34, podle v podstatě stejných reakcí jako v pracovním příkladu se získají sloučeniny uvedené v tabulce 23.

30

Tabulka 23



prac. př. 36 slouč. č.	R	R'	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	2-methoxy	methyl	100	124–130
2	2-fluor	ethyl	83	163–172
3	2-fluor	propyl	62	145–150
4	2-fluor	fenyl	50	154–161

5 Pracovní příklad 37

Ethylester 4,7-dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-2-(4-N'-methylureidofenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

- 10 K roztoku sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 26 (0,11 g, 0,20 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se přidá pyridin (0,5 ml). K této směsi se za chlazení ledem přikape methylisokyanát (0,064 ml). Směs se míchá 4 h za teploty místnosti. Reakční směs se za sníženého tlaku zahustí. Koncentrát se rozpustí v chloroformu, promyje se vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se
- 15 zchromatografuje na silikagelu. Krystalizací ze směsi ethanolu s ethylacetátem se získají bílé jehličky (0,09 g, 73 % hmotn.), t.t. 216 až 220 °C. Pro $C_{34}H_{33}N_4O_4SF_2H_2O$ vypočteno: 62,95 % C, 5,75 % H, 8,64 % N, nalezeno: 63,22 % C, 5,60 % H, 8,39 % N. 1H NMR spektrum (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1,44 (3H, t), 2,25 (3H, brs), 2,84 (3H, s), 4,35 (2H, brs), 4,43 (2H, q), 4,90 (2H, brs), 5,62 (2H, s), 7,20 až 7,32 (7H, m), 7,45 až 7,60 (6H, m), 8,85 (1H, s).
- 20 IČ spektrum (KBr): 3308, 1698, 1605, 1499, 1319, 1236 a 1183 cm^{-1} . Hmotnostní spektrum m/z 613 (MH) $^+$.

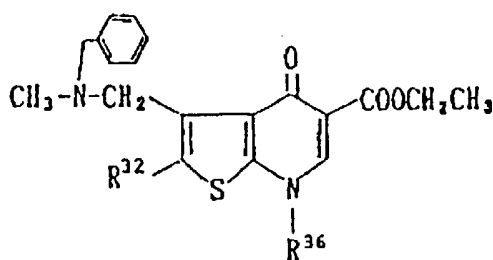
Pracovní příklad 38

25

Jestliže se jako výchozí materiály použijí sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 27, pak se podle v podstatě stejných reakcí jak je shora popsáno v pracovních příkladech 23, 24 a 37 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 22 jako odpovídající hydrochloridy.

30

Tabulka 24



prac. př. 38 slouč. č.	R ²¹	R ²²	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	4-acetyl- 4-aminofenyl	2-fluorbenzyl	84	118–120
2	4-propionyl- 4-aminofenyl	2-fluorbenzyl	74	221–223
3	4-isobutyryl- 4-aminofenyl	2-fluorbenzyl	72	118–192
4	4-benzoyl- 4-aminofenyl	2-fluorbenzyl	53	141–143
5	4-methansulfon- amidofenyl	2-fluorbenzyl	95	>300

Pracovní příklad 39

- 5 Hydrochlorid 5-benzylmethylaminomethyl-2,4(1H,3H)-dioxo-1-(2-fluorbenzyl)-6-(4-methoxyfenyl)-3-fenylthieno[2,3-d]pyrimidinu

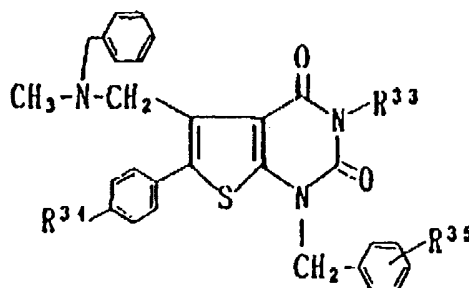
K roztoku sloučeniny 15 vyrobené v referenčním příkladu 29 (0,150 g, 0,310 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) se za chlazení ledem přidá ethyldiisopropylamin (0,08 ml, 0,460 mmol) a methylbenzylamin (0,05 ml, 0,370 mmol). Po 2 h míchání za teploty místnosti se reakční směs zahustí. Odparek se roztřepe mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojená organická vrstva se vysuší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se chromatografuje na silikagelu. Získá se tak bezbarvý olej (0,159 g, 97 % hmotn.). K roztoku tohoto oleje v ethylacetátu (4 ml) se za chlazení ledem přidá 1N roztok chlorovodíku v etheru (0,3 ml). Po 10 minutách míchání za chlazení ledem se reakční směs zahustí za sníženého tlaku. Odparek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s etherem. Získá se titulní hydrochlorid (0,144 g) jako bílé krystaly. T.t. 140 až 143. Pro C₃₅H₃₀N₃O₃SF.HCl.H₂O vypočteno: 65,05 % C, 5,14 % H, 6,50 % N, nalezeno: 65,14 % C, 5,03 % H, 6,37 % N. ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃, volný amin, δ): 2,07 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,30 (2H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,05 až 7,60 (14H, m), 7,66 (2H, d, J = 8,8 Hz). IČ spektrum (KBr, hydrochlorid): 1711, 1665, 1543 a 1477 cm⁻¹.

25 Pracovní příklad 40

Jestliže se vychází ze sloučenin vyrobených v referenčním příkladu 28, pak se způsobem jak shora popsáno v pracovním příkladu 39 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 25.

30

Tabulka 25



pr. př. 40 slouč. č.	R ³³	R ³⁵	R ³⁴	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	methyl	2-methoxy	methoxy	46	119–122
2	methyl	2-fluor	methoxy	97	128–131
3	fenyl	2-methoxy	methoxy	95	97–102
4	fenyl	2-fluor	nitro	100	140–143
5	fenyl	2-fluor	methoxy	97	152–156
6	fenyl	2-fluor	methoxy	100	165–170
7	fenyl	2,4-difluor	methoxy	77	155–160
8	fenyl	2,6-difluor	methoxy	100	160–162
9	fenyl	2-chlor-6-fluor	methoxy	98	150–155
10	fenyl	2-methylthio	methoxy	76	152–158
11	benzyl	2-fluor	methoxy	89	128–134
12	benzyl	2,6-difluor	methoxy	100	123–127
13	4-methoxyfenyl	2-fluor	methoxy	93	150–155
14	4-methoxyfenyl	2,6-difluor	methoxy	84	153–157
15	cyklohexyl	2-fluor	methoxy	93	144–150
16	cyklohexyl	2,6-difluor	methoxy	97	145–150
17	fenyl	2,6-difluor	nitro	93	155–160
18	2-methoxyfenyl	2-fluor	methoxy	93	152–153
19	2-methoxyfenyl	2,6-difluor	methoxy	100	148–150
20	3-methoxyfenyl	2-fluor	methoxy	92	155–158
21	3-methoxyfenyl	2,6-difluor	methoxy	91	160–163
22	2-chlorfenyl	2-fluor	methoxy	97	147–152
23	2-chlorfenyl	2,6-difluor	methoxy	98	150–155
24	3-chlorfenyl	2-fluor	methoxy	100	148–153
25	3-chlorfenyl	2,6-difluor	methoxy	100	152–157
26	4-chlorfenyl	2-fluor	methoxy	91	161–164
27	4-chlorfenyl	2,6-difluor	methoxy	86	145–146

Pracovní příklad 41

- 5 Ethylester 3-kyanmethyl-4,7-dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-oxothieno-
[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

K suspenzi sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 7 (sloučenina č. 10) (0,80 g, 1,51 mmol) v dimethylsulfoxidu (DMSO) se za teploty místnosti přidá kyanid sodný (0,084 g, 1,66 mmol).
10 Reakční směs se zahřeje až na 60 °C a míchá se další 4 h. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs vlije do vody. Směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 50 ml). Extrakt se promyje vodou a vysuší. Výsledný roztok se odpaří dosucha. Získá se světle žlutý olej (0,77 g). Tento produkt se použije v následujícím pracovním příkladu 42 bez dalšího čištění.

15

Pracovní příklad 42

Ethylester 4,7-dihydro-3-ethoxykarbonylmethyl-7-(2-fluorbenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

20

K roztoku sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 41 (0,77 g) v bezvodém ethanolu (250 ml) se opatrně za teploty místnosti přikape koncentrovaná kyselina sírová (50 kapek). Reakční směs se vaří 15 h pod zpětným chladičem, potom se zneutralizuje za chlazení ledem nadbytkem vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, načež se extrahuje ethylacetátem (3 x 500 ml).
25 Extrakt se promyje vodou a vysuší. Zahuštěním za sníženého tlaku se získá hnědá pevná látka (0,72 g). Tato pevná látka se chromatografuje na silikagelu. Získají se krystaly, které se

- překrystalují ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získají se bezbarvé krystalky (0,28 g, celkový výtěžek 35 % hmotn.) s t.t. 129 až 201 °C. Pro $C_{28}H_{26}NO_6SF_{0,7}H_2O$ vypočteno: 62,72 % C, 5,02 % H, 2,61 % N, nalezeno: 62,57 % C, 4,84 % H, 2,53 % N. 1H NMR spektrum (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,38 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,68 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,84 (3H, s), 4,04 (2H, s), 4,16 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,37 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,23 (2H, s), 6,92 až 7,42 (8H, m), 8,36 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 3430, 1727, 1611, 1502, 1255, 1183, 1033, 762 a 520 cm^{-1} .

Pracovní příklad 43

10

Ethylester 4,7-dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-3-hydroxyethyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

- K roztoku sloučeniny (0,21 g) vyrobené v pracovním příkladu 42 v bezvodém tetrahydrofuranu (THF) se za chlazení ledem přidá hydridohlinitan lithný. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, míchá se další 1 h a vlije se do nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Extrahuje se ethylacetátem (3 x 100 ml). Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu amonného, vysuší a zfiltruje. Zahuštěním za sníženého tlaku se získá pevná látka, která se chromatografuje na silikagelu. Získá se amorfni světle žlutá sloučenina (0,16 g, 66 % hmotn.). 1H NMR spektrum (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 0,90 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,70 (1H, brs), 3,29 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,84 (3H, s), 4,20 až 4,23 (2H, m), 4,37 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,29 (2H, s), 6,93 až 7,34 (8H, m), 8,45 (1H, s). Hmotové spektrum (FAB) m/z 482 (MH) $^+$.

Pracovní příklad 44

Ethylester 4,7-dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminoethyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

- K roztoku sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 43 (0,08 g, 0,67 mmol) v methylenchloridu (5 ml) se za chlazení ledem přidá objemový nadbytek bromidu fosforitého (0,5 ml). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, míchá se další 1 h, přidá se k ní ethylacetát (20 ml), promyje se vodou a vysuší. Zahuštěním filtrátu za sníženého tlaku se získá pevná látka, která se rozpustí v dimethylformamidu (DMF, 5 ml), ke kterému se přidá nadbytek diisopropylethylaminu (100 mg) a N-benzylmethylamin (100 mg). Reakční směs se míchá další 1 h, přidá se k ní ethylacetát (20 ml), promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší. Zahuštěním vysušeného roztoku za sníženého tlaku se získá pevná látka, která se chromatografuje na silikagelu. Získá se světle žlutá amorfni látka (0,005 g, 4 % hmotn.). 1H NMR spektrum (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,40 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,70 (3H, s), 3,30 až 3,60 (4H, m), 3,83 (3H, s), 4,06 (2H, s), 4,40 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,28 (2H, s), 6,56 až 7,51 (13H, m), 8,54 (1H, s). Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 585 (MH) $^+$.

Pracovní příklad 45

5-(1-Acetoxyethyl)-4,7-dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-4-oxothieno[2,3-b]pyridin

- K roztoku sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 29 (0,55 g, 1,32 mmol) v pyridinu (25 ml) se za chlazení ledem přidá ledová kyselina octová (2,69 g, 26,3 mmol). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, míchá se dalších 24 h, zahustí se za sníženého tlaku, roztřepe se mezi ethylacetát (50 ml) a 1N HCl (10 ml). Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem, organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší. Zahuštěním vysušeného roztoku za sníženého tlaku se získá pevná látka, která se chromatografuje na silikagelu. Získá se

světle žlutá pevná látka (0,67 g), která se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získají se tak bezbarvé jehličky (0,492 g, 81 % hmotn.), t.t. 145 až 146 °C. ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃, δ): 1,56 (3H, d, J = 6,5 Hz), 2,07 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,04 (3H, s), 5,19 (2H, s), 6,13 (1H, q, J = 6,5 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,10 až 7,50 (6H, m), 7,53 (1H, s).

5

Pracovní příklad 46

5-(1-Acetoxyethyl)-4,7-dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin

10

K roztoku sloučeniny 13 vyrobené v pracovním příkladu 7 (0,15 g, 0,28 mmol) v dimethylformamidu (DMF, 15 ml) se za teploty místnosti přidá ethyldiisopropylamin (0,094 g, 0,34 mmol) a N-benzylmethylamin (0,041 g, 0,34 mmol). Reakční směs se míchá 1 h, zahustí se za sníženého tlaku a koncentrát se roztřepe mezi ethylacetát (50 ml) a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (10 ml). Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší. Zahuštěním vysušeného roztoku za sníženého tlaku se získá pevná látka, která se chromatografuje na silikagelu. Získá se světle žlutá pevná látka (0,05 g), která se překrystaluje ze směsi ethylacetát-diethylether. Získají se bezbarvé krystalky (0,05 g, 29 % hmotn.), t.t. 183 až 187 °C. Pro C₃₄H₃₃N₂O₄SF₂·2 H₂O vypočteno: 65,79 % C, 6,00 % H, 4,51 % N, nalezeno: 63,69 % C, 5,55 % H, 5,02 % N. ¹H NMR spektrum (500 MHz, CDCl₃, δ): 1,59 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,09 (3H, s), 2,88 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,88 (3H, s), 4,40 (1H, m), 4,5 až 4,7 (3H, m), 5,46 (2H, s), 6,16 (1H, m), 7,08 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,16 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,3 až 7,5 (6H, m), 7,97 (1H, s). Hmotové spektrum (FAB) m/z 585 (MH)⁺.

15

20

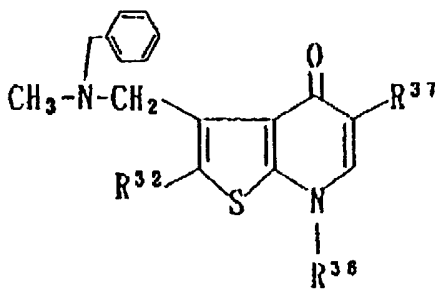
25

Pracovní příklad 47

Jestliže se vychází ze sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 7, pak se v podstatě stejným způsobem jak je shora popsáno v pracovním příkladu 46 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 26.

30

Tabulka 26



35

pr. př. 47 slouč. č.	R ³²	R ³⁶	R ³⁷	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	4-nitrofenyl	2,6-difluorbenzyl	benzoyl	83	197-199
2	4-nitrofenyl	2,6-difluorbenzyl	isobutyryl	66	151-152
3	4-ethoxy- karbonylphenyl	2,6-difluorbenzyl	benzoyl	87	175-180 (.HCl) 169-171 (volný)
4	4-butoxyfenyl	2-fluor benzyl	ethoxykarbonyl	72	200-202

5 Pracovní příklad 48

4,7-Dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-5-(1-hydroxyethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin

- 10 K roztoku sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 46 (0,15 g, 0,28 mmol) v methanolu (5 ml) se přidá vodný roztok uhličitanu draselného (přípravený rozpuštěním 0,012 g uhličitanu draselného v 1 ml vody). Po 3 h míchání se reakční směs za sníženého tlaku zahustí. Koncentrát se roztřepe mezi ethylacetát (20 ml) a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (10 ml). Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojená organická vrstva se promyje
- 15 nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší a zahustí za sníženého tlaku. Získá se pevná látka (0,018 g, 77 % hmotn.) s t.t. 183 až 187 °C. Pro C₃₂H₃₁N₂O₃SF.H₂O vypočteno: 68,55 % C, 5,93 % H, 5,00 % N, nalezeno: 68,69 % C, 5,79 % H, 4,92 % N. ¹H NMR spektrum (500 MHz, CDCl₃, δ): 1,56 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,16 (3H, s), 3,68 (2H, br), 3,86 (3H, s), 4,17 (2H, s), 4,7 až 4,9 (1H, brs), 4,97 (1H, q, J = 6,4 z), 5,22 (2H, s), 6,95 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,1 až 7,3 (5H, m), 7,13 až 7,18 (3H, m), 7,37 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,74 (2H, d, J = 8,6 Hz). Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 543 (MH)⁺.
- 20

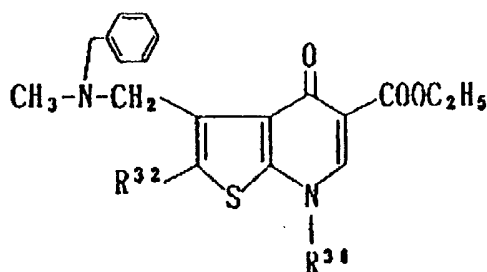
Pracovní příklad 49

25

Jestliže se vychází ze sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 27, pak se v podstatě stejnými způsoby jak je shora popsáno v pracovních příkladech 23, 24 a 37 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 27.

30

Tabulka 27



pr. př. 49 slouč. č.	R ³²	R ³⁶	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	4-N'-methyl- ureidofenyl	2-chlor-6-fluorbenzyl	63	199–200
2	4-N'-methyl- ureidofenyl	2-chlor-6-fluorbenzyl	30	182–184
3	4-propionyl- aminomethyl	2-chlor-6-fluorbenzyl	46	172–173
4	4-N'-methyl- ureidofenyl	2,6-difluorbenzyl	79	214–215
5	4-propionyl- aminofenyl	2,6-difluorbenzyl	100	100–102
6	4-N'-methyl- thioureidofenyl	2,6-difluorbenzyl	74	215–217
7	4-(2-methoxy- propionyl	2,6-difluorbenzyl	62	110–112
8	4-butyryl- aminofenyl	2-fluorbenzyl	48	203–204
9	4-valeryl- aminofenyl	2-fluorbenzyl	47	206–208
10	4-ethoxykarbo- nylamino-fenyl	2-fluorbenzyl	40	amorfní
11	4-N'-methyl- thioureidofenyl	2-fluorbenzyl	59	204–205
12	4-N'-feryl- ureidofenyl	2-fluorbenzyl	48	205–207

Pracovní příklad 50

5

4,7-Dihydro-7-(2,6-difluorbenzyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-2-(4-nitrofenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-(N-isopropyl)karboxamid

10

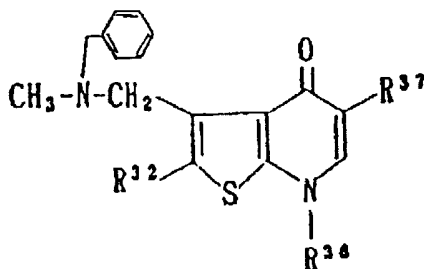
K roztoku isopropylaminu (0,296 g, 5 mmol) v bezvodém methylenchloridu (5 ml) se přikape při 0 °C hexanový roztok trimethylaluminia (15%, 2,41 ml, 5,0 mmol). Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se další 1 h. K tomuto roztoku se za chlazení ledem (kolem 0 °C) přidá roztok sloučeniny 2 vyrobené v pracovním příkladu 26 (0,12 g, 0,25 mmol) v bezvodém methylenchloridu (3 ml) během 30 minut. Směs se míchá další 1 h při teplotě místnosti, přidá se chloroform (50 ml) a směs se promyje vodou. Spojená organická vrstva se vysuší nad síranem sodným a zahustí za sníženého tlaku. Překrystalováním ze směsi chloroform-ethylacetát-ethylether se získají bezbarvé krystaly (0,096 g, 70 % hmotn.), t.t. 200 až 202 °C. ¹H NMR spektrum (500 MHz, CDCl₃, volný amin δ): 1,30 (6H, d, J = 6,7 Hz), 2,15 (3H, s), 3,66 (2H, s), 4,18 (2H, s), 4,18 až 4,31 (1H, m), 5,32 (2H, s), 7,00 (2H, t, J = 7,26 Hz), 7,13 až 4,31 (1H, m), 5,32 (2H, s), 7,00 (2H, t, J = 7,26 Hz), 7,13 až 7,25 (5H, m), 7,42 (1H, t, J = 7,3 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,73 (1H, s), 10,02 (1H, d, J = 9,1 Hz). IČ spektrum (KBr): 2974, 1661, 1597, 1547, 1497, 1346, 1212 a 1035 cm⁻¹. Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 617 (MH)⁺.

20

Pracovní příklad 51

Jestliže se vychází ze sloučenin vyrobených v pracovních příkladech 26, 27, 37, 38 a 49, pak se v podstatě stejným způsobem jak je shora popsáno v pracovním příkladu 50 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 28 a 29.

Tabulka 28



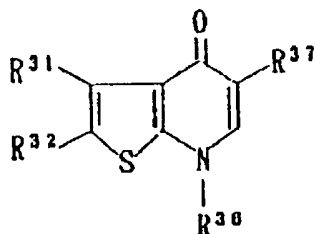
10

pr. př. 51 slouč. č.	R ³²	R ³⁶	R ³⁷	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	4-N'-methyl- ureidofenyl	2,6-difluorbenzyl	N-isopropyl- N-methylkar- boxamid	76	133-135 (184-186 jako.HCl)
2	4-N'-methyl- ureidofenyl	2,6-difluorbenzyl	N-methyl-O- -methylhydro- xamová kys.	80	138-140
3	4-propionyl- aminofenyl	2,6-difluorbenzyl	N,N-dimethyl karboxamid	55	110-112
4	4-propionyl- aminofenyl	2,6-difluorbenzyl	pyrrolidinylamid	43	130-132
5	4-propionyl- aminofenyl	2,6-difluorbenzyl	N',N'-dimethyl amino-1,3-propyl karboxamid	46	90-92
6	4-propionyl- aminofenyl	2,6-difluorbenzyl	N-methyl-N-butyl karboxamid	28	120-122
7	4-N'-methyl- ureidofenyl	2,6-difluorbenzyl	N-methyl-N- benzylkarboxamid	27	135-137 (179-181 .HCl)
8	4-N'-methyl- ureidofenyl	2,6-difluorbenzyl	N-isopropylkarbox amid	55	148-150
9	4-nitro- aminofenyl	2,6-difluorbenzyl	4-methyl-O-methyl -hydroxamová kys.	96	100-102
10	4-propionyl- aminofenyl	2,6-difluorbenzyl	N-isopropylkarbox amid	56	144-146
11	4-propionyl- aminofenyl	2,6-difluorbenzyl	N-butylkarbox amid	32	107-109
12	4-N'-methyl- ureidofenyl	2-chlor-6-fluor benzyl	N-isopropylkarbox amid	77	172-174
13	4-propionyl- aminofenyl	2-chlor-6-fluor benzyl	N-isopropylkarbox amid	75	120-122
14	4-propionyl- aminofenyl	2-chlor-6-fluor benzyl	N-butylkarbox amid	40	105-107
15	4-acetyl- aminofenyl	2-fluorbenzyl	N-isopropylkarbox amid	83	184-186

Tabulka 28 - pokračování

pr. př. 51 slouč. č.	R ³²	R ³⁶	R ³⁷	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
16	4-propionyl-aminofenyl	2,6-difluorbenzyl	N-methyl-O-methylhydroxamová kyselina	74	amorfní
17	4-N'-methyl-ureidofenyl	2,6-difluorbenzyl	N-methyl-N-(2-pyridyl)-karboxamido	54	156–158 (.HCl)
18	4-propionyl-aminofenyl	2,6-difluorbenzyl	N-methyl-N-(2-pyridyl)-karboxamido	85	148–150 (.HCl)
19	4-N'-methyl-ureidofenyl	2,6-difluorbenzyl	N-ethyl-N-benzylkarboxamid	26	125–127 (.HCl)

5 Tabulka 29



pr. př. 51 slouč. č.	R ³¹	R ³²	R ³⁶	R ³⁷	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
20	methyl	brom	2,6-difluorbenzyl	N-methyl-O-methylkarbohydroxamová kyselina	87	192–194

Pracovní příklad 52

10

5-Benzoyl-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-7-3-methyl-2-(4-nitrofenyl)-4-oxothieno[2,3-b]-pyridin

15

Sloučenina 4 vyrobená v pracovním příkladu 12 (3,93 g, 7,87 mmol) se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (THF) za mírného zahřívání. K tomuto roztoku se během 10 minut přikape za chlazení na 0 °C roztok fenylmagneziumbromidu v THF (1M, 15,7 ml, 15,7 mmol). Směs se míchá další 1 h. Reakční směs se roztřepe mezi ethylacetát (300 ml) a vodu (50 ml). Vodná vrstva se opět extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší nad síranem hořečnatým, zahustí se za sníženého tlaku a koncentrát se chromatografuje na silikagelu. Získají se žluté krystaly (3,00 g, 74 % hmotn.), které se překrystalují ze směsi ethylacetátu s hexanem, t.t. 114 až 116 °C. Pro C₂₈H₁₈N₂O₄SF₂·0,7 H₂O vypočteno: 63,56 % C, 3,70 % H, 5,29 % N, nalezeno: 63,83 % C, 3,95 % H, 5,08 % N. ¹H NMR spektrum (500 MHz, CDCl₃, δ): 2,68 (3H, s), 5,30 (2H, s), 7,02 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,43 (3H, t, J = 7,2 Hz), 7,52 až 7,63 (3H, m), 7,86 (2H, d, J = 7,5 z), 7,99 (1H, s), 8,30 (2H, d, J = 8,7 Hz). IČ spektrum (KBr): 3422, 3068, 1665, 1615, 1491, 1473, 1346 a 853 cm⁻¹. Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 517 (MH)⁺.

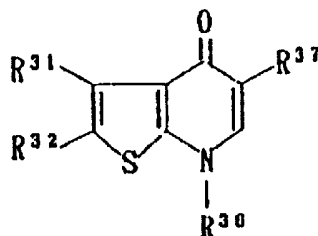
25

Pracovní příklad 53

Jestliže se vychází ze sloučenin vyrobených v pracovním příkladu 51, pak se v podstatě stejným způsobem jak je shora popsáno v pracovním příkladu 52 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 30.

5

Tabulka 30



pr. př. 53 slouč. č.	R ³²	R ³¹	R ³⁶	R ³⁷	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	4-nitrofenyl	N-methyl- N-benzyl- aminomethyl	2,6-di- difluor- benzyl	isobutyryl	10	236–238 (.HCl)
2	fenyl-	N-methyl- N-benzyl- aminomethyl	2,6-di- difluor- benzyl	isobutyryl	52	204–205
3	brom	methyl	2,6-di- fluor- benzyl	benzoyl	87	229–230

10

Pracovní příklad 54

2-(4-Aminofenyl)-5-benzoyl-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-3-(N-methyl-N-benzyl-aminomethyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin

15

Ke sloučenině 1 vyrobené v pracovním příkladu 47 (0,30 g, 0,47 mmol) v ethanolu (6 ml) se přidá jedna kapka koncentrované kyseliny chlorovodíkové, která převede směs do homogenního roztoku. K tomuto roztoku se přikape práškované železo (0,105 g, 2,0 mmol) a koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,39 ml, 4,7 mmol). Po 5 h míchání za teploty místnosti se reakční směs zfiltruje celitem. K filtrátu se přidá malé množství vodného amoniaku a směs se za sníženého tlaku zahustí. Koncentrát se vlije do vody s ledem, zneutralizuje se hydrogen-uhličitanem sodným a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým, zahustí se za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na silikagelu. Krystalizací z isopropyletheru se získají žluté jehličky (0,24 g, 84 % hmotn.), t.t. 126 až 128 °C. Pro sloučeninu C₃₆H₂₉N₃O₂SF₂·0,5 H₂O vypočteno: 68,93 % C, 5,04 % H, 6,70 % N, nalezeno: 68,71 % C, 5,18 % H, 6,62 % N. ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,13 (3H, s), 3,65 (2H, s), 3,87 (2H, brs), 4,14 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,74 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,00 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,16 až 7,24 (5H, m), 7,36 až 7,46 (3H, m), 7,53 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,94 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 3358, 1607, 1495, 1473 a 1053 cm⁻¹. Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 606 (MH)⁺.

30

Pracovní příklad 55

2-(4-Aminofenyl)-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin

5 K roztoku sloučeniny 2 vyrobené v pracovním příkladu 47 (0,25 g, 0,415 mmol) v methanolu (5 ml) se přikape za chlazení ledem práškované železo (0,093 g, 1,66 mmol) a koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,8 ml). Po 1 h míchání za teploty místnosti se reakční směs zfiltruje celitem. K filtrátu se přidá nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) a směs se
10 extrahuje 3 x 30 ml methylenchloridu. Spojený extrakt se promyje vodou, vysuší se nad síranem hořečnatým, zahustí se za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na silikagelu. Získá se světle žlutá amorfnní látka (0,203 g, 86 % hmotn.). ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,18 (6H, d), 2,11 (3H, s), 3,65 (2H, s), 3,85 (2H, brs), 4,17 (2H, s), 4,18 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,73 (2H, d), 6,95 (2H, t), 7,10 až 7,26 (5H, m), 7,42 (1H, m), 7,58 (2H, d), 8,27 (1H, s).

15

Pracovní příklad 56

5-Benzoyl-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-2-(4-propionylaminofenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin

20

Sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 54 (0,14 g, 0,23 mmol) se rozpustí v bezvodém methylenchloridu (2 ml). K tomuto roztoku se přidá za chlazení ledem (0 °C) triethylamin (0,038 ml). Po chvilce míchání se ke směsi přidá propionylchlorid (0,021 ml, 0,243 mmol). Směs
25 se pak míchá dalších 40 minut za chlazení ledem (0 °C). Reakční směs se roztřepe mezi methylenchlorid (25 ml) a velmi zředěný vodný roztok hydrogenuhličitanu draselného (1 ml). Vodná vrstva se opět extrahuje methylenchloridem (25 ml). Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Odparek se překrystaluje ze směsi ethylacetát-isopropylether. Získají se tak žluté jehličky
30 (0,10 g, 65 % hmotn.), t.t. 226 až 228 °C. Pro C₃₉H₃₃N₃O₃SF₂·0,7 H₂O vypočteno: 69,46 % C, 5,14 % H, 6,23 % N, nalezeno: 69,60 % C, 5,18 % H, 6,04 % N.

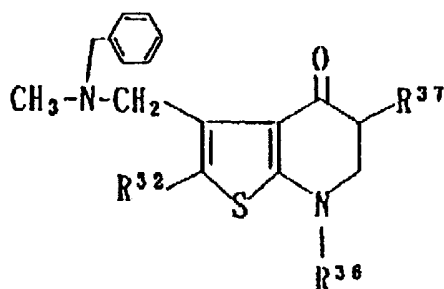
Tato sloučenina se rozpustí v ethylacetátu, ke kterému se přidá nasycený roztok HCl v etheru (ekvimolární množství až mírný nadbytek). Získají se tak krystaly. Tyto krystaly se překrystalují
35 z isopropyletheru. Získají se světle žluté jehličky (0,095 g, 61 % hmotn.), t.t. 218 až 220 °C. Pro sloučeninu C₃₉H₃₃N₃O₃SF₂·HCl·3,5 H₂O vypočteno: 61,53 % C, 5,43 % H, 5,52 % N, nalezeno: 61,83 % C, 5,33 % H, 5,30 % N. ¹H NMR spektrum (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,11 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,93 (3H, s), 2,35 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,44 (2H, s), 4,00 (2H, s), 5,62 (2H, s), 7,11 až 7,25 (6H, m), 7,43 až 7,72 (10H, m), 7,79 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,40 (1H, s), 10,03 (1H, s).
40 IČ spektrum (KBr): 3422, 3068, 1603, 1502, 1473 a 1035 cm⁻¹. Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 662 (MH)⁺.

Pracovní příklad 57

45

Jestliže se vychází ze sloučenin vyrobených v pracovních příkladech 54 a 55, pak se v podstatě stejnými způsoby jak je shora popsáno v pracovních příkladech 56, 23, 24, 27 a 38 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 31.

Tabulka 31



pr. př. 57 slouč. č.	R ³²	R ³⁶	R ³⁷	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C) [t.t. HCl]
1	4-N'-methyl- ureidofenyl	2,6-difluor- benzyl	benzoyl	68	238–240 [230–231]
2	4-propionyl- aminofenyl	2,6-difluor- benzyl	isobutyryl	64	201–204 [207–214]
3	4-N'-methyl- ureidofenyl	2,6-difluor- benzyl	isobutyryl	55	207–210 [222–226]
4	4-ethansul- fonamidofenyl	2,6-difluor- benzyl	benzoyl	49	– [185–187]
5	4-isobutyryl- aminofenyl	2,6-difluor- benzyl	benzoyl	79	– [216–218]
6	4-N',N'-dime- thylureidofenyl	2,6-difluor- benzyl	benzoyl	73	– [180–183]
7	4-N'-isopropyl- ureidofenyl	2,6-difluor- benzyl	benzoyl	65	245–247 [–]
8	4-pyrrolidin- karboxamidofenyl	2,6-difluor- benzyl	benzoyl	65	– [176–178]
9	4-(2,2,2-tri- fluorethoxy- karboxylamino- fenyl)	2,6-difluor- benzyl	benzoyl	70	– [232–234]
10	4-isobutyryl- aminofenyl	2,6-difluor- benzyl	isobutyryl	73	– [192–197]

5

Pracovní příklad 58

5-Benzoyl-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-2-(4-nitrofenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin

10

Sloučenina 9 vyrobená v pracovním příkladu 51 (1,91 g, 3,09 mmol) se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (THF, 30 ml) za zahřívání. K tomuto roztoku se během 10 minut přikape za chlazení ledem (0 °C) roztok fenylmagneziumbromidu v THF (1M, 6,18 ml, 6,2 mmol). Směs se míchá další 1 h za chlazení ledem. Reakční směs se pak roztřepe mezi ethylacetát (100 ml) a HCl (0,5N, 100 ml). Organická vrstva se opět promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší se nad síranem hořečnatým, rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na silikagelu. Získají se žluté krystaly (1,00 g, 51 % hmotn.), které se překrystalují z isopropyletheru. Získají se žluté jehličky, t.t. 197 až 199 °C. Pro C₃₆H₂₇N₃O₄SF₂·0,7 H₂O vypočteno: 66,70 % C, 4,42 % H, 6,48 % N, nalezeno: 66,59 % C, 4,48 % H, 6,42 % N. ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,17 (3H, s), 3,61 (2H, s), 4,16

20

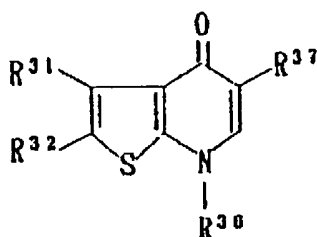
(2H, s), 5,30 (2H, s), 7,03 (2H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,19 až 7,25 (5H, m), 7,40 až 7,47 (3H, m), 7,56 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,88 (2H, d, $J = 6,9$ Hz), 7,96 (1H, s), 8,10 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,28 (2H, d, $J = 8,7$ Hz). IČ spektrum (KBr); 3430, 1663, 1611, 1518, 1473, 1348 a 853 cm^{-1} . Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 636 (MH)⁺.

5

Pracovní příklad 59

Jestliže se vychází ze sloučenin 2, 9 a 16 vyrobených v pracovním příkladu 51, pak se v podstatě stejným způsobem jak je shora popsáno v pracovním příkladu 58 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 32. Tento způsob je jiným způsobem výroby sloučenin popsanych v pracovních příkladech 56 a 57.

15 Tabulka 32



pr. př. 59 slouč. č.	R ³¹	R ³²	R ³⁶	R ³⁷	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	N-methyl- -N-benzyl amino- methyl	4-propio- nylamino- fenyl	2,6-di- difluor- benzyl	isobutyryl	29	207–214
2	N-methyl- N-benzyl- amino- methyl	4-(N'-me- thylurei- dofenyl)	2,6-di- difluor- benzyl	isobutyryl	30	222–226
3	N-methyl- N-benzyl- amino- methyl	4-propio- nylamino- fenyl	2,6-di- difluor- benzyl	benzoyl	45	218–220
4	N-methyl- N-benzyl- aminomethyl	4-(N'-me- thylurei- dofenyl)	2,6-di- difluor- benzyl	benzoyl	34	230–232

Pracovní příklad 60

20

6-(4-Aminofenyl)-2,4(1H,3H)-dioxo-1-(2-fluorbenzyl)-3-fenyl-5-(N-methyl-N-benzyl-aminomethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin

25

Sloučenina 4 vyrobená v pracovním příkladu 40 (0,15 g, 0,247 mmol) se rozpustí v ethanolu (15 ml). K tomuto roztoku se přidá 10% (hmotn.) paladium na uhlí (15 mg). Směs se hydrogenuje 8 h za teploty místnosti za atmosférického tlaku pod vodíkem. Reakční směs se zfiltruje za sníženého tlaku. Filtrát se za sníženého tlaku zahustí. Koncentrát se chromatografuje na silikagelu. Získá se žlutá krystalická amorfni látka (0,046 g, 32 % hmotn.). ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,05 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,81 (2H, brs), 3,89 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,69 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,05 až 7,56 (16H, m). Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 577 (MH)⁺.

30

Pracovní příklad 61

5 6-(4-Acetylaminofenyl)-2,4(1H,3H)-dioxo-1-(2-fluorbenzyl)-5-(N-methyl-N-benzylamino-methyl)-3-fenylthieno[2,3-d]pyrimidin

10 Sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 60 (0,63 g, 0,11 mmol) se rozpustí v bezvodém pyridinu (5 ml). K roztoku se přidá anhydrid kyseliny octové (0,01 ml, 0,11 mmol). Tato směs se míchá 2 h za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku. Koncentrát se roztřepe mezi methylenchlorid (30 ml) a nasycený vodný roztok chloridu sodného (10 ml). Vodná vrstva se opět extrahuje methylenchloridem (30 ml). Spojená organická vrstva se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Koncentrát chromatografií na silikagelu poskytne bezbarvou pevnou látku (0,01 g, 15 % hmotn.). ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,06 (3H, s), 2,19 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,90 (2H, s), 5,30 (2H, s), 7,04 až 7,57 (16H, s), 7,70 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Pracovní příklad 62

20 Ethylester 4,7-dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-4-oxothieno[2,3-b]-pyridin-5-karboxylové kyseliny

25 K roztoku sloučeniny č. 3 vyrobené v pracovním příkladu 65 (1,30 g, 2,70 mmol) v tetrahydrofuranu (80 ml) se přidá 1M roztok HCl v etheru (81 ml, 81 mmol) za chlazení ledem. Po 60 h míchání za teploty místnosti se reakční směs za sníženého tlaku zahustí. Výsledný odparek se roztřepe mezi ethylacetát (100 ml) a nasycený vodný roztok chloridu sodného (50 ml). Vodná vrstva se opět extrahuje ethylacetátem (50 ml). Spojená organická vrstva se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí se oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku. Zbývající pevná látka se překrystaluje ze směsi ethylacetát-ethanol. Získají se žluté jehličky (0,81 g, 69 % hmotn.), t.t. 225 až 227 °C. Pro C₂₄H₂₀NO₄SF.0,1 H₂O vypočteno: 65,62 % C, 4,63 % H, 3,19 % N, nalezeno: 65,46 % C, 4,65 % H, 3,33 % N. ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,24 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,52 (2H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 až 7,46 (6H, m), 8,65 (1H, s), 9,75 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 3856, 1711, 1611, 1589, 1510, 1493 a 1448 cm⁻¹. Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 438 (MH)⁺.

Pracovní příklad 63

40 Ethylester 4,7-dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-2-(4-hydroxyfenyl)-3-(N-methyl-N-benzylamino-methyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

45 Jako výchozí materiál se použije sloučenina č. 26 vyrobená v pracovním příkladu 7 (0,026 g, 0,46 mmol), N-methylbenzylamin (0,072 ml, 0,56 mmol) a N-ethyl-diisopropylamin (0,12 ml, 0,69 mmol). V podstatě stejným způsobem jako je popsáno shora v pracovním příkladu 8 se vyrobí žlutá amorfnní látka (0,24 g). K roztoku této amorfnní látky v ethanolu (6 ml) se přidá 1N HCl (4 ml, 4 mmol). Směs se pak míchá 2 h za teploty místnosti. K reakční směsi se přidá 1N HCl (8 ml, 8 mmol) a směs se míchá 19 h za teploty místnosti. K reakční směsi se přidá voda obsahující hydrogenuhličitan sodný (1,01 g, 12,0 mmol), následuje extrakce ethylacetátem (3 x 30 ml). Spojená organická vrstva se vysuší nad síranem sodným a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se chromatografuje na silikagelu. Získá se tak bezbarvý olej (0,15 g, 58 % hmotn.). K roztoku tohoto oleje v ethanolu (3 ml) se přidá 1M roztok HCl v etheru (0,35 ml, 0,35 mmol) za chlazení ledem a směs se za chlazení ledem míchá 10 minut. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku, výsledný odparek se překrystaluje z etheru. Získá se bílý prášek (0,116 g, celkový výtěžek 41 % hmotn.) jako hydrochlorid, t.t. 231 až 235 °C. Pro C₃₂H₂₉N₂O₄SF.HCl.1,5 H₂O vypočteno: 61,98 % C, 5,36 % H, 4,52 % N, nalezeno: 61,99 % C,

5,23 % H, 4,55 % N. ^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,39 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,53 (3H, brs), 4,09 (2H, brs), 4,38 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,39 (2H, brs), 5,46 (2H, s), 7,05 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,13 až 7,51 (11H, m), 8,57 (1H, s). IČ spektrum (KBr): 3422, 2988, 1719, 1695, 1605, 1543, 1504 a 1458 cm^{-1} .

5

Pracovní příklad 64

Ethylester 2-(4-butoxyfenyl)-4,7-dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-3-methyl-4-oxothieno[2,3-b]-pyridin-5-karboxylové kyseliny

10

K roztoku sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 62 (0,30 g, 0,686 mmol) v DMF (10 ml) se přidá hydrid sodný (30 mg, 0,75 mmol) za chlazení ledem, potom se směs míchá 1 h za teploty místnosti a k tomuto roztoku se přidá butyljodid (0,19 g, 1,03 mmol). Směs se míchá 15 h za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku. Odparek se roztřepe mezi ethylacetát (100 ml) a nasycený vodný roztok chloridu sodného (50 ml). Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (50 ml). Spojená organická vrstva se vysuší nad síranem sodným a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Výsledný pevný odparek se překrystaluje ze směsi ethylacetát-hexan. Získají se bezbarvé krystaly (0,33 g, 97 % hmotn.), t.t. 119 až 121 $^{\circ}\text{C}$. Pro $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{SF}_2 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 67,64,71 % C, 5,76 % H, 2,82 % N, nalezeno: 67,36 % C, 5,69 % H, 2,68 % N. Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 494 (MH) $^{+}$.

15

20

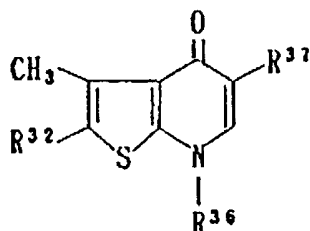
Pracovní příklad 65

25

Jestliže se jako výchozí materiály použijí sloučenina č. 7 vyrobená v pracovním příkladu 3 a sloučenina č. 3 vyrobená v pracovním příkladu 53, pak se v podstatě stejným postupem jako shora popsáno v pracovním příkladu 19 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 33.

30

Tabulka 33



pr. př. 65 slouč. č.	R^{32}	R^{36}	R^{37}	výtěžek (% hmotn.)	t.t. ($^{\circ}\text{C}$) [t.t. HCl]
1	4-(4-nitro-benzyloxykarbo-nyl)fenyl	2-fluorbenzyl	ethoxy-karbonyl	62	188–190
2	4-ethoxykarbo-nylphenyl	2,6-difluor-benzyl	benzoyl	64	221–223
3	4-methoxy-methoxyfenyl	2-fluorbenzyl	ethoxy-karbonyl	80	112–113
4	4-ethoxykarbo-nylphenyl	2-methoxy-benzyl	ethoxy-karbonyl	78	171–172

Pracovní příklad 66

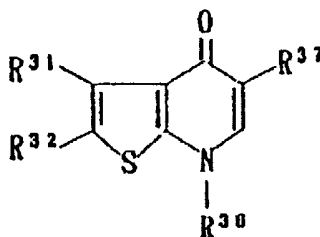
5-Benzoyl-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-2-(4-N-ethylaminokarboxyfenyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin

- 5 Roztok sloučeniny č. 3 vyrobené v pracovním příkladu 47 (0,15 g, 0,226 mmol) v ethanolu (3 ml) a THF (3 ml) se nechá zreagovat s 1N vodným roztokem hydroxidu sodného (1,2 ml, 1,2 mmol). Získá se tak derivát karboxylové kyseliny. K roztoku tohoto derivátu karboxylové kyseliny v THF (5 ml) se přidá triethylamin (0,084 ml, 0,60 mmol) a isobutylester kyseliny chlormravenčí
- 10 za chlazení ledem v atmosféře dusíku a směs se míchá 1 h za chlazení ledem a 1,5 h za teploty místnosti. K tomuto roztoku se přikape 70 % (hmotn.) vodný roztok ethylaminu (0,16 ml, 2,48 mmol) za chlazení ledem, směs se míchá 30 minut za chlazení ledem a 2 h za teploty místnosti. Reakční směs se roztřepe mezi nasycený vodný roztok chloridu sodného (50 ml) a ethylacetát (50 ml) a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (50 ml). Organická vrstva se
- 15 vysuší nad síranem sodným, rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje a odparek se chromatografuje na silikagelu. Získá se světle žlutá amorfnní látka (0,095 mg, 63 % hmotn.). K roztoku této amorfnní sloučeniny v methylenchloridu (4 ml) se přidá 1M roztok HCl v etheru (0,29 ml, 0,29 mmol) za chlazení ledem a směs se míchá za chlazení ledem dalších 10 minut. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku. Krystalizací odparku ze směsi methylenchlorid-
- 20 ethylacetát-ether se získá světle žlutý prášek (0,088 g, celkový výtěžek 56 % hmotn.) jako hydrochlorid, t.t. 156 až 160 °C. Pro $C_{39}H_{33}N_3O_3SF_2 \cdot HCl \cdot 1,8 H_2O$ vypočteno: 64,11 % C, 5,19 % H, 5,75 % N, nalezeno: 63,88 % C, 4,90 % H, 5,59 % N. 1H NMR spektrum (300 MHz, $CDCl_3$, volný amin δ): 1,28 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,13 (3H, brs), 3,49 až 3,58 (2H, m), 3,62 (2H, brs), 4,16 (2H, brs), 5,30 (2H, s), 6,23 (1H, brs), 6,99 až 7,05 (2H, m), 7,17 až 7,26 (5H, m), 7,39 až 7,58 (4H, m), 7,83 až 7,97 (7H, m). IČ spektrum (KBr, hydrochlorid): 3386, 3064, 1655, 1630, 1605, 1543, 1508, 1497 a 1473 cm^{-1} . Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 662 (MH) $^+$.
- 25

Pracovní příklad 67

- 30 Jestliže se jako výchozí materiály použijí sloučeniny č. 3 a 4 vyrobené v pracovním příkladu 47, pak se v podstatě stejným postupem jako shora popsáno v pracovním příkladu 66 vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 34.

- 35 Tabulka 34



pr. př. 67 slouč. č.	R ³¹	R ³²	R ³⁶	R ³⁷	výtěžek (% hmotn.)	t.t. (°C)
1	N-methyl- N-benzyl- aminomethyl	4-N,N-di- ethylamino karboxyfenyl	2-fluor- benzyl	ethoxy- karbonyl	80	110–113
2	N-methyl- N-benzyl- aminomethyl	4-N-propyl aminokarboxy fenyl	2,6-di- difluor- benzyl	benzoyl	75	153–157
3	N-methyl- N-benzyl- aminofenyl	4-N-allylamino karboxyfenyl	2,6-di- difluor- benzyl	benzoyl	69	152–156

Pracovní příklad 68

5

Hydrochlorid 4,7-dihydro-5-ethoxymethyl-7-(2-fluorbenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

10 K roztoku sloučeniny č. 2 vyrobené v pracovním příkladu 25 (0,23 g, 0,435 mmol) v bezvodém THF (5 ml) se přidá hydrid sodný (19 mg, 0,475 mmol) v atmosféře dusíku za chlazení ledem. Potom se směs míchá 30 minut při 0 °C. K této směsi se přidá ethyljodid (0,038 ml, 0,475 mmol) a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Po 2 h míchání za teploty místnosti se k reakční směsi přidá ethyljodid (0,038 ml, 0,475 mmol) a směs se míchá 19 h. K reakční směsi se přidá nasycený vodný roztok chloridu amonného a směs se roztřepe mezi ethylacetát (30 ml) a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného (30 ml). Vodná vrstva se extrahuje ethyl-
15 acetátem. Organická vrstva se vysuší nad síranem sodným, rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje a odparek se chromatografuje na silikagelu. Získá se bílá pevná látka (0,09 g, 37 % hmotn.). K roztoku této pevné látky v methylenchloridu se přidá 1M roztok HCl v etheru (0,2 ml, 0,2 mmol) za chlazení ledem a směs se míchá za chlazení ledem 10 minut. Reakční směs
20 se za sníženého tlaku zahustí. Získá se odparek, který se překrystaluje ze směsi methylenchlorid-ethylacetát-ether. Získá se tak bílý prášek (0,058 g) jako hydrochlorid, t.t. 200 až 204 °C. Pro C₃₃H₃₃N₂O₃SF₂.HCl.0,5 H₂O vypočteno: 65,82 % C, 5,86 % H, 4,65 % N, nalezeno: 66,01 % C, 5,67 % H, 4,62 % N. ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,15 (3H, brs), 2,86 (2H, brs), 3,68 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,86 (3H, s), 4,21 (2H, brs), 4,57 (2H, s), 5,31
25 (2H, brs), 7,00 až 7,69 (14H, m). Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 557 (MH)⁺.

Pracovní příklad 69

30 Hydrochlorid 5-benzoyloxymethyl-4,7-dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

Jestliže se jako výchozí materiály použijí sloučeniny č. 2 vyrobená v pracovním příkladu 25 a benzylchlorid místo ethyljodidu, pak se v podstatě stejným postupem jako shora popsáno
35 v pracovním příkladu 68 vyrobí titulní sloučenina jako světle žlutý krystalický prášek (0,10 g, 79 % hmotn.), t.t. 77 až 83 °C.

Pracovní příklad 70

Hydrochlorid 4,7-dihydro-5-ethylthiomethyl-7-(2-fluorbenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

5

K roztoku sloučeniny č. 2 vyrobené v pracovním příkladu 25 (0,15 g, 0,284 mmol) v bezvodém THF (5 ml) se přidá tributylfosfin (0,36 mg, 1,44 mmol) a diethyldisulfid (0,18 ml, 1,46 mmol). Směs se vaří 5 h pod zpětným chladičem. K této směsi se přidá tributylfosfin (0,27 ml, 2,88 mmol) a diethyldisulfid (0,36 mmol, 2,92 mmol) a směs se vaří 3 dny pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs roztřepe mezi ethylacetát (50 ml) a nasycený vodný roztok chloridu sodného (50 ml). Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (50 ml). Organická vrstva se vysuší nad síranem sodným, rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje a odparek se chromatografuje na silikagelu. Získá se bílá pevná látka (0,124 g, 76 % hmotn.). K roztoku této pevné látky v methylenchloridu (3 ml) se přidá 1M roztok HCl v etheru (0,45 ml, 0,45 mmol) za chlazení ledem a směs se míchá za chlazení ledem 10 minut. Reakční směs se za sníženého tlaku zahustí. Získá se odparek, který se překrystaluje ze směsi methylenchlorid-ethylacetát-ether. Získá se tak bílý prášek (0,09 g) jako hydrochlorid, t.t. 213 až 217 °C. Pro $C_{33}H_{33}N_2O_2S_2F.HCl.H_2O$ vypočteno: 63,19 % C, 5,78 % H, 4,47 % N, nalezeno: 63,21 % C, 5,69 % H, 4,59 % N. 1H NMR spektrum (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,23 (3H, brs), 2,56 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,76 (2H, s), 3,79 (2H, br), 3,86 (3H, s), 4,25 (2H, brs), 5,25 (2H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 až 7,39 (10H, m), 7,71 (2H, brs). IČ spektrum (KBr): 3480, 2966, 1609, 1520 a 1458 cm^{-1} . Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 573 (MH)⁺.

10

15

20

25

Pracovní příklad 71

Hydrochlorid ethylesteru 7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-6-isobutyl-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxo-2-(4-propionylaminofenyl)thieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

30

Ke směsi sloučeniny č. 5 vyrobené v pracovním příkladu 49 (0,10 g, 0,159 mmol) a jodidu měďného (0,095 g, 0,5 mmol) se za chlazení ledem přidá isobutylmagneziumbromid (0,5 ml, 1 mmol). K této směsi se za chlazení ledem přidá bezvodý THF (20 ml) a směs se míchá 1 h. Reakční směs se vlije do nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší nad síranem sodným, následuje oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku. Výsledný hnědý olej (0,124 g) se rozpustí v methylenchloridu (5 ml) a k tomuto roztoku se přidá dichlordikyanchinon (0,0207 g, 0,091 mmol). Směs se míchá za chlazení ledem 2 h. Reakční směs se roztřepe mezi chloroform (50 ml) a vodu (30 ml). Vodná vrstva se extrahuje chloroformem (50 ml). Organická vrstva se vysuší nad síranem sodným a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získá se hnědý olej (0,02 g, 32 % hmotn.). Tento olej se překrystaluje ze směsi ethylacetát-hexan. Získají se tmavě hnědé krystaly, t.t. 135 až 137 °C. Pro $C_{39}H_{41}N_3O_4SF_2.C_8H_2Cl_2N_2O_2.1,4 NaCl$ vypočteno: 58,49 % C, 4,91 % H, 6,35 % N, nalezeno: 58,34 % C, 5,01 % H, 6,75 % N. 1H NMR spektrum (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,07 (6H, brs), 1,23 (3H, brs), 1,46 (3H, t, J = 6,3 Hz), 2,10 (1H, brs), 2,0 až 2,96 (7H, m), 4,30 až 4,53 (6H, m), 5,55 (2H, brs), 6,94 až 7,90 (12H, m). IČ spektrum (KBr): 3428, 2970, 2214, 1725, 1688, 1628, 1589, 1504, 1470, 1386, 1152, 1025, 789, 784 a 700 cm^{-1} . Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 686 (MH)⁺.

35

40

45

Pracovní příklad 72

5-Kyan-4,7-dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-4-oxothieno[2,3-b]-pyridin

5

Směs sloučeniny č. 6 vyrobené v pracovním příkladu 12 (0,435 g, 1,03 mmol) a oxychloridu fosforečného (0,145 ml, 1,56 mmol) se vaří 1 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs roztřepe mezi chloroform a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva se extrahuje chloroformem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým, rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje a odparek se chromatografuje na silikagelu. Rekrystalizací ze směsi ethylacetát-isopropylether se získají světle žluté krystalky (0,225 g, 70 % hmotn.), t.t. 215 až 216 °C.

10

15 Pracovní příklad 73

Hydrochlorid 5-ethylsulfinylmethyl-4,7-dihydro-7-(2-fluorbenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

20

K roztoku sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 71 (0,15 g, 0,26 mmol) v methylenchloridu (4 ml) se za chlazení ledem přidá 1M HCl v etheru (0,29 ml, 0,29 mmol) a směs se za chlazení ledem míchá 5 minut. Směs se za sníženého tlaku zahustí. Získá se žlutá amorfnní látka. K ledem ochlazenému roztoku této amorfnní látky v methylenchloridu (5 ml) se během 10 minut přikape roztok m-chlorperbenzoové kyseliny (45 mg, 0,26 mmol) v methylenchloridu (5 ml). Po 1,5h míchání při 0 °C a 1,5h míchání za teploty místnosti se reakční směs roztřepe mezi chloroform a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým, rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje a odparek se chromatografuje na silikagelu. Získá se světle žlutý sirup (60 mg, 38,9 % hmotn.). K roztoku této látky (50 mg, 0,085 mmol) v methylenchloridu (4 ml), který se ochladí ledem, se přidá 1M roztok HCl v etheru (0,13 ml, 0,13 mmol) a směs se míchá 5 minut za chlazení ledem. Reakční směs se za sníženého tlaku zahustí. Získá se odparek, který se překrystaluje z etheru. Získá se žlutý prášek (37 mg, 53 % hmotn.) jako hydrochlorid, t.t. 216 až 219 °C.

25

30

35

Pracovní příklad 74

6-(Aminofenyl)-2,4(1H,3H)-dioxo-1-(2,6-difluorbenzyl)-5-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-3-fenylthieno[2,3-d]pyrimidin

40

Jestliže se jako výchozí materiál použije sloučenina č. 17 vyrobená v pracovním příkladu 40, pak se v podstatě stejným postupem jak shora popsáno v pracovním příkladu 60 vyrobí titulní sloučenina jako krystalická amorfnní látka (výtěžek 65 % hmotn.). ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,05 (3H, s), 3,56 (2H, s), 3,81 (2H, brs), 3,88 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,71 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,91 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,21 až 7,53 (13H, m).

45

Pracovní příklad 75

Jestliže se jako výchozí materiál použije sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 60, pak se v podstatě stejným postupem jak shora popsáno v pracovním příkladu 61 vyrobí následující sloučeniny:

č.1: hydrochlorid 2,4(2H,3H)-dioxo-1-(2-fluorbenzyl)-5-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-3-fenyl-6-(4-propionylaminofenyl)thieno[2,3-d]pyrimidinu (výtěžek 86 % hmotn., t.t. 172 až 175 °C),

č.2: hydrochlorid 2,4(2H,3H)-dioxo-1-(2-fluorbenzyl)-6-(4-isobutyrylamino-fenyl)-5-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-3-fenylthieno[2,3-d]pyrimidinu (výtěžek 77 % hmotn., t.t. 185 až 188 °C) a

č.3: hydrochlorid 2,4(2H,3H)-dioxo-1-(2-fluorbenzyl)-6-(4-methoxyacetylaminofenyl)-5-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-3-fenylthieno[2,3-d]pyrimidinu (výtěžek 88 % hmotn., t.t. 157 až 162 °C).

20 Pracovní příklad 76

Jestliže se použije sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 8 (100 mg), laktóza (165 mg), kukuřičný škrob (5 mg), polyvinylalkohol (4 mg) a stearat hořečnatý (1 mg), pak se konvenčním způsobem vyrobí tableta.

Pracovní příklad 77

Sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 8 (5 g) se rozpustí v destilované vodě pro injekci tak, aby celkový objem byl 100 ml. Tento roztok se sterilně zfiltruje 0,22μm membránovým filtrem (vyrobeným firmou Sumitomo Electric Industries, Ltd. nebo Zartolius, Inc.), po 2 ml se rozdělí do sterilovaných lékových, lyofilizuje se konvenčními způsoby a získá se tak lyofilizovaný injektovatelný roztok s obsahem 100 mg sloučeniny na lékovku.

35 Pracovní příklad 78

Jestliže se použije sloučenina 15 vyrobená v pracovním příkladu 9 (100 mg), laktóza (165 mg), kukuřičný škrob (25 mg), polyvinylalkohol (4 mg) a stearat hořečnatý (1 mg), pak se konvenčním způsobem vyrobí tableta.

Pracovní příklad 79

Sloučenina 15 vyrobená v pracovním příkladu 9 (5 g) se rozpustí v destilované vodě pro injekci tak, aby celkový objem byl 100 ml. Tento roztok se sterilně zfiltruje 0,22μm membránovým filtrem (vyrobeným firmou Sumitomo Electric Industries, Ltd. nebo Zartolius, Inc.), po 2 ml se rozdělí do sterilovaných lékových, lyofilizuje se konvenčními způsoby a získá se tak lyofilizovaný injektovatelný roztok s obsahem 100 mg sloučeniny na lékovku.

Pracovní příklad 80

5 Jestliže se použije sloučenina 3 vyrobená v pracovním příkladu 21 (100 mg), laktóza (165 mg), kukuřičný škrob (25 ml), polyvinylalkohol (4 mg) a stearat hořečnatý (1 mg), pak se konvenčním způsobem vyrobí tableta.

Pracovní příklad 81

10 Sloučenina 3 vyrobená v pracovním příkladu 21 (5 g) se rozpustí v destilované vodě pro injekci tak, aby celkový objem byl 100 ml. Tento roztok se sterilně zfiltruje 0,22μm membránovým filtrem (vyrobeným firmou Sumitomo Electric Industries, Ltd. nebo Zartolius, Inc.), po 2 ml se rozdělí do sterilovaných lékovek, lyofilizuje se konvenčními způsoby a získá se tak lyofilizovaný injektovatelný roztok s obsahem 100 mg sloučeniny na lékovku.

15

Pracovní příklad 82

20 Jestliže se použije sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 23 (100 mg), laktóza (165 mg), kukuřičný škrob (25 mg), polyvinylalkohol (4 mg) a stearat hořečnatý (1 mg), pak se konvenčním způsobem vyrobí tableta.

Pracovní příklad 83

25 Sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 23 (5 g) se rozpustí v destilované vodě pro injekci tak, aby celkový objem byl 100 ml. Tento roztok se sterilně zfiltruje 0,22μm membránovým filtrem (vyrobeným firmou Sumitomo Electric Industries, Ltd. nebo Zartolius, Inc.), po 2 ml se rozdělí do sterilovaných lékovek, lyofilizuje se konvenčními způsoby a získá se tak lyofilizovaný injektovatelný roztok s obsahem 100 mg sloučeniny na lékovku.

30

Pracovní příklad 84

35 Jestliže se použije sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 56 (100 mg), laktóza (165 mg), kukuřičný škrob (25 mg), polyvinylalkohol (4 mg) a stearat hořečnatý (1 mg), pak se konvenčním způsobem vyrobí tableta.

40 Pracovní příklad 85

45 V destilované vodě pro injekce se rozpustí sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 56 (5 g) tak, aby celkový objem byl 100 ml. Tento roztok se sterilně zfiltruje 0,22μm membránovým filtrem (vyrobeným firmou Sumitomo Electric Industries, Ltd. nebo Zartolius, Inc.), po 2 ml se rozdělí do sterilovaných lékovek, lyofilizuje se a získá se tak lyofilizovaný injektovatelný přípravek s obsahem 100 mg sloučeniny na lékovku.

Pracovní příklad 86

50

Jestliže se použije sloučenina 2 vyrobená v pracovním příkladu 57 (100 mg), laktóza (165 mg), kukuřičný škrob (25 mg), polyvinylalkohol (4 mg) a stearat hořečnatý (1 mg), pak se konvenčním způsobem vyrobí tablety.

55

Pracovní příklad 87

- 5 Sloučenina 2 vyrobená v pracovním příkladu 57 (5 g) se rozpustí v destilované vodě pro injekci tak, aby celkový objem byl 100 ml. Tento roztok se sterilně zfiltruje 0,22µm membránovým filtrem (vyrobeným firmou Sumitomo Electric Industries, Ltd. nebo Zartolius, Inc.), po 2 ml se rozdělí do sterilovaných lékových, lyofilizuje se a získá se tak lyofilizovaný injektovatelný přípravek s obsahem 100 mg sloučeniny na lékovku.

10 Pracovní příklad 88

- 15 Jestliže se použije sloučenina 3 vyrobená v pracovním příkladu 57 (100 mg), laktóza (165 mg), kukuřičný škrob (25 mg), polyvinylalkohol (4 mg) a stearat hořečnatý (1 mg), pak se konvenčním způsobem vyrobí tablety.

Pracovní příklad 89

- 20 Sloučenina 3 vyrobená v pracovním příkladu 57 (5 g) se rozpustí v destilované vodě pro injekci tak, aby celkový objem byl 100 ml. Tento roztok se sterilně zfiltruje 0,22µm membránovým filtrem (vyrobeným firmou Sumitomo Electric Industries, Ltd. nebo Zartolius, Inc.), po 2 ml se rozdělí do sterilovaných lékových, lyofilizuje se a získá se tak lyofilizovaný injektovatelný přípravek s obsahem 100 mg sloučeniny na lékovku.

25 Pracovní příklad 90

- 30 Sloučenina 7 vyrobená v pracovním příkladu 51 (5 g) se rozpustí v destilované vodě pro injekci tak, aby celkový objem byl 100 ml. Tento roztok se sterilně zfiltruje 0,22µm membránovým filtrem (vyrobeným firmou Sumitomo Electric Industries, Ltd. nebo Zartolius, Inc.), po 2 ml se rozdělí do sterilovaných lékových, lyofilizuje se a získá se tak lyofilizovaný injektovatelný přípravek s obsahem 100 mg sloučeniny na lékovku.

35 Pracovní příklad 91

- 40 Sloučenina 8 vyrobená v pracovním příkladu 51 (5 g) se rozpustí v destilované vodě pro injekci tak, aby celkový objem byl 100 ml. Tento roztok se sterilně zfiltruje 0,22 µm membránovým filtrem (vyrobeným firmou Sumitomo Electric Industries, Ltd. nebo Zartolius, Inc.), po 2 ml se rozdělí do sterilovaných lékových, lyofilizuje se a získá se tak lyofilizovaný injektovatelný přípravek s obsahem 100 mg sloučeniny na lékovku.

Pracovní příklad 92

- 45
- | | |
|--|-------|
| 1) sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 56 | 5 g |
| 2) laktóza.krystalická celulóza (granule) | 330 g |
| 3) D-mannitol | 29 g |
| 4) nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza | 20 g |
| 5) talek | 25 g |
| 6) hydroxypropylcelulóza | 50 g |
| 7) aspartam | 3 g |
| 8) glycyrrhetinát dvojdraselný | 3 g |
| 9) hydroxypropylmethylcelulóza 2910 | 30 g |
| 10) oxid titaničitý | 3,5 g |

11) žlutý oxid železitý	0,5 g
12) lehký anhydrid kyseliny orthokřemičité	1 g

V přečištěné vodě se suspenduje nebo rozpustí složka 1, 3, 4, 5, 7 a 8. Jaderná granule složky 2 se potáhne suspenzí nebo roztokem. Připraví se surové jemné granule, které se potáhnou složkami 9 až 11. Vyrobí se potažené jemné granule, které se smíchají se složkou 12. Získá se tak 500 g
5 jemných granulí obsahujících 1 % hmotn. sloučeniny vyrobené v pracovním příkladu 56. 500 mg takto vyrobených jemných granulí se zabalí.

Testovací příklad 1

10

Příprava ^{125}I -leuporelinu

Deset μl $3 \cdot 10^{-4}\text{M}$ vodného roztoku leuporelinu a 10 μl 0,01 mg/ml laktoperoxidázy v 0,1M HEPES pufru (pH 7,4) se naplní do zkumavky, do které se přidá 10 μl [37 MBq roztoku
15 Na^{125}I v 0,1M HEPES pufru (pH 7,4). Směs se míchá, přidá se k ní 10 μl 0,001% (hmotn.) peroxidu vodíku a reakce se nechá probíhat 20 minut za teploty místnosti. K reakční směsi se přidá 700 μl 0,05% (hmotn.) roztoku TFA, aby se reakce zastavila. Produkt se vyčistí HPLC na převrácených fázích. Podmínky HPLC jsou následující. ^{125}I -Leuporelin se eluuje s retenčním časem 26 až 27 minut. Kolona: TSK gel ODS-80TM CTR (4,6 mm krát 10 cm), eluent: rozpouš-
20 tředlo A (0,05% (hmotn.) TFA), rozpoušředlo B (40% hmotn.) acetonitril – 0,05% (hmotn.) TFA), v čase 0 minut: 100 % rozpoušředla A, v čase 3 minuty: 100 % rozpoušředla B, v čase 40 minut: 100 % rozpoušředla B, eluční teplota: teplota místnosti, průtok: 1 ml/min.

25 Testovací příklad 2

Příprava membránové frakce krysích předních laloků hypofýzy obsahujících GnRH receptory

40 krys Wister (starých 8 týdnů, samci) se zabije. Odeberou se přední laloky hypofýzy, promyjí
30 se ledem ochlazeným homogenátovým pufrům (25 mM Tris (tris(hydroxymethyl)aminomethan)–HCl, 0,3 M sacharosa, 1 mM EGTA (tetraacetát glykoetherdiaminu), 0,25 mM PMSF (fenylnmethylsulfonylchlorid), 10 j./ml aprotininu, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ pepstatinu, 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ leupeptinu, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ fosforamidonu a 0,03% azid sodný, pH 7,5). Hypofýza suspendovaná ve 2 ml homogenátového pufru se homogenizuje homogenizátorem Polytron. Oddělení odstředováním se provádí 15 minut
35 při 700 x g. Supernatant se vloží do zkumavky ultraodstředivky a odstředuje se 1 h při 100 000 x g. Jako sraženina se získá membránová frakce. Tato sraženina se suspenduje ve 2 ml testovacího pufru (25 mM Tris–HCl, 1 mM EDTA (ethylendiamintetraacetát), 0,1 % (hmotn.) BSA (hovězí sérový albumin), 0,25 mM PMSF, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ pepstatinu 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ leupeptinu, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ fosforamidonu, 0,03 % (hmotn.) azidu sodného, pH 7,5), potom se oddělí
40 odstředováním 1 h při 100 000 x g. Membránová frakce izolovaná jako sraženina se opět suspenduje v 10 ml testovacího pufru, rozdělí se do lékovek a skladuje se při – 80 °C do použití.

Testovací příklad 3

45

Příprava membránové frakce buněk CHO (vaječníky čínského křečka) obsahujících lidské GnRH receptory

CHO buňky (10^9) exprimující lidské GnRH receptory byly suspendovány ve fosforečnanem
50 pufovaném solném roztoku doplněném 5 mM EDTA (PBS–EDTA). Suspenze se dělí odstředováním 5 minut při 100 x g. K peletě buněk se přidá 10 ml homogenátového pufru pro buňky (10mM NaHCO_3 , 5mM EDTA, pH 7,5) a směs se homogenizuje homogenizátorem

- Polytron. Dělení odstřediváním probíhá 15 minut při 400 x g. Supernatant se přenesse do zkumavky ultraodstředivky, která se odstředuje 1 h při 100 000 x g. Získá se sraženina membránové frakce. Sraženina se suspenduje ve 2 ml testovacího pufru a směs se odstředuje 1 h při 100 000 x g. Membránová frakce izolovaná jako sraženina se opět suspenduje ve 20 ml testovacího pufru, produkt se rozdělí do lékovek a skladuje se při - 80 °C do použití.

Testovací příklad 4

10 Stanovení inhibice navázání ^{125}I -leuporelinu

- Membránové frakce krysí hypofýzy a buněk CHO exprimující lidské GnRH receptory připravené v testovacích příkladech 2 a 3 se zředí testovacím pufrům na koncentraci 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a rozdělí se do zkumavek po 180 μl . V případě, kdy se použije membránová frakce z předních laloků krysí hypofýzy, se přidají současně 2 μl 0,1mM sloučeniny rozpuštěné v 60% (hmotn.) DMSO (dimethylsulfoxid) a 10 μl 38nM ^{125}I -leuporelinu. V případě, kdy se použije membránová frakce CHO buněk exprimující lidské GnRH receptory, se přidají současně 2 μl 2mM sloučeniny rozpuštěné v 60% (hmotn.) DMSO (dimethylsulfoxid) a 10 μl 38nM ^{125}I -leuporelinu. Pro stanovení množství maximálního navázání se připraví roztok pro reakci doplněný 2 μl 60% (hmotn.) DMSO a 10 μl 38nM ^{125}I -leuporelinu. Pro stanovení množství nespecifického navázání se připraví současně také roztok pro reakci doplněný o 2 μl 100 μM leuporelinu rozpuštěného v 60% (hmotn.) DMSO a 10 μl 38nM ^{125}I -leuporelinu.

- V případě, kdy se použije membránová frakce předních laloků krysí hypofýzy, se reakce nechá probíhat 90 minut při 4 °C, zatímco v případě, kdy se použije membránová frakce buněk CHO exprimující lidské GnRH receptory, se reakce nechá probíhat 60 minut při 25 °C. Reakční směsi se případně zfiltrují odsátím přes skleněný filtr Whatman (GF-F) zpracovaný s polyethyleniminem. Po ukončení filtrace se radioaktivita ^{125}I -leuporelinu zbývajícího na filtračním papíru změří γ -počítačem.

- Výpočetem podle rovnice $(\text{TS}-\text{SB})/(\text{TB}-\text{NSB}) \cdot 100$ (SB znamená radioaktivitu získanou, když se přidá sloučenina, TB znamená maximální vazebnou radioaktivitu, NSB znamená nespecifickou vazebnou aktivitu) se stanoví inhibice navázání (5) každé testované sloučeniny. Vedle toho se inhibice stanoví měněním koncentrací testovaných sloučenin. Koncentrace testované sloučeniny inhibující (TB-NSB) z 50 % (hodnota IC_{50}) se vypočte způsobem podle Hilla. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 32.

Tabulka 32

40 Inhibice navázání ^{125}I -leuporelinu

testovaná sloučenina	inhibice navázání (%)		hodnota IC_{50} (μM)	
	krysa (1 μM)	člověk (20 μM)	krysa	člověk
sloučenina z prac. př. 1		67		13
sloučenina z prac. př. 9 (sloučenina č. 14)	46	112	1	0,08
sloučenina z prac. př. 9 (sloučenina č. 15)	38	114	1,9	0,08
sloučenina z prac. př. 21 (sloučenina č. 3)	35	106	2	0,03
sloučenina z prac. př. 23		107		0,01

Testovací příklad 5

Inhibice LH/FSH sekrece primárními kultivovanými buňkami předních laloků krysí hypofýzy

- 5 Přední laloky hypofýz ze 40 krys Wistar (8 týdnů staré, samci) se vloží do Petriho misky obsahující pufr A (0,7mM dihydrogenfosforečnan sodný, 137mM chlorid sodný, 5mM chlorid draselný, 25mM HEPES, 50 µg/ml gentamicinsulfátu) a jednou se promyje pufrem A. Potom se přední laloky rozdělí na čtyři části, které se dvakrát promyjí. Část takto promytých krysích předních laloků se vloží do kónické baňky uzavřené zátkou obsahující enzymový roztok I (pufr A obsahující 0,4 % hmotn. kolagenázy, 0,4 % hmotn. BSA (hovězí sérový albumin), 10 µg/ml deoxyribonukleázy a 0,2 % hmotn. glukózy. Tato směs se inkubuje 1 h při 37 °C za třepání. Po odsátí a rozdělení pipetou se tkáňové fragmenty opakovaně dispergují. Disperze se přenesse do odstředivkové zkumavky, která se pak odstřeďuje 6 minut, aby se odstranil supernatant.
- 15 Ke zbytku se přidá enzymový roztok II (enzymový roztok A obsahující 10 % hmotn. pankreatinu) a směs se inkubuje 8 minut při 37 °C. Ke směsi se přidají 2 ml FCS (plodové telecí sérum). Směs se opět odstřeďuje 6 minut při 480 x g. Supernatant se odstraní. Zbytek se suspenduje v 10 ml kultivačního média I (Dulbeccem upravené Eagleho médium, tj. DMEM, obsahující 10 % FCS, 20 mM HEPES, 50 j./ml penicilinu G, 50 µg/ml streptomycinu a 3,7 g/l hydrogenuhličitanu sodného), které se zfiltruje nylonovou síťovinou. Materiál zachycený při filtraci se promyje dvakrát 10ml dávkami kultivačního média I, následuje přidání buněk, které se mají suspendovat v kultivačním médiu I na buněčnou hustotu $5 \cdot 10^5$ buněk/ml. Buněčná suspenze se rozdělí do každé jamky desky o 24 jamkách po 1 ml, deska se inkubuje 3 dny v CO₂ inkubátoru při 37 °C v atmosféře 5 % hmotn. CO₂ – 95 % hmotn. vzduchu. Přidají se 2 ml kultivačního média II (kultivační médium I bez 10% FCS) a následuje inkubace po dobu 1 h. Kultivační médium se odstraní. Do každé jamky desky o 24 jamkách se přidá 800 µl čerstvého kultivačního média II, potom se současně přidá 20µM roztok (100 µl) sloučeniny 15 vyrobené v pracovním příkladu 9 rozpuštěné v 0,2% (obj. k obj. dílům) dimethylsulfoxidu a 100 µl 5nM GnRH. Kultura bez sloučeniny se používá jako kontrola. Po 3 h inkubace při 37 °C se izoluje 500 µl kultivačního supernatantu, který se odstřeďuje 10 minut při 1000 x g. Získá se tak supernatant. Koncentrace LH a FSH v supernatantu se stanoví radioimunoanalytickou sestavou (Amersham Inc.).

- 35 Výpočtem podle vzorce: $100 - (\text{koncentrace LH nebo FSH v přítomnosti sloučeniny}) / (\text{koncentrace LH nebo FSH kontrolní kultury}) \cdot 100$ se stanoví inhibice (%) LH nebo FSH sekrece pro každou sloučeninu. Sloučenina 15 inhibovala sekreci LH z $28 \pm 9,0$ % ($p < 0,01$, $n = 3$) a sekreci FSH z 20 ± 10 % ($p < 0,01$, $n = 3$).

- 40 Z předcházejících výsledků je vidět, že sloučenina 15 vyrobená v pracovním příkladu 9 má GnRH antagonistickou aktivitu.

Testovací příklad 6

- 45 Potlačení koncentrace testosteronu v krysí plazmě

- Sloučenina 15 vyrobená v pracovním příkladu 9 se rozpustí v ředidlem I (20 % hmotn. propylenglykolu s 80 % hmotn. fyziologického solného roztoku). Roztok byl podán jednou subkutánně krysím samcům SD (stáří 8 týdnů, $n = 5$). Dávka byla 30 mg na 1 kg tělesné hmotnosti. Jako kontrola se použijí zvířata, kterým bylo podáno samotné ředidlo. 24 hodin po podání se z jugulární žíly v anestezii etherem odebere krev. Ke krvi se ihned přidá ethylen-diamintetraacetát (EDTA) na konečnou koncentraci 3 mg/ml a aprotinin na konečnou koncentraci 300 000 j./ml. Směs se odstřeďuje 15 minut při 3 000 x g. Koncentrace testosteronu v plazmě se změří radioimunoanalýzou.

Potlačení testosteronu (%) testovanou sloučeninou se stanoví podle vzorce: $100 - \frac{\text{koncentrace testosteronu v plazmě u testované skupiny}}{\text{koncentrace testosteronu v plazmě u kontrolní skupiny}} \cdot 100$.

5

Sloučenina 15 vyrobená v pracovním příkladu 9 vykazala supresi $38 \pm 9,7 \%$ ($p < 0,05$).

Testovací příklad 7

10

Potlačení koncentrace testosteronu v myší plazmě

15

Sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 56 se rozpustí v ředidle II (0,5 % hmotn. Methylcelulózy rozpuštěné v destilované vodě). Tento roztok se podává orálně jednou denně 3 po sobě následující dny myším samcům ICR (stáří 10 týdnů, $n = 12$). Dávka byla 30 mg na 1 kg tělesné hmotnosti. Jako kontrola se použijí ICR myši, kterým se podá samotné ředidlo ($n = 15$). 24 h po podání se z jugulární žíly v anestezii etherem odebere krev. Ke krvi se ihned přidá ethylendiamintetraacetát (EDTA) na konečnou koncentraci 3 mg/ml a aprotinin na konečnou koncentraci 300 000 j./ml. Směs se odstředí 15 minut při 3000 x g. Koncentrace testosteronu v plazmě se změří radioimunoanalýzou.

20

Potlačení testosteronu (%) testovanou sloučeninou se stanoví podle vzorce: $100 - \frac{\text{koncentrace testosteronu v plazmě u testované skupiny}}{\text{koncentrace testosteronu v plazmě u kontrolní skupiny}} \cdot 100$.

25

Sloučenina vyrobená v pracovním příkladu 56 vykazala supresi $85 \pm 9,7 \%$ ($p < 0,05$).

30

Činidlo antagonistické pro hormon uvolňující gonadotropin podle předloženého vynálezu je účinné jako profylaktické nebo terapeutické činidlo pro prevenci nebo léčení několika onemocnění závislých na hormonu, například rakoviny závislé na pohlavním hormonu (např. rakoviny prostaty, adenomu hypofýzy, rakoviny děložního čípku, rakoviny prsu), hypertrofie prostaty, myomu uteru, endometriózy, předčasné puberty, syndromu amenorey, syndromu polycystického vaječníku a akné vulgaris nebo jako činidlo pro kontrolu početí (např. antikoncepční činidlo), činidlo léčiví neplodnost a činidlo pro regulaci menstruace. Dále pak v oblasti zemědělských zvířat je činidlo antagonistické pro GnRH podle předloženého vynálezu účinné jako činidlo regulující estrální cyklus u zvířat, zlepšující kvalitu jedlého masa, pro regulaci růstu zvířat a také činidlo urychlující tření v rybářství.

35

40

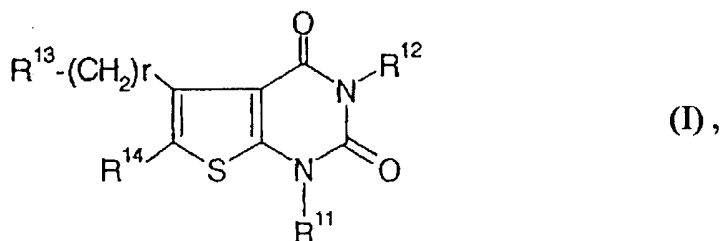
Průmyslová aplikovatelnost: GnRH antagonistický prostředek podle předloženého vynálezu je účinný jako profylaktické nebo léčivé činidlo pro prevenci nebo léčení několika onemocnění závislých na hormonu, například rakoviny závislé na pohlavním hormonu (např. rakoviny prostaty, rakoviny děložního čípku, rakoviny prsu, adenomu hypofýzy), benigní hypertrofie prostaty, myomu uteru, endometriózy, předčasné puberty, amenorey, premenstruačního syndromu, syndromu polycystického vaječníku a akné vulgaris; je účinný jako činidlo pro kontrolu početí u obou pohlaví (např. činidlo pro kontrolu oplodnění a činidlo pro regulaci menstruačního cyklu); může se používat jako antikoncepční činidlo pro obě pohlaví, jako činidlo indukující ovulaci u samic, jako činidlo léčiví neplodnost využitím zpětného vazebného efektu po zastavení jeho podávání; je užitečné jako činidlo upravující estrální cyklus u hospodářských zvířat, činidlo zlepšující kvalitu jedlého masa nebo činidlo pro regulaci růstu zvířat; je užitečné jako činidlo podporující tření v rybářství.

50

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Kondenzované bicyklické thiofenové deriváty obecného vzorce I



v němž

- 10 – R^{11} je vodík, C_{1-6} alkyl, skupina obecného vzorce $Q-(CH_2)_p-$, v němž p je 1 nebo 2 a Q je C_{6-14} aryl, popřípadě substituovaný
- a) halogenem,
- 15 b) nitroskupinou,
- c) kyanoskupinou,
- d) aminoskupinou,
- 20 e) karboxylem, popřípadě substituovaným (1) C_{1-6} alkylem, (2) C_{3-6} cykloalkylem, (3) C_{6-14} arylem, (4) C_{6-14} aryl- C_{1-6} alkylem, (5) 5člennou cyklickou skupinou vybranou ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H- nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6člennou cyklickou skupinou vybranou ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thio-
- 30 morfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxoimidaziny, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, nebo (7) 5 až 8člennou cyklickou skupinou nebo jejím kondenzovaným kruhem, vybranými ze souboru zahrnujícího benzofuryl benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-
- 35 b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinolyl, cinnolyl, ftalazinyl, chinazolinyl, chinoxaliny, indolyl, chinoliziny, 1,8-naftyliziny, puriny, pteridiny, dibenzofurany, karbazoly, akrydiny, fenanthridiny, chromany, benzoxaziny, fenaziny, fenothiaziny a fenoxaziny,
- 40 f) C_{1-6} alkylendioxyskupinou nebo
- g) skupinou obecného vzorce $-A-R^{15}$, v němž A je
- a) chemická vazba,
- 45 b) C_{2-4} alkylen,

- c) C_{2-6} alkenylen,
- d) skupina obecného vzorce $-(CH_2)_cNR^{24}$, v němž c je 0 až 3 a R^{24} je vodík nebo C_{1-6} alkyl,
- 5 e) skupina vzorce $-CO-$,
- f) skupina obecného vzorce $-CONR^{22}$, v němž R^{22} je (1) vodík, (2) C_{1-6} alkyl, (3) C_{3-6} cykloalkyl, (4) C_{6-14} aryl, (5) 5členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H- nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxoimidazinyl, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, (7) 5 až 8členná cyklická skupina nebo její kondenzovaný kruh, vybrané ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinolyl, cinnolyl, ftalazinyl, chinazolyl, chinoxalyl, indolizyl, chinolizyl, 1,8-naftylizyl, purinyl, pteridinyl, dibenzofuranyl, karbazolyl, akridinyl, fenantridinyl, chromanyl, benzoxazinyl, fenazinyl, fenothiazinyl a fenoxazinyl, nebo (8) skupinu $-SO_p-$, v níž p je 1 nebo 2,
- 10 15 20 25
- g) $-O-$,
- h) $-S-$ nebo
- 30 i) skupinou obecného vzorce $NR^{22}S(O)_e-$, v němž e je 0 až 2 a R^{22} je jako shora,
- R^{15} je C_{1-6} alkyl,
- R^{12} je i) vodík, ii) C_{1-6} alkyl, iii) C_{6-14} aryl, popřípadě substituovaný, iv) C_{6-14} aryl- C_{1-6} alkyl, popřípadě substituovaný, nebo v) C_{3-14} cykloalkyl nebo C_{3-10} bicykloalkyl, popřípadě substituované,
- 35
- R^{13} je skupina obecného vzorce $-NR^{22}R^{23}$, v němž R^{22} je (1) C_{1-6} alkyl, popřípadě substituovaný, (2) C_{3-6} cykloalkyl, popřípadě substituovaný, (3) C_{6-14} aryl, popřípadě substituovaný, (4) popřípadě substituovaná 5členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H- nebo 2H-tetrazolyl, (5) popřípadě substituovaná 6členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxoimidazinyl, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, nebo (6) popřípadě substituovaná 5 až 8členná cyklická skupina nebo její kondenzovaný kruh, vybrané ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinolyl, cinnolyl, ftalazinyl, chinazolyl, chinoxalyl, indolizyl, chinolizyl, 1,8-naftylizyl, purinyl, pteridinyl,
- 40 45 50

dibenzofuranyl, karbazolyl, akrydyl, fenanthridinyl, chromanyl, benzoxazinyl, fenazinyl, fenothiazinyl a fenoxazinyl, a R^{23} , je vodík nebo popřípadě substituovaný C_{1-6} alkyl,

- R^{14} je popřípadě substituovaný C_{6-14} aryl, přičemž substituentami pro shora uvedený
- 5 C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cykloalkyl, C_{3-10} bicykloalkyl, C_{6-14} aryl, C_{6-14} aryl- C_{1-6} alkyl, 5člennou cyklickou skupinu, 6člennou cyklickou skupinu a 5 až 8člennou cyklickou skupinu nebo její kondenzovaný kruh jsou jednotlivě 1 až 6 substituentů vybraných ze skupiny zahrnující
- a) C_{6-14} aryl, popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující
- 10 hydroxyl, aminoskupinu, mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu, C_{1-6} alkoxyl a halogen,
- b) mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu,
- c) C_{1-4} acylaminoskupinu,
- 15 d) hydroxyl,
- e) karboxyl,
- 20 f) nitroskupinu,
- g) C_{1-6} alkoxyl,
- h) C_{1-6} alkylkarbonyloxyl,
- 25 i) halogen a
- j) skupinu obecného vzorce $-NR^{22}R^{23}$, v němž R^{22} je (1) vodík, (2) C_{1-6} alkyl, (3) C_{3-6} cykloalkyl, (4) C_{6-14} aryl, (5) 5členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího
- 30 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H- nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6členná cyklická
- 35 skupina vybraná ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxoimidazinyl, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, (7) 5 až 8členná cyklická skupina
- 40 nebo její kondenzovaný kruh, vybrané ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinolyl, cinnolyl, ftalazinyl, chinazolyl, chinoxalyl, indolizyl, chinolizyl, 1,8-naftylizyl, purinyl, pteridinyl, dibenzofuranyl, karbazolyl, akrydyl, fentridinyl, chromanyl, benzoxazinyl, fenazinyl, fenothiazinyl a fenoxazinyl, nebo (8) skupina $-SO_p-$, v níž p
- 45 je 1 nebo 2, a R^{23} je vodík nebo C_{1-6} alkyl, přičemž skupina obecného vzorce $-NR^{22}R^{23}$ je popřípadě substituována 1 až 6 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující (1') C_{1-6} alkyl, (2') C_{2-6} alkenyl, (3') C_{2-6} alkinyl, (4') C_{3-6} cykloalkyl, (5') C_{5-7} cykloalkenyl, (6') C_{7-11} aralkyl, (7') C_{6-14} aryl, (8') C_{1-6} alkoxyl, (9') C_{6-14} aryloxyl, (10') C_{1-6} alkanoyl, (11') C_{6-14} arylkarbonyl, (12') C_{1-6} alkanoyloxyl, (13') C_{6-14} arylkarbonyloxyl, (14') karboxyl, (15') C_{1-6} alkoxykarbonyl, (16')
- 50 karbamoyl, (17') N-mono- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (18') N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (19') cyklický aminokarbonyl vybraný ze skupiny zahrnující 1-aziridinylkarbonyl, 1-azetidinykarbonyl, 1-pyrrolidinylkarbonyl, 1-piperidinylkarbonyl, N-methylpiperazinylkarbonyl a morfolino-karbonyl, (20') halogen, (21') mono- až trihalogen- C_{1-4} alkyl, (22') oxoskupina, (23') amidino-skupina, (24') iminoskupina, (25') aminoskupina, (26') mono- nebo di- C_{1-4} alkylaminoskupina,

- (27') 3 až 6členná cyklická aminoskupina, obsahující kromě atomu uhlíku a jednoho atomu dusíku 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, (28') C_{1-6} alkanoyl-aminoskupina, (29') benzamid skupina, (30') karbamoylaminoskupina, (31') $N-C_{1-4}$ alkylkarbamoylaminoskupina, (32') N,N -di- C_{1-4} alkylkarbamoylaminoskupina, (33') C_{1-3} alkylen-dioxyskupina, (34') $-B(OH)_2$, (35') hydroxyl, (36') epoxyskupina, (37') nitroskupina, (38') kyanoskupina, (39') merkaptoskupina, (40') sulfoskupina, (41') sulfinoskupina, (42') fosfonoskupina, (43') sulfamoyl, (44') C_{1-6} alkylsulfamoyl, (45') di- C_{1-6} alkylsulfamoyl, (46') C_{1-6} alkylthioskupina, (47') fenylthioskupina, (48') C_{1-6} alkylsulfinyl, (49') fenylsulfinyl, (50') C_{1-6} alkylsulfonyl a (51') fenylsulfonyl, a
- 10 r je 0 až 3,
- nebo jejich soli.
- 15 2. Deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R^{11} je skupina obecného vzorce $Q-(CH_2)_p-$, v níž p je 1 nebo 2 a Q je C_{6-14} aryl, popřípadě substituovaný
- a) halogenem,
- 20 b) nitroskupinou, c) kyanoskupinou,
- d) aminoskupinou,
- e) karboxylem, popřípadě substituovaným (1) C_{1-6} alkylem, (2) C_{3-6} cykloalkylem, (3)
- 25 C_{6-14} arylem, (4) C_{6-14} aryl- C_{1-6} alkylem, (5) 5člennou cyklickou skupinou vybranou ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo
- 30 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,25-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H- nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6člennou cyklickou skupinou vybranou ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxoimidaziny, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, nebo (7) 5 až
- 35 8člennou cyklickou skupinou nebo jejím kondenzovaným kruhem, vybranými ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinoliny, cinnoliny, ftalazinyl, chinazolinyl, chinoxaliny, indoliziny, chinoliziny, 1,8-naftyliziny, puriny, pteridiny, dibenzofurany, karbazoly, akrydiny, fenathridiny, chromany, benzoxazinyl, fenazinyl, fenothiaziny a fenoxazinyl,
- 40 f) C_{1-6} alkylen-dioxyskupinou nebo
- 45 g) skupinou obecného vzorce $-A-R^{15}$, v němž A je
- a) chemická vazba,
- b) C_{1-4} alkylen,
- 50 c) C_{2-6} alkenylen,
- d) skupina obecného vzorce $-(CH_2)_cNR^{24}$, v němž c je 0 až 3 a R^{24} je vodík nebo C_{1-6} alkyl,

- e) skupina $-\text{CO}-$,
- f) skupina obecného vzorce $-\text{CONR}^{22}$, v němž R^{22} je (1) vodík, (2) C_{1-6} alkyl, (3) C_{3-6} cykloalkyl, (4) C_{6-14} aryl, (5) 5členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H- nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxoimidazinyl, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, (7) 5 až 8členná cyklická skupina nebo její kondenzovaný kruh, vybrané ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinolyl, chinolyl, ftalazinyl, chinazolyl, chinoxalyl, indolizyl, chinolizyl, 1,8-naftylizyl, purinyl, pteridinyl, dibenzofuranyl, karbazolyl, akrydyl, fenthridinyl, chromanyl, benzoxazinyl, fenazinyl, fenothiazinyl a fenoxazinyl, nebo (8) skupina $-\text{SO}_p-$, v níž p je 1 až 2
- g) $-\text{O}-$,
- h) $-\text{S}-$ nebo
- i) skupina obecného vzorce $-\text{NR}^{22}\text{S}(\text{O})_e$, v němž e je 0 až 2, R^{22} má shora uvedený význam, R^{15} je C_{1-6} alkyl a ostatní substituenty jsou jako v nároku 1.
3. Deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž Q ve významu R^{11} je C_{6-14} aryl, popřípadě substituovaný halogenem, a ostatní substituenty jsou jako v nároku 1.
4. Deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R^{13} je mono- C_{6-14} aryl- C_{1-6} alkyl-aminoskupina, popřípadě substituovaná 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující
- a) C_{6-14} aryl, popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující hydroxyl, aminoskupinu, mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu, C_{1-6} alkoxyl a halogen,
- b) mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu,
- c) C_{1-4} acylaminoskupinu,
- d) hydroxyl,
- e) karboxyl,
- f) nitroskupinu,
- g) C_{1-6} alkoxyl,
- h) C_{1-6} alkylkarbonyloxyl,
- i) halogen a
- j) skupinu obecného vzorce $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, v němž R^{22} je (1) vodík, (2) C_{1-6} alkyl, (3) C_{3-6} cykloalkyl, (4) C_{6-14} aryl, 5členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl,

2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 2- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího N-oxido-2, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxoimidazinyl, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, (7) 5 až 8členná cyklická skupina nebo její kondenzovaný kruh, vybrané ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinolyl, cinnolyl, ftalazinyl, chinazolinyl, chinoxalyl, indolizyl, chinolizyl, 1,8-naftylizyl, purinyl, pteridinyl, dibenzofuranyl, karbazolyl, akrydyl, fenanthridinyl, chromanyl, benzoxazinyl, fenazinyl, fenothiazinyl a fenoxazinyl, nebo (8) skupina vzorce $-\text{SO}_p-$, v němž p je 1 až 2 a R^{23} je vodík nebo C_{1-6} alkyl, přičemž skupina obecného vzorce $-\text{R}^{22}\text{R}^{23}$ je popřípadě substituovaná 1 až 6 substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího (1') C_{1-6} alkyl, (2') C_{2-6} alkenyl, (3') C_{2-6} alkinyl, (4') C_{3-6} cykloalkyl, (5') C_{5-7} cykloalkenyl, (6') C_{7-11} aralkyl, (7') C_{6-14} aryl, (8') C_{1-6} alkoxy, (9') C_{6-14} aryloxy, (10') C_{1-6} alkanoyl, (11') C_{6-14} arylkarbonyl, (12') C_{1-6} alkanoyloxy, (13') C_{6-14} arylkarbonyloxy, (14') karboxyl, (15') C_{1-6} alkoxykarbonyl, (16') karbamoyl, (17') N-mono- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (18') N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (19') cyklický aminokarbonyl vybraný ze skupiny zahrnující 1-aziridinylkarbonyl, 1-azetidinykarbonyl, 1-pyrrolidinylkarbonyl, 1-piperidinylkarbonyl, N-methylpiperazinylkarbonyl a morfolinokarbonyl, (20') halogen, (21') mono- až trihalogen- C_{1-4} alkyl, (22') oxoskupina, (23') amidinoskupina, (24') iminoskupina, (25') aminoskupina, (26') mono- nebo di- C_{1-4} alkylaminoskupina, (27') 3 až 6členná cyklická aminoskupina obsahující kromě atomu uhlíku a jednoho atomu dusíku 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, (28') C_{1-6} alkanoylaminoskupina, (29') benzamidinoskupina, (30') karbamoylaminoskupina, (31') N- C_{1-4} alkylkarbamoylaminoskupina, (32') N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoylaminoskupina, (33') C_{1-3} alkylendioxyskupina, (34') $-\text{B}(\text{OH})_2$, (35') hydroxyl, (36') epoxyskupina, (37') nitroskupina, (38') kyanoskupina, (39') merkaptoskupina, (40') sulfoskupina, (41') sulfinoskupina, (42') fosfonoskupina, (43') sulfamoyl, (44') C_{1-6} alkylsulfamoyl, (45') di- C_{1-6} alkylsulfamoyl, (46') C_{1-6} alkylthioskupina, (47') fenylthioskupina, (48') C_{1-6} alkylsulfanyl, (49') fenylsulfanyl, (50') C_{1-6} alkylsulfonyl a (51') fenylsulfonyl, a ostatní substituenty jsou jako v nároku 1.

35 5. Deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R^{13} je benzylaminoskupina, popřípadě substituovaná 1 až 6 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující

40 a) C_{6-14} aryl, který je popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující hydroxyl, aminoskupinu, mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu, C_{1-6} alkoxy a halogen,

b) mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu,

45 c) C_{1-4} acylaminoskupinu,

d) hydroxyl,

e) karboxyl,

50 f) nitroskupinu,

g) C_{1-6} alkoxy,

- h) C_{1-6} alkylkarbonyloxyl,
- i) halogen a
- 5 j) skupinu obecného vzorce $-NR^{22}R^{23}$, v němž R^{22} je (1) vodík, (2) C_{1-6} alkyl, (3) C_{3-6} cykloalkyl, (4) C_{6-14} aryl, (5) 5členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 10 2- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxo-
 15 imidazinyl, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, (7) 5 až 8členná cyklická skupina nebo její kondenzovaný kruh, vybrané ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzo-thiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinolyl, cinnolyl, ftalazinyl, chinazolyl, chinoxalyl, indolizyl, chinolizyl, 1,8-naftylizyl, 20 purinyl, pteridinyl, dibenzofuranyl, karbazolyl, akrydyl, fenanthridinyl, chromanyl, benzoxazinyl, fenazinyl, fenothiazinyl a fenoxazinyl, nebo (8) skupina vzorce $-SO_p-$, v němž p je 1 nebo 2, a R^{23} je vodík nebo C_{1-6} alkyl, přičemž skupina obecného vzorce $-R^{22}R^{23}$ je popřípadě substituovaná 1 až 6 substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího (1') C_{1-6} alkyl, (2') C_{2-6} alkenyl, (3') C_{2-6} alkinyl, (4') C_{3-6} cykloalkyl, (5') C_{5-7} cykloalkenyl, (6') C_{7-11} aralkyl, (7') C_{6-14} aryl, (8') C_{1-6} alkoxyl, (9') C_{6-14} aryloxyl, (10') C_{1-6} alkanoyl, (11') C_{6-14} arylkarbonyl, (12') C_{1-6} alkanoyloxyl, (13') C_{6-14} arylkarbonyloxyl, (14') karboxyl, (15') C_{1-6} alkoxykarbonyl, (16') karbamoyl, (17') N-mono- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (18') N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (19') cyklický aminokarbonyl vybraný ze skupiny zahrnující 1-aziridinylkarbonyl, 1-azetidinykarbonyl, 1-pyrrolidinylkarbonyl, 1-piperidinylkarbonyl, N-methylpiperazinylkarbonyl a morfolino-
 30 karbonyl, (20') halogen, (21') mono- až trihalogen- C_{1-4} alkyl, (22') oxoskupina, (23') amidinoskupina, (24') iminoskupina, (25') aminoskupina, (26') mono- nebo di- C_{1-4} alkylaminoskupina, (27') 3 až 6členná cyklická aminoskupina obsahující kromě atomu uhlíku a jednoho atomu dusíku 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, (28') C_{1-6} alkanoylaminoskupina, (29') benzamidinoskupina, (30') karbamoylaminoskupina, (31') N- C_{1-4} alkylkarbamoylaminoskupina, (32') N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoylaminoskupina, (33') C_{1-3} alkylendioxykupina, (34') $-B(OH)_2$, (35') hydroxyl, (36') epoxyskupina, (37') nitroskupina, (38') kyanoskupina, (39') merkaptoskupina, (40') sulfoskupina, (41') sulfinoskupina, (42') fosfonoskupina, (43') sulfamoyl, (44') C_{1-6} alkylsulfamoyl, (45') di- C_{1-6} alkylsulfamoyl, (46') C_{1-6} alkylthioskupina, (47') fenylthioskupina, (48') C_{1-6} alkylsulfanyl, (49') fenylsulfanyl, (50') C_{1-6} alkylsulfonyl a (51') fenylsulfonyl, a ostatní substituenty jsou jako v nároku 1.
6. Deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R^{14} je fenyl, popřípadě substituovaný 1 až 6 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující
- 45 a) C_{6-14} aryl, který je popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující hydroxyl, aminoskupinu, mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu, C_{1-6} alkoxyl a halogen,
- b) mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu,
- 50 c) C_{1-4} acylaminoskupinu,
- d) hydroxyl,

- e) karboxyl,
 f) nitroskupinu,
 5 g) C₁₋₆alkoxyl,
 h) C₁₋₆alkylkarbonyloxyl,
 i) halogen a
 10 j) skupinu obecného vzorce -NR²²R²³, v němž R²² je (1) vodík, (2) C₁₋₆alkyl, (3) C₃₋₆cykloalkyl, (4) C₆₋₁₄aryl, (5) 5členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 2- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, 20 oxoimidazinyl, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, (7) 5 až 8členná cyklická skupina nebo její kondenzovaný kruh, vybrané ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinolyl, 25 cinnolyl, ftalazinyl, chinazolyl, chinoxalyl, indolizyl, chinolizyl, 1,8-naftylizyl, purinyl, pteridinyl, dibenzofuranyl, karbazolyl, akrydinyl, fenanthridinyl, chromanyl, benzoxazinyl, fenazinyl, fenothiazinyl a fenoxazinyl, nebo (8) skupina vzorce -SO_p-, v němž p je 1 nebo 2, a R²³ je vodík nebo C₁₋₆alkyl, přičemž skupina obecného vzorce -R²²R²³ je popřípadě substituovaná 1 až 6 substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího (1') C₁₋₆alkyl, (2') C₂₋₆alkenyl, (3') C₂₋₆alkinyl, (4') C₃₋₆cykloalkyl, (5') C₅₋₇cykloalkenyl, (6') C₇₋₁₁aralkyl, (7') C₆₋₁₄aryl, (8') C₁₋₆alkoxyl, (9') C₆₋₁₄aryloxyl, (10') C₁₋₆alkanoyl, (11') C₆₋₁₄arylkarbonyl, (12') C₁₋₆alkanoyloxyl, (13') C₆₋₁₄arylkarbonyloxyl, (14') karboxyl, (15') C₁₋₆alkoxykarbonyl, (16') karbamoyl, (17') N-mono-C₁₋₄alkylkarbamoyl, (18') N,N-di-C₁₋₄alkylkarbamoyl, (19') cyklický aminokarbonyl vybraný ze skupiny zahrnující 1-aziridinylkarbonyl, 1-azetidinykarbonyl, 35 1-pyrrolidinylkarbonyl, 1-piperidinylkarbonyl, N-methylpiperazinylkarbonyl a morfolinokarbonyl, (20') halogen, (21') mono- až trihalogen-C₁₋₄alkyl, (22') oxoskupina, (23') amidinoskupina, (24') iminoskupina, (25') aminoskupina, (26') mono- nebo di-C₁₋₄alkylaminoskupina, (27') 3 až 6členná cyklická aminoskupina obsahující kromě atomu uhlíku a jednoho atomu dusíku 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, (28') C₁₋₆alkanoylaminoskupina, (29') benzamidinoskupina, (30') karbamoylaminoskupina, (31') N-C₁₋₄alkylkarbamoylaminoskupina, (32') N,N-di-C₁₋₄alkylkarbamoylaminoskupina, (33') C₁₋₃alkylen-dioxyskupina, (34') -B(OH)₂, (35') hydroxyl, (36') epoxyskupina, (37') nitroskupina, (38') kyanoskupina, (39') merkaptoskupina, (40') sulfoskupina, (41') sulfinoskupina, (42') fosfonoskupina, (43') sulfamoyl, (44') C₁₋₆alkylsulfamoyl, (45') di-C₁₋₆alkylsulfamoyl, (46') C₁₋₆alkylthioskupina, (47') fenylthioskupina, (48') C₁₋₆alkylsulfynyl, (49') fenylsulfynyl, (50') C₁₋₆alkylsulfonyl a (51') fenylsulfonyl, a ostatní substituenty jsou jako v nároku 1.

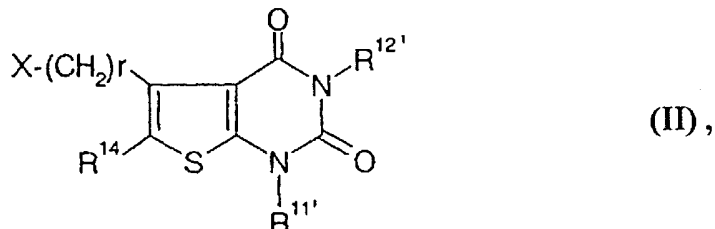
7. Deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R¹² je i) C₁₋₆alkyl, ii) C₆₋₁₄aryl, iii) C₆₋₁₄aryl-C₁₋₆alkyl nebo iv) C₃₋₁₀cykloalkyl nebo C₃₋₁₀bicykloalkyl, přičemž substituenty ii) až 50 iv) jsou popřípadě substituované 1 až 6 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující

a) C₆₋₁₄aryl, popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující hydroxyl, aminoskupinu, mono- nebo di-C₁₋₆alkylaminoskupinu, C₁₋₆alkoxyl a halogen,

- b) mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu,
- c) C_{1-4} acylaminoskupinu,
- 5 d) hydroxyl,
- e) karboxyl,
- f) nitroskupinu,
- 10 g) C_{1-6} alkoxyl,
- h) C_{1-6} alkylkarbonyloxyl,
- 15 i) halogen a
- j) skupinu obecného vzorce $-NR^{22}R^{23}$, v němž R^{22} je (1) vodík, (2) C_{1-6} alkyl, (3) C_{3-6} cykloalkyl, (4) C_{6-14} aryl, (5) 5členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H- nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 4- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 25 N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxoimidazinyl, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, (7) 5 až 8členná cyklická skupina nebo její kondenzovaný kruh, vybrané ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzothiazolyl, 30 benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinolinyl, cinnolinyl, ftalazinyl, chinazolinyl, chinoxaliny, indoliziny, chinoliziny, 1,8-naftyliziny, puriny, pteridiny, dibenzofurany, karbazoly, akrydiny, fenthridiny, chromany, benzoxaziny, fenaziny, fenothiaziny a fenoxaziny, nebo (8) skupina $-SO_p-$, v níž p je 1 nebo 2, a R^{23} je vodík nebo C_{1-6} alkyl, přičemž skupina obecného vzorce $-NR^{22}R^{23}$ je 35 popřípadě substituována 1 až 6 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující (1') C_{1-6} alkyl, (2') C_{2-6} alkenyl, (3') C_{2-6} alkinyl, (4') C_{3-6} cykloalkyl, (5') C_{5-7} cykloalkenyl, (6') C_{7-11} aralkyl, (7') C_{6-14} aryl, (8') C_{1-6} alkoxyl, (9') C_{6-14} aryloxyl, (10') C_{1-6} alkanoyl, (11') C_{6-14} arylkarbonyl, (12') C_{1-8} alkanoyloxyl, (13') C_{6-14} arylkarbonyloxyl, (14') karboxyl, (15') C_{1-6} alkoxykarbonyl, (16') karbamoyl, (17') N-mono- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (18') N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (19') cyklický aminokarbonyl vybraný ze skupiny zahrnující 1-aziridinylkarbonyl, 1-azetidinykarbonyl, 1-pyrrolidinylkarbonyl, 1-piperidinylkarbonyl, N-methylpiperazinylkarbonyl a morfolino- 40 karbonyl, (20') halogen, (21') mono- až trihalogen- C_{1-4} alkyl, (22') oxoskupina, (23') amidinoskupina, (24') iminoskupina, (25') aminoskupina, (26') mono- nebo di- C_{1-4} alkylaminoskupina, (27') 3 až 6členná cyklická aminoskupina obsahující kromě atomu uhlíku a jednoho atomu 45 dusíku 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, (28') C_{1-6} alkanoylaminoskupina, (29') benzamidinoskupina, (30') karbamoylaminoskupina, (31') N- C_{1-4} alkylkarbamoylaminoskupina, (32') N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoylaminoskupina, (33') C_{1-3} alkylen-dioxyskupina, (34') $-B(OH)_2$, (35') hydroxyl, (36') epoxyskupina, (37') nitroskupina, (38') kyanoskupina, (39') merkaptoskupina, (40') sulfoskupina, (41') sulfinoskupina, (42') fosfonoskupina, (43') sulfamoyl, (44') C_{1-6} alkylsulfamoyl, (45') di- C_{1-6} alkylsulfamoyl, (46') C_{1-6} alkylthioskupina, (47') fenylthioskupina, (48') C_{1-6} alkylsulfinyl, (49') fenylsulfinyl, (50') C_{1-6} alkylsulfonyl a (51') fenylsulfonyl, a ostatní substituenty jsou jako v nároku 1.

8. Derivát podle nároku 1, kterým je 5-benzylaminomethyl-1-(2-chlor-6-fluorbenzyl)-2,4(1H,3H)-dioxo-6-(4-methoxyfenyl)-3-fenylthieno[2,3-d]pyrimidin nebo jeho sůl.

9. Způsob výroby derivátů podle nároku 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se thiofenový derivát obecného vzorce II



v němž

10 $R^{11'}$ je skupina obecného vzorce $Q-(CH_2)_p-$, v němž Q je jako v nároku 1 a p je 1 nebo 2,

$R^{12'}$ je i) C_{1-6} alkyl, ii) C_{6-14} aryl, iii) C_{6-14} aryl- C_{1-6} alkyl nebo iv) C_{3-10} cykloalkyl nebo C_{3-10} bi-cykloalkyl, přičemž všechny substituenty i) až iv) jsou popřípadě substituované 1 až 6 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující

15 a) C_{6-14} aryl, popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující hydroxyl, aminoskupinu, mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu, C_{1-6} alkoxyl a halogen,

b) mono- nebo di- C_{1-6} alkylaminoskupinu,

20 c) C_{1-4} acylaminoskupinu,

d) hydroxyl,

e) karboxyl,

25 f) nitroskupinu,

g) C_{1-6} alkoxyl,

30 h) C_{1-6} alkylkarbonyloxyl,

i) halogen a

35 j) skupinu obecného vzorce $-NR^{22}R^{23}$, v němž R^{22} je (1) vodík, (2) C_{1-6} alkyl, (3) C_{3-6} cykloalkyl, (4) C_{6-14} aryl, (5) 5členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-oxadiazolyl, 3- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 1,3,4-thiadiazolyl, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a 1H- nebo 2H-tetrazolyl, (6) 6členná cyklická skupina vybraná ze souboru zahrnujícího N-oxido-2-, 4- nebo 4-pyridyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2- nebo 3-thiomorfolinyl, 2- nebo 3-morfolinyl, oxoimidazinyl, dioxotriazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 2- nebo 3-piperazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl a N-oxido-3- nebo 4-pyridazinyl, (7) 5 až 8členná cyklická skupina nebo její kondenzovaný kruh, vybrané ze souboru zahrnujícího benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, chinolyl, isochinolyl,

45

cinnoliny, ftalaziny, chinazoliny, chinoxaliny, indoliziny, chinoliziny, 1,8-naftyliziny, puriny, pteridiny, dibenzofurany, karbazoly, akrydiny, fenthridiny, chromany, benzoxaziny, fenaziny, fenothiaziny a fenoxaziny, nebo (8) skupina $-\text{SO}_2-$, v níž p je 1 nebo 2, a R^{23} je vodík nebo C_{1-6} alkyl, přičemž skupina obecného vzorce $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ je popřípadě substituována 1 až 6 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující (1') C_{1-6} alkyl, (2') C_{2-6} alkenyl, (3') C_{2-6} alkinyl, (4') C_{3-6} cykloalkyl, (5') C_{5-7} cykloalkenyl, (6') C_{7-11} aralkyl, (7') C_{6-14} aryl, (8') C_{1-6} alkoxy, (9') C_{6-14} aryloxy, (10') C_{1-6} alkanoyl, (11') C_{6-14} arylkarbonyl, (12') C_{1-8} alkanoyloxy, (13') C_{6-14} arylkarbonyloxy, (14') karboxyl, (15') C_{1-6} alkoxykarbonyl, (16') karbamoyl, (17') N-mono- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (18') N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoyl, (19') cyklický aminokarbonyl vybraný ze skupiny zahrnující 1-aziridinylkarbonyl, 1-azetidinykarbonyl, 1-pyrrolidinylkarbonyl, 1-piperidinylkarbonyl, N-methylpiperazinylkarbonyl a morfolinokarbonyl, (20') halogen, (21') mono- až trihalogen- C_{1-4} alkyl, (22') oxoskupina, (23') amidinoskupina, (24') iminoskupina, (25') aminoskupina, (26') mono- nebo di- C_{1-4} alkylaminoskupina, (27') 3 až 6členná cyklická aminoskupina obsahující kromě atomu uhlíku a jednoho atomu dusíku 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, (28') C_{1-6} alkanoylaminoskupina, (29') benzamidinoskupina, (30') karbamoylaminoskupina, (31') N- C_{1-4} alkylkarbamoylaminoskupina, (32') N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoylaminoskupina, (33') C_{1-3} alkylendioxykupina, (34') $-\text{B}(\text{OH})_2$, (35') hydroxyl, (36') epoxyskupina, (37') nitroskupina, (38') kyanoskupina, (39') merkaptoskupina, (40') sulfoskupina, (41') sulfinoskupina, (42') fosfonoskupina, (43') sulfamoyl, (44') C_{1-6} alkylsulfamoyl, (45') di- C_{1-6} alkylsulfamoyl, (46') C_{1-6} alkylthioskupina, (47') fenylthioskupina, (48') C_{1-6} alkylsulfinyl, (49') fenylsulfinyl, (50') C_{1-6} alkylsulfonyl a (51') fenylsulfonyl,

R^{14} a r jsou jako v nároku 1 a

X je odštěpitelná skupina,

nebo jeho sůl, uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce R^{13}H , v němž R^{13} je jako v nároku 1, nebo s její solí.

10. Farmaceutický prostředek antagonistující hormon uvolňující gonadotropin, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje v účinném množství alespoň jeden derivát podle nároku 1, nebo jeho sůl, ve spojení s nosičem, excipientem nebo ředidlem.

11. Farmaceutický prostředek pro prevenci nebo léčení nemocí závislých na pohlavních hormonech, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje v účinném množství alespoň jeden derivát podle nároku 1, nebo jeho sůl, ve spojení s nosičem, excipientem nebo ředidlem.

12. Farmaceutický prostředek pro prevenci nebo léčení na pohlavních hormonech závislé rakoviny, benigní hypertrofie prostaty nebo myomu dělohy, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje v účinném množství alespoň jeden derivát podle nároku 1, nebo jeho sůl, ve spojení s nosičem, excipientem nebo ředidlem.

13. Farmaceutický prostředek pro prevenci nebo léčení na pohlavních hormonech závislé rakoviny, vybrané ze skupiny zahrnující rakovinu prostaty, rakovinu dělohy, rakovinu prsu a adenom sliznice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje v účinném množství alespoň jeden derivát podle nároku 1, nebo jeho sůl, ve spojení s nosičem, excipientem nebo ředidlem.

14. Farmaceutický prostředek pro prevenci nebo léčení na pohlavních hormonech závislých nemocí, vybraných ze skupiny zahrnující prostataxi, endometriosi, myom dělohy a předčasnou pubertu, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje v účinném množství

alespoň jeden derivát podle nároku 1, nebo jeho sůl, ve spojení s nosičem, excipientem nebo ředidlem.

5 15. Farmaceutický prostředek pro kontrolu těhotenství, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje v účinném množství alespoň jeden derivát podle nároku 1, nebo jeho sůl, ve spojení s nosičem, excipientem nebo ředidlem.

10 16. Farmaceutický prostředek pro kontrolu menstruačního cyklu, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje v účinném množství alespoň jeden derivát podle nároku 1, nebo jeho sůl, ve spojení s nosičem, excipientem nebo ředidlem.

15 17. Farmaceutický prostředek pro antikoncepci, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje v účinném množství alespoň jeden derivát podle nároku 1, nebo jeho sůl, ve spojení s nosičem, excipientem nebo ředidlem.

18. Použití derivátů podle nároku 1, nebo jejich solí, pro výrobu farmaceutického prostředku antagonistujícího hormon uvolňující gonadotropin u savců trpících poruchami tvorby hormonu uvolňujícího gonadotropin.

20 19. Použití derivátů podle nároku 1, nebo jejich solí, pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení nemocí závislých na pohlavních hormonech.

25 20. Použití derivátů podle nároku 1, nebo jejich solí, pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení na pohlavních hormonech závislé rakoviny, benigní hypertrofie prostaty nebo myomu dělohy.

30 21. Použití derivátů podle nároku 1, nebo jejich solí, pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení na pohlavních hormonech závislé rakoviny, vybrané ze skupiny zahrnující rakovinu prostaty, rakovinu dělohy, rakovinu prsu a adenom sliznice.

22. Použití derivátů podle nároku 1, nebo jejich solí, pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení na pohlavních hormonech závislých nemocí, vybraných ze skupiny zahrnující prostatitau, endometriosis, myom dělohy a předčasnou pubertu.

35 23. Použití derivátů podle nároku 1, nebo jejich solí, pro výrobu farmaceutického prostředku, antagonistujícího hormon uvolňující gonadotropin, pro kontrolu těhotenství u savců.

40 24. Použití derivátů podle nároku 1, nebo jejich solí, pro výrobu farmaceutického prostředku, antagonistujícího hormon uvolňující gonadotropin, pro kontrolu menstruačního cyklu u savců.

45 25. Použití derivátů podle nároku 1, nebo jejich solí, pro výrobu farmaceutického prostředku, antagonistujícího hormon uvolňující gonadotropin, pro antikoncepci u savců.

Konec dokumentu
