

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-1143**
(22) Přihlášeno: **19.09.2000**
(30) Právo přednosti: **01.10.1999 DE 19947154**
(40) Zveřejněno: **17.07.2002**
(Věstník č. 7/2002)
(47) Uděleno: **29.10.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **09.12.2009**
(Věstník č. 49/2009)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2000/009153**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/025210**

(11) Číslo dokumentu:

301 202

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 213/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 9921617 A; US 5 227 485 A.

CHEM. HETEROCYCL. COMPD., vol. 34, no. 2, rok 1998, strany 188-194, název: Michael reaction in synthesis of 6-amino-4-(4-butoxyfenyl)-3,5-dicyanopyridine-2(1H)-thione; CHEM. HETEROCYCL. COMPD., vol. 33, no. 7, rok 1997, strany 793-798, název: New method for the synthesis of 6-amino-4-aryl-3,5-dicyano-3,4-dihydropyridine-2(1H)-thiones by recyclization of 4-aryl-2,6-diamino-4H-thiopyranes; JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 35, 3, 7, únor 1992, strany 407-422, název: Adenosine Receptors: Pharmacology, Structure-Activity Relationships and Therapeutic Potential; CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 23, rok 1997, název: Esters and nitriles of 3-phenylacrylic and 3-(2-furyl)acrylic acid in synthesis of 6-amino-3,5-dicyano-4-phenyl(or 2-furyl)pyridine-2(1H)-thiones and selenones.

(73) Majitel patentu:

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft, Berlin, DE

(72) Pátvodce:

Rosentreter Ulrich, Wuppertal, DE
Hennig Rolf, Wuppertal, DE
Bauser Marcus, Wuppertal, DE
Krämer Thomas, Wuppertal, DE
Vaupel Andrea, Wuppertal, DE
Hübsch Walter, Wuppertal, DE
Dembowsky Klaus, Boston, MA, US
Salcher-Schraufstätter Olga, Wuppertal, DE
Stasch Johannes-Peter, Solingen, DE
Krahn Thomas, Hagen, DE
Perzborn Elisabeth, Wuppertal, DE

(74) Zástupce:

Společná advokátní kancelář Všečeka Zelený Švorčík
Kalenský a partneři, JUDr. Miloš Všečeka, Háfkova 2,
Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

Substituované 2-thio-3,5-dikyan-4-aryl-6-aminopyridiny, léčiva tyto látky obsahující a jejich použití

(57) Anotace:

Substituované 2-thio-3,5-dikyan-4-aryl-6-aminopyridinů obecného vzorce I, léčiva tyto látky obsahující a jejich použití jako účinných látek v léčivech. Účinné látky představují adenosin-receptorové ligandy, výhodně selektivní adenosin-A1-, adenosin-A2a- a/nebo adenosin-A2b-receptorové ligandy, pro profylaxi a/nebo ošetření onemocnění, obzvláště kardiovaskulárních onemocnění, onemocnění urogenitální oblasti, onemocnění dýchacích cest, inflamatorických a neuroinflamatorických onemocnění, diabetes, obzvláště diabetes mellitus, neurodegenerativních onemocnění, bolesti vřech stavů, rakoviny, jakož i fibrózy jater a cirhózy jater.

CZ 301202 B6

Substituované 2-thio-3,5-dikyan-4-aryl-6-aminopyridiny, léčiva tyto látky obsahující a jejich použití

5 Oblast techniky

Vynález se týká substituovaných 2-thio-3,5-dikyan-4-aryl-6-aminopyridinů, léčiv tyto látky obsahujících a jejich použití jako účinných látek v léčivech.

- 10 Předmětem předloženého vynálezu je dále použití adenosinreceptor-selektivních ligandů k profylaxi a/nebo ošetření různých onemocnění.

Dosavadní stav techniky

15

Adenosin, nukleosid z adeninu a D-ribosy je endogenní faktor s buněčně-protektivní účinností, obzvláště za buňky poškozujících podmínek s omezeným zásobováním kyslíkem a substrátem, jako například při ischemii v nejrůznějších orgánech.

20

Adenosin vzniká intracelulárně při odbourávání adenosin-5'-monofosfátu (AMP) a S-adenosyl-homocysteinu jako meziprodukt, může však být z buňky uvolňován a působí potom vazbou na specifické receptorové funkce jako hormonu podobná látka nebo neuropřevaděč.

25

Za normoxických podmínek je koncentrace volného adenosinu v extracelulárním prostoru velmi nízká. Extracelulární koncentrace adenosinu se však dramaticky zvyšuje v postižených orgánech za ischemických, popřípadě hypoxických podmínek. Tak je například známo, že adenosin inhibuje agregaci trombocytů a zvyšuje prokrvení srdečních věnčitých cév. Dále působí na srdeční frekvenci, na rozdělení neuropřevaděčů a na diferenciaci lymfocytů.

30

Tyto účinky adenosinu směřují k tomu, aby se zvýšila nabídka kyslíku pro postižené orgány, popřípadě, aby se potlačila látková výměna těchto orgánů, aby se tím za ischemických nebo hypoxických podmínek dosáhlo přizpůsobení látkové výměny orgánu prokrvení orgánu.

35

Účinek adenosinu se zprostředkuje specifickými receptory. Známé jsou dosud subtypy A1, A2a, A2b a A3. Účinky těchto adenosinových receptorů jsou zprostředkovány intracelulárně transportní látkou cAMP. V případě vazby adenosinu na A2a- nebo A2b-receptory dochází přes aktivaci v membránách přítomné adenylátcyklázy ke vzestupu intracelulární cAMP, zatímco vazba adenosinu na A1- nebo A3-receptory přes inhibici adenylátcyklázy způsobuje snížení obsahu intracelulární cAMP.

40

Jako „adenosinreceptor-selektivní ligandy“ se podle předloženého vynálezu označují takové látky, které se selektivně vážou na jeden nebo více subtypů adenosinových receptorů a přitom mohou buď účinek adenosinu napodobovat (adenosin-agonisty) nebo jeho účinek blokovat (adenosin-antagonisty).

45

Adenosinreceptor-selektivní ligandy se dají podle své receptorové specifity rozdělit do různých tříd, tak například na ligandy, které se selektivně vážou na A1- nebo A2-receptory adenosinu, u posledních také například takové, které se selektivně vážou na A2a- nebo A2b-receptory adenosinu. Také jsou možné adenosinreceptor-ligandy, které se selektivně vážou na více subtypů adenosinových receptorů, například ligandy, které se selektivně vážou na A1-receptory a na A2-receptory, avšak ne na A3-receptory adenosinu.

50

Výše uvedená receptorová selektivita se dá zjistit účinkem látek na buněčné linie, které po stabilní transfekci s odpovídající cDNA exprimují odpovídající receptorové subtypy (viz k tomu publikace M. E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K. A. Jacobson, G. L. Stiles, „Cloning, expression,

55

and characterisation of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis." v J. Biol. Chem. 267, (1992), str. 10764 až 10770, jejíž obsah je v celém rozsahu v předložené přihlášce brán v úvahu).

- 5 Účinek látek na takovýchto buněčných liniích se dá zjistit biochemickým měřením intracelulární transportní látkou cAMP (viz k tomu publikace K. N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B. B. Fredholm, M. J. Lohse, „Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes—characterisation of stably transfected receptors in CHO cells“ v Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 357 (1998), str. 1 až 9, jejíž obsah je v celém rozsahu v předložené přihlášce
10 brán v úvahu).

- U, ze stavu techniky, známých ligandů, platných jako „adenosinreceptor–specifické“, se jedná převážně o deriváty na bázi přírodního adenosinu (S.–A. Poulsen a R. J. Quinn, „Adenosine receptors: new opportunities for future drugs“ v Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998),
15 str. 619 až 641). Ze stavu techniky známé adenosin–ligandy mají však většinou tu nevýhodu, že nepůsobí receptorspecificky, jsou slaběji účinné než přírodní adenosin nebo jsou po orální aplikaci pouze velmi slabě účinné. Proto jsou na základě výše uvedených nevýhod používány převážně pro experimentální účely.

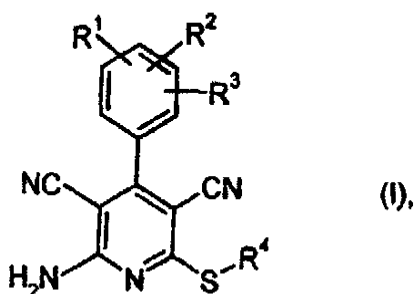
- 20 Úkolem předloženého vynálezu je tedy nalezení, popřípadě příprava sloučenin, které by měly velký terapeutický rozsah a které by mohly sloužit jako účinné látky pro profylaxi a/nebo ošetření různých onemocnění.

- Obzvláště je úkolem předloženého vynálezu nalezení látek nebo jejich příprava, které výhodně
25 působí jako adenosinreceptor–selektivní ligandy a jsou vhodné pro profylaxi a/nebo ošetření nejrozličnějších onemocnění, obzvláště onemocnění srdečního oběhového systému (kardiovaskulární onemocnění) nebo inflamatorických onemocnění, vedle toho ale také onemocnění urogenitálního systému, dýchacích cest, centrálního nervového systému, diabetes (obzvláště diabetes mellitus) a rakovinných onemocnění.

- 30 Dalším úkolem předloženého vynálezu je nalezení nebo příprava adenosinreceptor–selektivních ligandů s vysokou specifitou účinku pro výše uvedené účely.

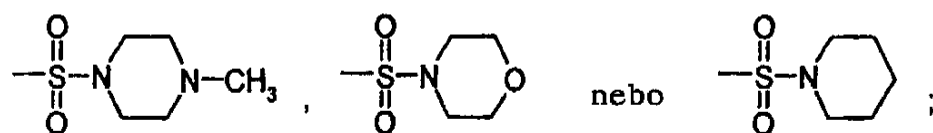
35 Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu tedy jsou substituované 2–thio–3,5–dikyano–4–aryl–6–aminopyridiny obecného vzorce I



- 40 ve kterém

- R^1 , R^2 a R^3 jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom, hydroxyskupinu, methylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, methoxyskupinu, zbytky vzorců $-O-CH_2-CH_2-OH$, $-O-CH_2-COOH$ nebo $-O-CH_2-CH=CH_2$, atom fluoru, chloru nebo bromu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupiny $-C(O)OH$,
45 $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, $-NH-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, nebo $-O-C(O)-C_2H_5$, zbytky vzorců

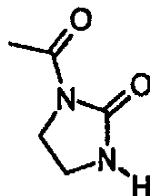


a $\text{--NH--SO}_2\text{CH}_3$ nebo $\text{--NH--SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$

a

R^4 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaná hydroxyskupinou, aminoskupinou, skupinou --C(O)--OCH_3 , --C(O)--NH_2 , --C(O)HNCH_3 , $\text{--C(O)--HNC}_2\text{H}_5$, $\text{--C(O)HNC}_6\text{H}_5$, --NHC(O)NH_2 , --NHC(O)NHCH_3 , $\text{--NHC(O)NHC}_2\text{H}_5$, --NHC(O)OCH_3 , $\text{--NHC(O)OC}_2\text{H}_5$, $\text{--SO}_2\text{--NH}_2$, $\text{--NH--SO}_2\text{--CH}_3$, $\text{--NH--SO}_2\text{--C}_2\text{H}_5$ nebo --OCH_3 ,

fenylovou skupinou, která může být substituovaná nitroskupinou, kyanoskupinou, atomem fluoru, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, methoxykarbonylovou skupinou nebo *p*-tolylsulfonfylmethylovou skupinou, pyridylovou, furylovou, imidazolylovou, benzimidazolylovou nebo thiazolylovou skupinou, které mohou být substituované jednou nebo vícekrát methylovou skupinou, nitroskupinou nebo atomem chloru, oxadiazolylovou skupinou, která může být substituovaná fenylovou nebo methoxyfenylovou skupinou, nebo zbytkem vzorce



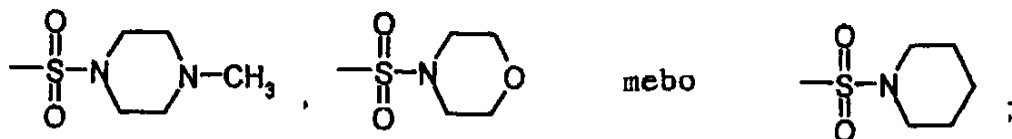
nebo

R^4 značí allylovou skupinu nebo 3,3-dimethylallylovou skupinu,

a jejich tautomery, jakož i jejich soli, hydráty a alkoholáty, pro použití pro profylaxi a/nebo ošetření onemocnění.

Výhodné jsou substituované 2-thio-3,5-dikyano-4-aryl-6-aminopyridiny obecného vzorce I, ve kterém

R^1 , R^2 a R^3 jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom, hydroxyskupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, zbytky vzorců $\text{--O--CH}_2\text{--CH}_2\text{--OH}$, $\text{--O--CH}_2\text{--COOH}$ nebo $\text{--O--CH}_2\text{--CH=CH}_2$, atom fluoru nebo chloru, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupiny --C(O)OH nebo --C(O)OCH_3 , --NH_2 , --NH--C(O)--CH_3 , --O--C(O)--CH_3 , nebo $\text{--O--C(O)--C}_2\text{H}_5$, zbytky vzorců

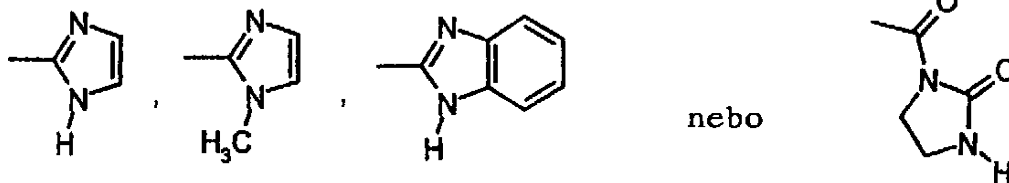


a $\text{--NH--SO}_2\text{CH}_3$ nebo $\text{--NH--SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$

a

R^4 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaná hydroxyskupinou, aminoskupinou, skupinou --C(O)--OCH_3 , --C(O)--NH_2 , --C(O)HNCH_3 , $\text{--C(O)--HNC}_2\text{H}_5$, $\text{--C(O)HNC}_6\text{H}_5$, --NHC(O)NH_2 , --NHC(O)NHCH_3 , $\text{--NHC(O)NHC}_2\text{H}_5$, --NHC(O)OCH_3 , $\text{--NHC(O)OC}_2\text{H}_5$, $\text{--SO}_2\text{--NH}_2$, $\text{--NH--SO}_2\text{--CH}_3$, $\text{--NH--SO}_2\text{--C}_2\text{H}_5$ nebo --OCH_3 ,

fenylovou skupinou, ortho-nitrofenylovou skupinou nebo zbytkem vzorce



nebo

R⁴ značí allylovou skupinu,

- 5 a jejich tautomery, jakož i jejich soli, hydráty a alkoholáty,
pro použití pro profylaxi a/nebo ošetření onemocnění.

Výše uvedené látky, které se mohou podle předloženého vynálezu použít k profylaxi a/nebo ošetření onemocnění, jsou zčásti nové, ale zčásti také z literatury známé (viz Dyachenko a kol.,
10 Russian Journal of Chemistry, Vol. 33, č. 7, 1997, str. 1014 až 1017 a Vol. 34, č. 4, 1998, str. 557 až 563; Dyachenko a kol., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 34, 1998, str. 188 až 194; Elnagdi a kol., Zeitschrift für Naturforschung, Vol. 47b, 1992, str. 572 až 578; Riguera a kol., Eur. J. Med. Chem. 33, 1998, str. 887 až 897; J. Vaquero, Thesis, University of Alcala de Henares, Madrid, Spanien, 1981). V literatuře však pro známé sloučeniny nebylo dosud popsáno
15 terapeutické použití. Toto se vyskytuje poprvé v rámci předloženého vynálezu.

Proto je předmětem předloženého vynálezu také použití výše uvedených sloučenin obecného vzorce I a sice i za zahrnutí výše vyloučených sloučenin, pro profylaxi a/nebo ošetření
20 onemocnění.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou v závislosti na substitučním vzoru existovat ve stereoizomerních formách, které se vyskytují buď jako obraz a zrcadlový obraz (enantiomery) nebo ne jako obraz a zrcadlový obraz (diastereomery). Předložený vynález se týká jak enantiomerů nebo diastereomerů, tak také jejich libovolných směsí. Racemické formy se dají stejně jako diastereo-
25 mery rozdělit známými způsoby na stereoizomerně jednotné součásti. Stejně tak se týká předložený vynález také ostatních tautomerů sloučenin obecného vzorce I a jejich soli.

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

Jako soli se mohou uvést také soli s obvyklými bázemi, jako jsou například soli s alkalickými kovy (například sodné nebo draselné soli), soli s kovy alkalických zemin (například vápenaté nebo hořečnaté soli) nebo amoniové soli, odvozené od amoniaku nebo organických aminů, jako
40 je například diethylamin, triethylamin, ethyldiisopropylamin, prokain, dibenzylamin, N-methyl-morfolin, dihydroabietylamin, 1-efenamin nebo methylpiperidin.

V rámci předloženého vynálezu značí:

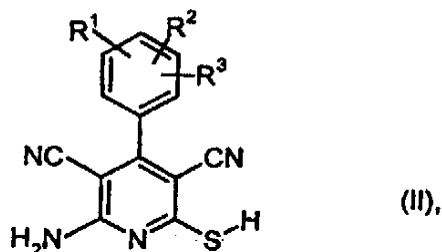
- 45 Alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atomy značí v rámci předloženého vynálezu přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy. Jako příklady je možno uvést

methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou, isobutylovou a terc-butylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyrobit následujícími způsoby.

5

Podle první varianty způsobu se výroba sloučenin obecného vzorce I provádí tak, že se sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém mají zbytky R^1 , R^2 a R^3 výše uvedený význam,

10

nechají reagovat se sloučeninami obecného vzorce III

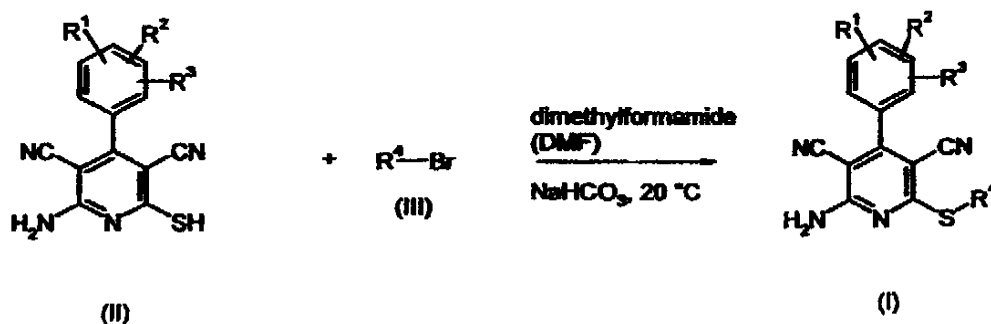


15 ve kterém má R^4 výše uvedený význam a

X značí nukleofugní skupinu, výhodně atom halogenu, obzvláště chloru, bromu nebo jodu, nebo mesylát, tosylát, triflát nebo 1-imidazolyl,

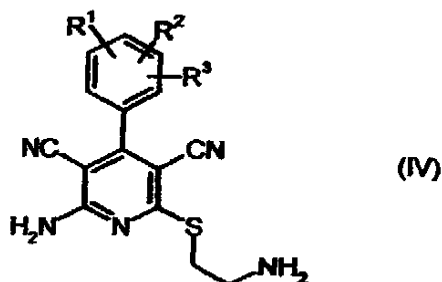
20 v inertních rozpouštědlech, popřípadě za přítomnosti báze.

Výše uvedený způsob je možno příkladně znázornit pomocí následujícího reakčního schéma:



25 V případě, že v obecném vzorci I značí R^4 alkylovou skupinu, substituovanou zbytky $-NHC(O)-NH_2$, $-NHC(O)NHCH_3$, $-NHC(O)NC_2H_5$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)OC_2H_5$, $-NH-SO_2-CH_3$, $-NH-SO_2-C_2H_5$,

30 mohou se podle druhé varianty způsobu sloučeniny obecného vzorce I také alternativně vyrobit tak, že se nejprve nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce II s 2-bromethylaminem na sloučeniny obecného vzorce IV



a tyto se potom nechají reagovat se sloučeninami obecného vzorce V



5 ve kterém

R^9 značí skupinu $-C(O)-OCH_3$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-HNCH_3$, $-C(O)-HNC_2H_5$, $-C(O)HNC_6H_5$, $-SO_2-NH_2$ a

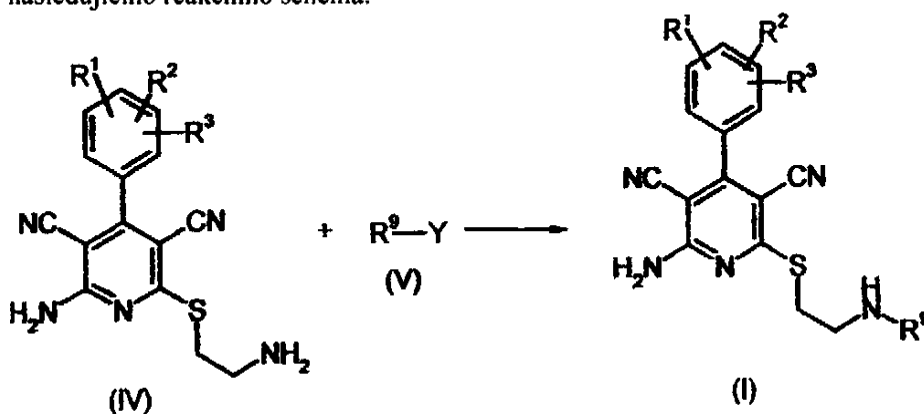
10 Y značí nukleofugní skupinu, výhodně atom halogenu, obzvláště chloru, bromu nebo jodu, nebo mesylát, tosylát, triflát nebo 1-imidazolyl,

nebo také

Y značí skupinu $O=C=N-$,

15 v inertních rozpouštědlech, popřípadě za přítomnosti báze.

Výše popsaná druhá varianta způsobu podle předloženého vynálezu se může příkladně znázornit pomocí následujícího reakčního schéma:



20 Nukleofugní skupina Y, někdy označovaná také jako odštěpitelná nebo nahraditelná skupina, se může do reakce přivádět separátně nebo se také může generovat in situ pomocí obvyklých metod, například pomocí takzvané Mitsunobuovy reakce.

25 Jako rozpouštědla pro výrobu sloučenin podle předloženého vynálezu jsou vhodná všechna organická rozpouštědla, která jsou za daných reakčních podmínek inertní. K těmto patří alkoholy, jako je methylalkohol, ethylalkohol a isopropylalkohol, ketony, jako je aceton a methylethylketon, acyklické a cyklické ethery, jako je diethylether a tetrahydrofuran, estery, jako je ethylester kyseliny octové nebo butylester kyseliny octové, uhlovodíky, jako je benzen, xylén, toluen, hexan nebo cyklohexan, dále dimethylformamid, acetonitril, pyridin, dimethylsulfoxid (DMSO),
30 chlorované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chlorbenzen nebo dichlorethan, nebo triamid kyseliny hexamethylfosforečné. Rovněž je jako rozpouštědlo vhodná voda. Obzvláště výhodný je dimethylformamid. Rovněž je možné použít směsi výše uvedených rozpouštědel.

35 Jako báze jsou vhodné obvyklé anorganické nebo organické báze. K těmto patří výhodně hydroxidy alkalických kovů, jako je například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, uhličitany alkalických kovů, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný nebo hydrogenuhličitán draselný, methanolát sodný nebo draselný, ethanolát sodný nebo draselný, terc-butylát draselný, amidy, jako je amid sodný, lithium-bis-(trimethylsilyl)amid nebo lithiumpdiisopropylamid, organokovové sloučeniny, jako je butyllithium nebo fenyllithium, ale také aminy, jako je triethylamin a pyridin. Výhodné jsou uhličitany a hydrogenuhličitany alkalických kovů.

Báze se přitom používají v množství 1 až 10 mol, výhodně 1 až 5 mol, obzvláště 1 až 4 mol, vztaženo na 1 mol sloučenin obecného vzorce II, popřípadě III.

5 Reakce se provádějí všeobecně při teplotě v rozmezí -78°C až teplota varu pod zpětným chladičem, výhodně v rozmezí -78 až 40°C , obzvláště při teplotě místnosti.

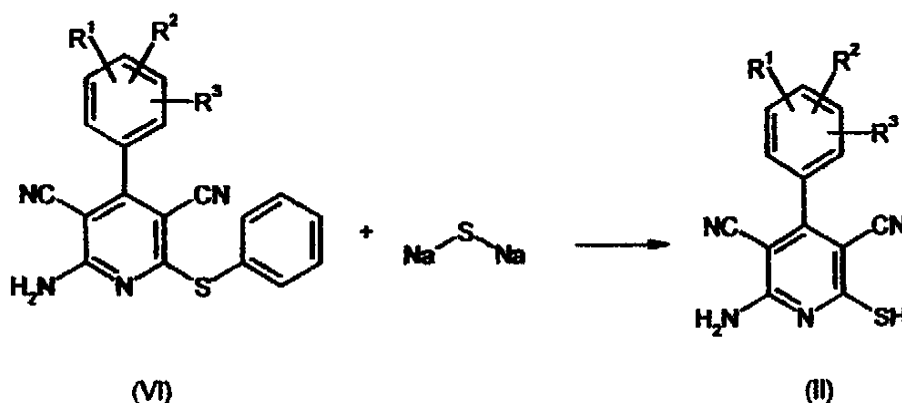
Reakce se mohou provádět za normálního, zvýšeného nebo sníženého tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa. Všeobecně se pracuje za normálního tlaku.

10 Pro odborníky jsou běžné mnohé obměny výše uvedených podmínek, které jsou obvyklé v běžné odborné praxi a nepřekračují rámec předloženého vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou pro odborníky rovněž známé nebo jsou výrobitelné pomocí obvyklých, z literatury známých metod. Obzvláště je možno poukázat na následující publikace, jejichž obsah je zde zahrnut:

- Dyachenko a kol., Russian Journal of Chemistry, Vol. 33, č. 7, 1997, str. 1014 až 1017 a Vol. 34, č. 4, 1998, str. 557 až 563;
- 20 – Dyachenko a kol., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 34, š., 2, 1998, str. 188 až 194;
- Qintela a kol., European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, 1998, str. 887 až 897;
- 25 – Kandeel a kol., Zeitschrift für Naturforschung 42b, 107 až 111 (1987).

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou také vyrobit ze sloučenin obecného vzorce VI reakcí se sulfidem alkalického kovu. Tato výrobní metoda se může znázornit pomocí následujícího reakčního schéma:



30

přičemž R^1 až R^3 mají výše uvedený význam.

Jako sulfid alkalického kovu se výhodně použije sulfid sodný v množství 1 až 10 mol, výhodně 1 až 5 mol, vztaženo na 1 mol sloučenin obecného vzorce VI. Jako rozpouštědla jsou vhodná
 35 všechna organická rozpouštědla, která jsou za reakčních podmínek inertní. K těmto patří N,N-dimethylformamid, N-methylpyrrolidinon, triamid kyseliny hexamethylfosforečné, pyridin a acetonitril. Obzvláště výhodný je N,N-dimethylformamid. Rovněž je možné použít směsi výše uvedených rozpouštědel.

40 Reakce se provádí všeobecně při teplotě v rozmezí 20°C až teplota varu pod zpětným chladičem, výhodně v rozmezí 20 až 120°C , obzvláště v rozmezí 60 až 100°C . Reakce se může provádět za normálního, zvýšeného nebo sníženého tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa. Všeobecně se pracuje za normálního tlaku.

Pro odborníky jsou běžné mnohé obměny výše uvedených podmínek, které jsou obvyklé v běžné odborné praxi a nepřekračují rámec předloženého vynálezu.

- 5 Sloučeniny obecného vzorce IV jsou pro odborníky rovněž známé nebo jsou vyrobitelné pomocí obvyklých, z literatury známých metod. Obzvláště je možno poukázat na publikaci Kambe a kol., Synthesis, 531 (1981), jejíž obsah je zde zahrnut.

- 10 Sloučeniny obecného vzorce III nebo V jsou buď komerčně dostupné nebo jsou pro odborníky o sobě známé nebo vyrobitelné pomocí obvyklých metod.

Překvapivě vykazují sloučeniny obecného vzorce I nepředpokladatelné cenné spektrum farmakologického účinku a jsou proto obzvláště vhodné pro profylaxi a/nebo ošetření onemocnění.

- 15 Bylo tedy nyní neočekávaně zjištěno, že látky výše uvedeného obecného vzorce I jsou vhodné pro profylaxi a/nebo ošetření celé řady onemocnění, jako jsou například obzvláště onemocnění srdečního oběhového systému (kardiovaskulární onemocnění), onemocnění urogenitální oblasti, onemocnění dýchacích cest, inflamatorická a neuroinflamatorická onemocnění, diabetes, obzvláště diabetes mellitus, rakovina a konečně také neurodegenerativní onemocnění, jako je
20 například Parkinsonova choroba, jakož i bolestivé stavy.

- Ve smyslu předloženého vynálezu je možno pod onemocněními srdečního oběhového systému, popřípadě kardiovaskulárními onemocněními, rozumět například obzvláště následující onemoc-
25 nění : koronární onemocnění srdce, hypertonie (vysoký krevní tlak), restenózy, jako je například restenóza po balondilataci periferních krevních cév, arterioskleróza, tachykardie, arytmie, onemocnění periferních a kardiálních cév, stabilní a instabilní angina pectoris a kmitání komory.

- Dále jsou vhodné sloučeniny obecného vzorce I také pro redukci infarktem zasažené oblasti myokardu.

- 30 Dále jsou také vhodné sloučeniny obecného vzorce I pro ošetření a profylaxi thromboembolytických onemocnění a ischemií, jako je infarkt myokardu, mozková mrtvice a transitorické ischemické ataky.

- 35 Další indikační oblastí, pro kterou jsou sloučeniny obecného vzorce I vhodné, je profylaxe a/nebo terapie onemocnění urogenitální oblasti, jako je například podráždění močového měchýře, erektilní dysfunkce a ženská sexuální dysfunkce, vedle toho, ale také profylaxe a/nebo terapie inflamatorických onemocnění, jako je například astma a zánětlivé dermatózy, neuroinflamatoric-
40 kých onemocnění centrálního nervového systému, jako jsou například stavy po mozkovém infarktu, Alzheimerovy choroby, dále neurodegenerativních onemocnění, jako je Parkinsonova choroba, jakož i bolestivých stavů.

- Další indikační oblastí jsou onemocnění dýchacích cest, jako je například astma, chronická bron-
45 chitida, zápal plic, bronchiektasie, cystická fibróza (mukoviszidose) a plimonální hypertonie.

- Dále přicházejí sloučeniny obecného vzorce I také v úvahu pro profylaxi a/nebo terapii fibrózy jater a cirrhózy jater.

- Konečně přicházejí sloučeniny obecného vzorce I v úvahu také pro profylaxi a/nebo terapii
50 diabetes, obzvláště diabetes mellitus.

Předmětem předloženého vynálezu je tedy také použití látek obecného vzorce I pro výrobu léčiv a farmaceutických přípravků pro profylaxi a/nebo ošetření výše uvedených projevů onemocnění.

Předložený vynález se týká dále způsobu profylaxe a/nebo ošetření výše uvedeného souhrnu onemocnění pomocí látek obecného vzorce I.

5 Farmaceutická účinnost výše uvedených sloučenin obecného vzorce I se dá objasnit jejich účinkem jako selektivních ligandů na jednotlivé subtypy nebo více subtypů adenosinových receptorů, obzvláště jako selektivní ligandy na adenosin-A1-, adenosin-A2a- a adenosin-A2b-receptory, výhodně jako selektivní ligandy na adenosin-A1- a/nebo adenosin-A2b-receptory.

10 Jako „selektivní“ se v rámci předloženého vynálezu označují takové ligandy adenosinových receptorů, u kterých je možno pozorovat jednak výrazný účinek na jednom nebo více subtypech adenosinových receptorů a jednak žádný nebo výrazně slabší účinek na jednom nebo více subtypech adenosinových receptorů, přičemž se zřetelem na testovací metody pro selektivitu účinku je brán zřetel na testovací metody, popsané v odstavci A. II.

15 Ve srovnání s ligandy adenosinových receptorů podle stavu techniky působí látky obecného vzorce I mnohem selektivněji. Tak působí například sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která je substituovaná skupinou vzorce $-C(O)NR^6R^7$, přičemž R^6 a R^7 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, všeobecně selektivně na adenosin-A2b-receptory.

20 Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která je substituovaná jednou nebo více hydroxyskupinami, působí na druhé straně všeobecně selektivně na adenosin-A1-receptory.

25 Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která je substituovaná imidazolylovou skupinou nebo popřípadě substituovanou benzylovou skupinou, působí opět všeobecně selektivně na adenosin-A1- a adenosin-A2b-receptory.

30 Tato receptorová selektivita se dá zjistit biochemickým měřením intracelulární transportní látky cAMP v buňkách, které exprimují pouze jeden subtyp adenosinových receptorů. V případě agonistů se přitom pozoruje vzestup obsahu intracelulární cAMP, v případě antagonistů úbytek obsahu intracelulární cAMP, po předchozí stimulaci adenosinem nebo adenosin podobnými látkami (viz publikace B. Kull, G. Arslan, C. Nilsson, C. Owman, A. Lorenzen, U. Schwabe, 35 B. B. Fredholm, „Differences in the order of potency for agonists but not antagonists at human and rat adenosine A2A receptors“, *Biochem. Pharmacol.*, 57 (1999) str. 65 až 75; a S. P. Alexander, J. Cooper, J. Shine, S. J. Hill, „Characterization of the human brain putative A2B adenosine receptor expressed in Chinese hamster ovary (CHO.A2B4) cells“, *Br. J. Pharmacol.*, 119 (1996) str. 1286 až 90, přičemž tyto publikace jsou zde výslovně zahrnuty).

40 Dále je předmětem předloženého vynálezu také použití selektivních ligandů adenosinových receptorů, obzvláště selektivních adenosin-A1-, adenosin-A2a- a/nebo adenosin-A2b-receptorových ligandů, pro výrobu léčiv a farmaceutických přípravků pro profylaxi a/nebo ošetření onemocnění, například onemocnění srdečního oběhového systému (kardiovaskulární onemocnění), onemocnění urogenitální oblasti, onemocnění dýchacích cest, inflamatorická a neuro-inflamatorická onemocnění, neurodegenerativní onemocnění, diabetes, obzvláště diabetes mellitus, fibróza jater, cirrhóza jater a rakovina, přičemž se zřetelem na jednotlivé indikační oblasti je poukazováno také na výše uvedené.

50 Tak jsou vhodné sloučeniny obecného vzorce I, které se selektivně vážou na adenosin-A1-receptory, výhodně pro protekci myokardu a pro profylaxi a/nebo ošetření tachykardií, arytmií předsíně, srdeční insuficience, akutní selhání ledvin, diabetes, jakož i bolestivých stavů. Sloučeniny obecného vzorce I, které se selektivně vážou na adenosin-A2a-receptory, jsou na druhé straně vhodné pro profylaxi a/nebo ošetření thrombo-embolických onemocnění, neurodegenerativních onemocnění, jako je Parkinsonova choroba, jakož i pro léčení ran. Sloučeniny obecného

vzorci I, které se selektivně vážou na adenosin-A2b-receptory, jsou vhodné obzvláště pro profylaxi a/nebo terapii fibrózy jater, srdečního infarktu, neuroinflamatorických onemocnění, Alzheimerovy choroby, urogenitální inkontinence, jakož i onemocnění dýchacích cest, jako je například astma a chronická bronchitida.

5

Dalším předmětem předloženého vynálezu jsou dále léčiva a farmaceutické přípravky, které obsahují alespoň jeden selektivní adenosin- a/nebo adenosin-A2b-receptorový ligand, výhodně alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, společně s jednou nebo více farmakologicky neškodnými pomocnými nebo nosnými látkami, jakož i jejich použití k výše uvedeným účelům.

10

Pro aplikaci sloučenin obecného vzorce I přicházejí v úvahu všechny obvyklé aplikační formy, to znamená tedy orální, parenterální, inhalativní, nasální, sublinguální, rektální nebo zevně, jako například transdermálně. Obzvláště výhodná je aplikace orální nebo parenterální. Při parenterální aplikaci je možno uvést obzvláště intravenosní, intramuskulární a subkutánní aplikaci, například jako subkutánní depot. Zcela obzvláště výhodná je orální aplikace.

15

Přitom se mohou účinné látky aplikovat samotné nebo ve formě přípravků. Pro orální aplikaci jsou vhodné jako přípravky mimo jiné tablety, kapsle, pelety, dražé, pilulky, granuláty, pevné a kapalně aerosoly, sirupy, emulze, suspence a roztoky. Přitom se musí účinná látka vyskytovat v takovém množství, aby se dosáhlo terapeutického účinku. Obvykle se účinná látka vyskytuje v koncentraci 0,1 až 100 % hmotnostních, obzvláště 0,5 až 90 % hmotnostních, výhodně 5 až 80 % hmotnostních. Obzvláště by měla koncentrace účinné látky činit 0,5 až 90 % hmotnostních, to znamená, že by měla být účinná látka přítomná v množství, které by bylo dostatečné k dosažení daného účinného prostoru dávky.

25

K tomuto účelu se mohou účinné látky převést o sobě známými způsoby na obvyklé přípravky. Toto se provádí o sobě známými způsoby na obvyklé přípravky. Toto se provádí za použití inertních, netoxických, farmaceuticky vhodných nosičů, pomocných látek, rozpouštědel, vehikulů, emulgátorů a/nebo dispergačních činidel.

30

Jako pomocné látky je možno například uvést: vodu, netoxická organická rozpouštědla, jako jsou například parafiny, rostlinné oleje (například sezamový olej), alkoholy (například ethylalkohol a glycerol), glykoly (například polyethylenglykol), pevné nosiče, jako jsou přírodní nebo syntetické horninové moučky (například mastek nebo křemičitany), cukr (například mléčný cukr), emulgační prostředky, dispergační prostředky (například polyvinylpyrrolidon) a maziva (například síran hořečnatý).

35

V případě orální aplikace mohou tablety obsahovat samozřejmě také přísady, jako je citrát sodný, společně s přísadami, jako jsou škroby, želatina a podobně. Vodné přípravky pro orální aplikaci se mohou dále upravit také látkami zlepšujícími chuť nebo barvivy.

40

Všeobecně se ukázalo jako výhodné aplikovat při parenterální aplikaci pro dosažení účinných výsledků množství účinné látky asi 0,1 až asi 10 000 µg/kg, výhodně asi 1 až asi 1000 µg/kg, obzvláště asi 1 až asi 100 µg/kg tělesné hmotnosti. Při orální aplikaci činí toto množství asi 0,1 až asi 10 mg/kg, výhodně asi 0,5 až asi 5 mg/kg, obzvláště asi 0,5 až asi 4 mg/kg tělesné hmotnosti.

45

Přesto může být ale potřebné se od uvedených množství odchýlit a sice v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta, aplikační cestě, individuálnímu chování vůči účinné látce, typu přípravku a okamžiku, popřípadě intervalu aplikace.

50

Předložený vynález je objasněn pomocí následujících příkladů provedení, které však vynález nijak neomezuje, ale slouží k tomu, aby bylo vynálezu lépe porozuměno.

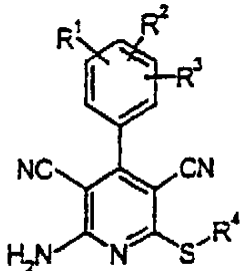
Příklady provedení vynálezu

A. Hodnocení fyziologického účinku

I. Důkaz kardiovaskulárního účinku na srdce podle Langendorffa u krys:

- 5 Narkotizovaným krysám se po otevření hrudní dutiny rychle odebere srdce a zavede se do konvenční Langendorffovy aparatury. Koronární arterie se objemově konstantně (10 ml/min) perfunduje a přitom se vyskytující perfusní tlak registruje odpovídajícím tlakovým záznamovým zařízením. Úbytek perfusního tlaku v tomto uspořádání odpovídá relaxaci koronární arterie. Současně se přes balón, zavedený do levé srdeční komory a další tlakové záznamové zařízení
- 10 měří tlak, vznikající v srdci během každé kontrakce. Frekvence izolovaného bijícího srdce se zjišťuje výpočetně z počtu kontrakcí pro časovou jednotku.

V tomto uspořádání pokusu se získají následující hodnoty pro koronární perfusní tlak (procentuálně uváděné hodnoty se týkají procentuálního snížení koronárního perfusního tlaku při odpovídající koncentraci):

	Procentuální pokles koronárního perfusního tlaku při koncentraci	
Sloučenina vzorce I 	10 ⁻⁷ g/ml	10 ⁻⁶ g/ml
R ¹ = R ² = H R ³ = para-CH ₃ R ⁴ = -CH ₂ -CH(OH)(CH ₂ OH) (Sloučenina z př. A 199)	nepozorován žádný efekt	ca. 26 %
R ¹ = R ² = H R ³ = para-CH ₃ R ⁴ = -CH ₂ -Phenyl (Sloučenina z př. A 199)	nepozorován žádný efekt	ca. 37 %
R ¹ = R ² = H R ³ = meta-OH R ⁴ = -CH ₂ -CH ₂ OH (Sloučenina z př. A 43)	ca. 42 %	ca. 68 %
R ¹ = R ² = H R ³ = para-OH R ⁴ = -CH ₂ -CH ₂ OH (Sloučenina z př. A 21)	ca. 40 %	ca. 75 %
R ¹ = R ² = H R ³ = para-OH R ⁴ = 2-Imidazolylmethyl (Sloučenina z př. A 379)	ca. 64 %	ca. 63 %

Testované látky neměly v uvedených koncentracích ani účinek na během kontrakce vznikající tlak v levé srdeční komoře, ani na srdeční frekvenci. Tím mohlo být ukázáno, že látky působí selektivně pouze na koronární prokrvení.

5

II. Důkaz receptorové selektivity (adenosin-A1-, A2a-, A2b- a A3-receptorové selektivity)

Buňky permanentní linie CHO (Chinese Hamster Ovary) se stabilně transfikují cDNA pro adenosin-receptorové subtypy A1, A2a, A2b a A3. Vazba látek A2a- nebo A2b-receptorové subtypy se zjišťuje měřením intracelulárního obsahu cAMP v těchto buňkách pomocí konvenčního radioimunologického testu (cAMP-RIA, IBL GmbH, Hamburg, Deutschland).

10

V případě účinku látek jako agonistů dochází jako projev vazby látek ke vzestupu intracelulárního obsahu cAMP. Jako referenční sloučenina slouží v tomto experimentu adenosin-analogní sloučenina NECA (5-N-ethylkarboxamido-adenosin), která není selektivní, ale s vysokou afinitou se váže na všechny adenosin-receptorové subtypy a má agonistický účinek (Klotz K. N., Hessling J., Hegler J., Owman C., Kull B., Fredholm B. B., Lohse M. J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes – characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Neunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 357 (1998), 1 až 9).

15

Adenosin-receptory A1 a A3 jsou vázány na Gi-protein, to znamená, že stimulace těchto receptorů vede k inhibici adenylátcyklázy a tím ke snížení hladiny intracelulární cAMP. Pro identifikaci A1/A3-receptor-agonistů se adenylát-cykláza stimuluje forskolinem. Přídavná stimulace A1/A3-receptorů inhibuje však adenylátcyklázu, takže A1/A3-receptor-agonisty mohou být detekovány přes poměrně nepatrný obsah cAMP v buňkách.

20

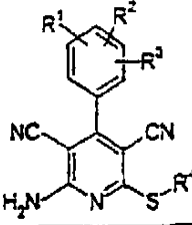
Pro důkaz antagonistického účinku adenosinových receptorů byly odpovídajícím receptorem transfikované, rekombinantní buňky předstimulované pomocí NECA a byl zkoušen účinek látek na redukcí intracelulárního obsahu cAMP touto předstimulací. Jako referenční sloučenina slouží v tomto experimentu XAC (xanthine amine congener), která není selektivní, ale váže se s vysokou afinitou na všechny subtypy adenosinových receptorů a vykazuje antagonistický účinek (Müller C. E., Stein B., Adenosine receptor antagonists : structures and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996), 501 – 530).

25

V následujících experimentech byl zjišťován obsah intracelulární cAMP v CHO-buňkách, které byly transfikovány cDNA pro A2b-receptor. Uváděna je procentuální cAMP-koncentrace ve všech buňkách prohlubně mikrotitrační destičky, vztažená na kontrolní hodnotu bez působení substance :

30

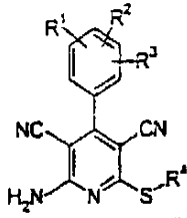
35

Sloučenina vzorce I	Koncentrace intracelulární cAMP v % při koncentraci				
	10^{-9} M	10^{-8} M	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-5} M
					
NECA (referenční)	363	340	858	1226	1263
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{para-OH}$ $R^4 = -CH_2-C(O)NH_2$ (Sloučenina z př. A 1)			837	947	900
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{para-OH}$ $R^4 = -CH_2-CH_2OH$ (Sloučenina z př. A 21)			253	432	384
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{meta-OH}$ $R^4 = -CH_2-CH_2OH$ (Sloučenina z př. A 43)			347	674	784
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{meta-OH}$ $R^4 = -CH_2-CH(CH_3)OH$ (Sloučenina z př. A 46)			463	716	753
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = H$ $R^4 = -CH_2-CH_2OH$ (Sloučenina z př. A 104)	100	178	438	586	571
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{para-OH}$ $R^4 = 2\text{-Imidazolylmethyl}$ (Sloučenina z př. A 319)	870	846	861	936	1140

Působení všech substancí mohlo být v těchto experimentech blokováno neselektivními, ale pro adenosinové receptory vysoce specifickými antagonisty XAC.

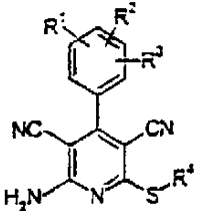
5

V následujících experimentech byl určován intracelulární cAMP-obsah v CHO-buňkách, které byly transfikovány cDNA pro A2a-receptor. Uváděna je procentuální cAMP-koncentrace ve všech buňkách prohlubně mikrotitrační destičky, vztažená na kontrolní hodnotu bez působení substance :

Sloučenina vzorce I	Koncentrace intracelulární cAMP v % při koncentraci				
	10^{-9} M	10^{-8} M	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-5} M
					
NECA (referenční)	585	800	1301	1992	2075
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{para-OH}$ $R^4 = -CH_2-C(O)NH_2$ (Sloučenina z př. A 1)			92	117	208
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{para-OH}$ $R^4 = -CH_2-CH_2OH$ (Sloučenina z př. A 21)			143	117	
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{meta-OH}$ $R^4 = -CH_2-CH_2OH$ (Sloučenina z př. A 43)			117	200	317
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{meta-OH}$ $R^4 = -CH_2-CH(CH_3)OH$ (Sloučenina z př. A 46)			67	108	183
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = H$ $R^4 = -CH_2-CH_2OH$ (Sloučenina z př. A 104)	104	107	107	146	212
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{para-OH}$ $R^4 = 2\text{-Imidazolylmethyl}$ (Sloučenina z př. A 379)	93	160	218	235	291

Působení všech substancí mohlo být v těchto experimentech blokováno neselektivními, ale pro adenosinové receptory vysoce specifickými antagonisty XAC.

- 5 V následujících experimentech byl určován intracelulární cAMP-obsah v CHO-buňkách, které byly transfikovány cDNA pro A1-receptor. Uváděna je procentuální cAMP-koncentrace ve všech buňkách prohlubně mikrotitrační destičky, vztažená na kontrolní hodnotu bez působení substance, ale po předstimulaci 1 μ M forskolinu po 15 min (cAMP-obsah bez předstimulace forskolinem činí při těchto měřeních 18 %):

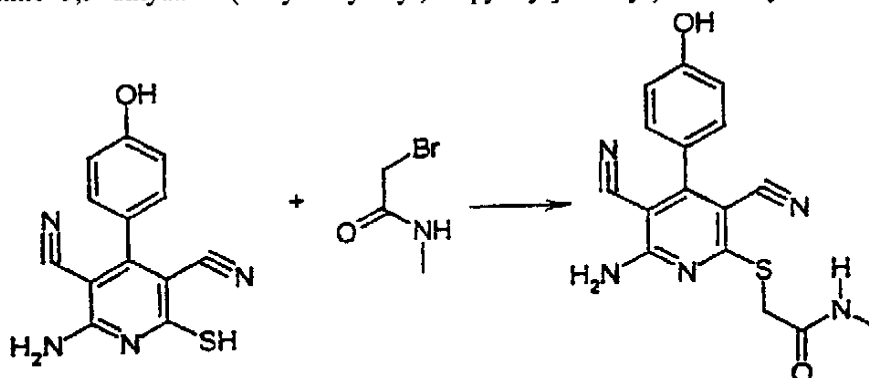
Sloučenina vzorce I	Koncentrace intracelulární cAMP v % při koncentraci		
	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-5} M
			
NECA (referenční)	24	24	28
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{meta-OH}$ $R^4 = -CH_2-CH_2OH$ (Sloučenina z př. A 43)	18	24	22
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = H$ $R^4 = -CH_2-CH_2OH$ (Sloučenina z př. A 104)	28	23	21
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{para-OH}$ $R^4 = 2\text{-Imidazolylmethyl}$ (Sloučenina z př. A 379)	34	34	35

Sloučenina z příkladu A 1 má tedy výrazný antagonistický účinek na buňky, které exprimují adenosinový receptor A2b a prakticky žádný účinek na buňky s A2a-receptorem. Sloučeniny z příkladu A 43 a A 104 mají naproti tomu výrazný agonistický účinek na buňky s A1-receptorem, prakticky žádný účinek na buňky s A2a-receptory a poměrně slabší účinek na buňky s A2b-receptorem a představují tedy selektivní adenosin-A1-receptor-agonisty. Sloučenina z příkladu A 379 na druhé straně vykazuje výrazný agonistický účinek na buňky s A2b-receptorem, prakticky žádný účinek na buňky s A2a-receptory a poměrně slabší účinek na buňky s A1-receptorem a je tedy selektivní adenosin-A2b-receptor-agonist.

B. Syntézní příklady

Příklad 1

2-[[6-amino-3,5-dikyan-4-(4-hydroxyfenyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-N-methylacetamid

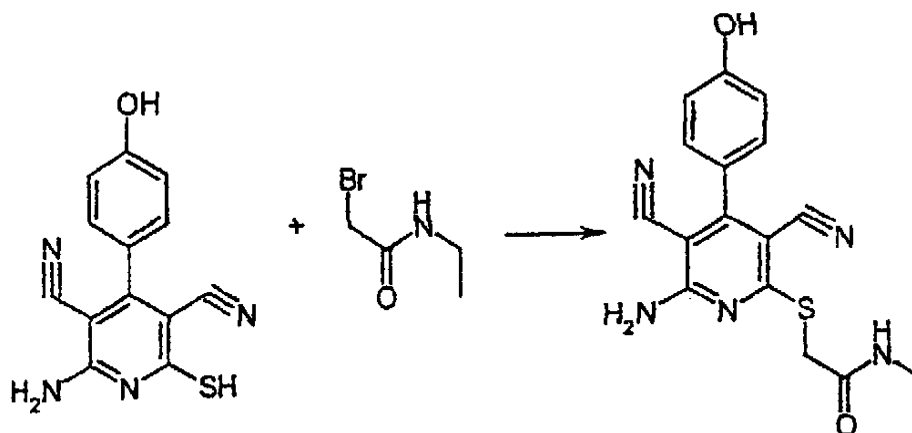


53,6 mg (0,2 mmol) 2-amino-4-(4-hydroxyfenyl)-6-sulfanyl-3,5-pyridindikarbonitril a 45,6 mg (0,3 mmol) N-methylbromacetamidu se v 0,5 ml dimethylformamidu (DMF) míchá společně se 33,6 mg (0,4 mmol) NaHCO₃ po dobu 4 hodin při teplotě místnosti. Chromatografie na tenké vrstvě (DC) (CH₂Cl₂/CH₃OH 10 : 1) ukazuje úplnou reakci. Celá reakční směs se zředí vodou a ethylesterem kyseliny octové, ethylacetátová fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve vakuu se odpaří. Získaný zbytek se krystalizuje z methylalkoholu.

Výtěžek: 45 mg (66,3 % teorie) bílé krystalické látky,
Hmotové spektrum: hledaná molekulová hmotnost: 339,
zjištěná [M+H]⁺ = 340,3.

Příklad 3

2-{[6-amino-3,5-dikyan-4-(4-hydroxyfenyl)-2-pyridinyl]sulfanyl}-N-ethylacetamid

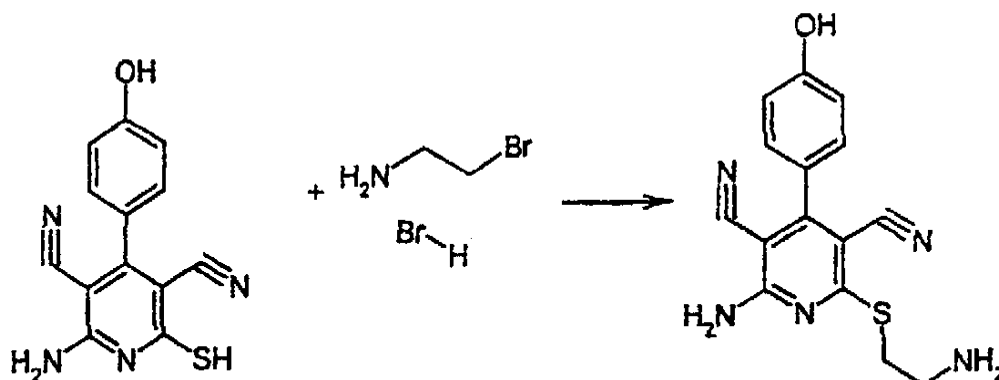


0,76 g (2 mmol) 2-amino-4-(4-hydroxyfenyl)-6-sulfanyl-3,5-pyridindikarbonitrilu a 0,5 g (3 mmol) N-ethylbromacetamidu se v 5 ml DMF míchá společně se 0,34 g (4 mmol) NaHCO₃ po dobu 4 hodin při teplotě místnosti. Po zředění vodou se extrahuje ethylesterem kyseliny octové, ethylacetátová fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve vakuu se odpaří. Získaný pevný zbytek po odpaření se rozmíchá s methylalkoholem, vytvořené krystaly se odsají a ve vakuu se usuší.

Výtěžek: 0,49 g (69,5 % teorie) krystalické látky,
Hmotové spektrum: hledaná molekulová hmotnost: 353, zjištěná [M+H]⁺ = 354,2.

Příklad 4

2-amino-6-[(2-aminoethyl)sulfanyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-3,5-pyridindikarbonitril



268 mg (1 mmol) 2-amino-4-(4-hydroxyfenyl)-6-sulfanyl-3,5-pyridindikarbonitrilu, 105 mg (1 mmol) hydrobromidu 2-bromethylaminu a 168 mg (2 mmol) NaHCO₃ se míchají v 1 ml DMF po dobu jedné hodiny. Reakční směs se zředí několika mililitry 1N kyseliny chlorovodíkové, vytvořené krystaly se odsají a ve vakuu se usuší.

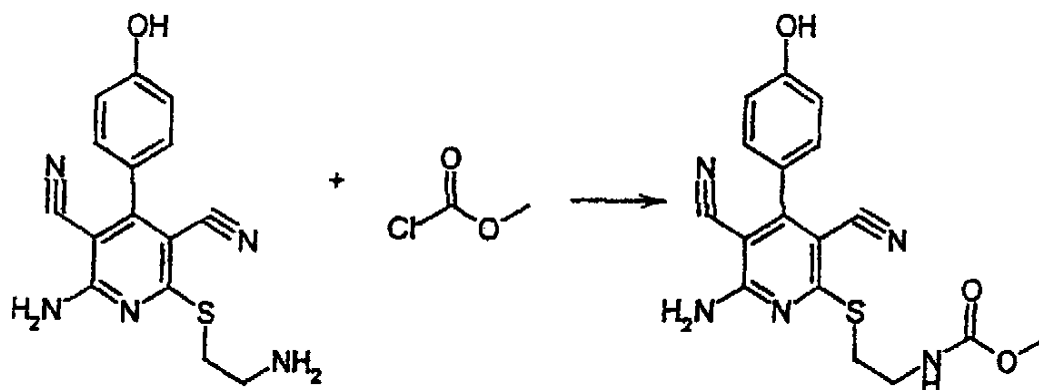
5

Výtěžek: 200 mg (64,2 % teorie) žluté krystalické látky,
Hmotové spektrum: hledaná molekulová hmotnost: 311,
zjištěná [M+H]⁺ = 312.

10

Příklad 6

2-{{6-amino-3,5-dikyan-4-(4-hydroxyfenyl)-2-pyridinyl}sulfanyl}-N-methylkarbamát



15

31,1 mg (0,1 mmol) 2-amino-6-[(2-aminoethyl)sulfanyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-3,5-pyridindikarbonitrilu se pod argonovou atmosférou při teplotě místnosti suspenduje v 1 až 2 ml dichlormethanu a ochladí se na teplotu -20 až -25 °C. Potom se při této teplotě přidá 30,3 mg (0,3 mmol) triethylaminu a 28,3 mg (0,3 mmol) methylesteru kyseliny chlormravenčí, reakční směs se míchá při teplotě -20 °C po dobu 30 minut a potom se během jedné hodiny zahřeje na teplotu 0 °C. Vsázka se pak ve vakuu zahustí, smísí se se 4 ml 2M roztoku NH₃ v methylalkoholu a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti, načež se vsázka zahustí, zbytek se rozpustí v 600 µl dimethylsulfoxidu (DMSO) a čistí se pomocí preparativní HPLC.

20

HPLC-podmínky:

25

Sloupec: GROM-SIL 120 ODS 4 HE 5 µ 50 x 20 mm
Předsloupec: GROM-SIL ODS 4 HE 15 µ 10 x 20 mm
Vlnová délka: 220 nm
Hodnota toku: 25 ml/min

30

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluoroctová

B = voda + 0,1 % kyselina trifluoroctová

0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 % A; 9 min 10 % A

35

Injekční objem: 600 µl DMSO-roztoku.

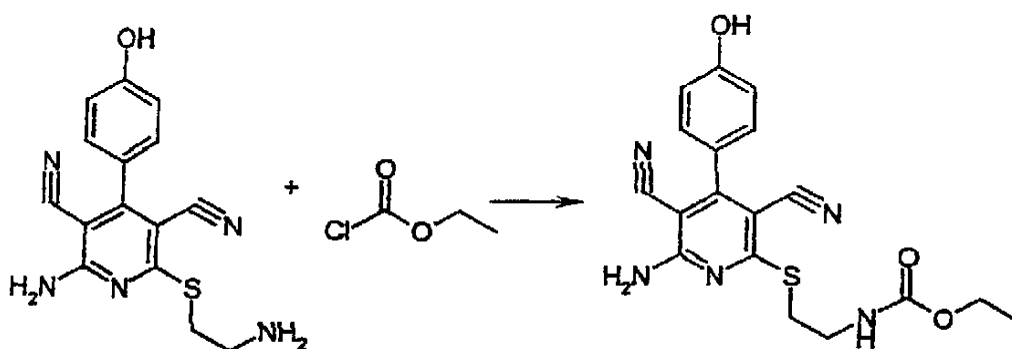
Výtěžek: 21,7 mg (58,7 % teorie) produktu,

Hmotové spektrum: hledaná molekulová hmotnost: 369,
zjištěná [M+H]⁺ = 370,1.

40

Příklad 7

2-([6-amino-3,5-dikyan-4-(4-hydroxyfenyl)-2-pyridinyl]sulfanyl)ethylkarbamát



- 31,1 mg (0,1 mmol) 2-amino-6-[(2-aminoethyl)sulfanyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-3,5-pyridindi-
 5 karbonitrilu se pod argonovou atmosférou při teplotě místnosti suspenduje v 1 až 2 ml dichlor-
 methanu a ochladí se na teplotu -20 až -25 °C. Potom se při této teplotě přidá 30,3 mg
 (0,3 mmol) triethylaminu a 32,6 mg (0,3 mmol) methylesteru kyseliny chlormravenčí, reakční
 směs se míchá při teplotě -20 °C po dobu 30 minut a potom se během jedné hodiny zahřeje na
 10 teplotu 0 °C. Vsázka se pak ve vakuu zahustí, smísí se se 4 ml 2M roztoku NH_3 v methylalkoholu
 a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti, načež se vsázka zahustí, zbytek se rozpustí
 v 600 μl dimethylsulfoxidu (DMSO) a čistí se pomocí preparativní HPLC.

HPLC–podmínky:

Sloupec: GROM–SIL 120 ODS 4 HE 5 μ 50 x 20 mm

- 15 Předsloupec: GROM–SIL ODS 4 HE 15 μ 10 x 20 mm

Vlnová délka: 220 nm

Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

- 20 A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluoroctová

B = voda + 0,1 % kyselina trifluoroctová

0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 % A; 9 min
 10 % A

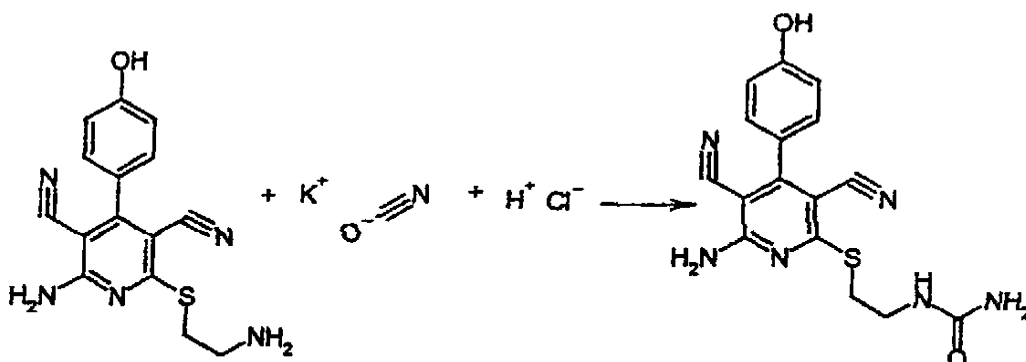
Injekční objem: 600 μl DMSO–roztoku

- 25 Výtěžek: 20,5 mg (53,5 % teorie) produktu,

Hmotové spektrum: hledaná molekulová hmotnost: 383,
 zjištěná $[\text{M}+\text{H}]^+ = 384,2$.

Příklad 10

- 30 N-(2-([6-amino-3,5-dikyan-4-(4-hydroxyfenyl)-2-pyridyl]sulfanyl)ethyl)–močovina

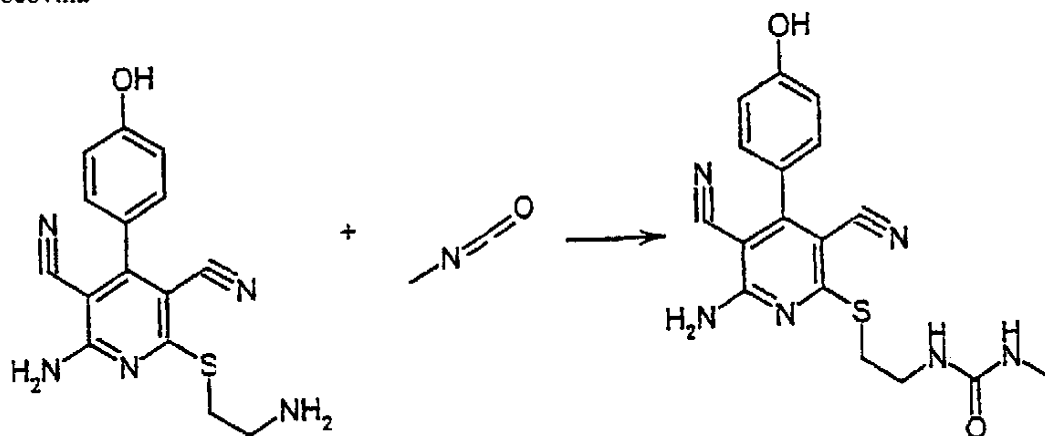


31,1 mg (0,1 mmol) 2-amino-6-[(2-aminoethyl)sulfanyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-3,5-pyridindi-karbonitrilu se suspenduje v 0,91 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a smísí se s 8,1 mg (0,1 mmol) kyanidu draselného. Po přidavku několika kapek methylalkoholu se reakční směs míchá po dobu 10 hodin při teplotě 50 °C. Vytvořené krystaly se odsají a promyjí se vodou a diethyletherem.

Výtěžek: 16 mg (45,1 % teorie) produktu,
Hmotové spektrum: hledaná molekulová hmotnost: 354,
zjištěná $[M+H]^+ = 355,1$.

Příklad 11

N-(2-[[6-amino-3,5-dikyan-4-(4-hydroxyfenyl)-2-pyridyl]sulfanyl]ethyl)-N'-methyl-močovina



62,2 mg (0,2 mmol) 2-amino-6-[(2-aminoethyl)sulfanyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-3,5-pyridindi-karbonitrilu se suspenduje v 0,4 ml DMF a při teplotě místnosti se smísí s 11,4 mg (0,2 mmol) methylisokyanátu. Vsázka se míchá přes noc, přefiltruje se a čistí se pomocí preparativní HPLC.

HPLC-podmínky:

Sloupec: GROM-SIL 120 ODS 4 HE 5 μ 50 x 20 mm
Předsloupec: GROM-SIL ODS 4 HE 15 μ 10 x 20 mm
Vlnová délka: 220 nm
Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluoroctová

B = voda + 0,1 % kyselina trifluoroctová

0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 % A; 9 min 10 % A

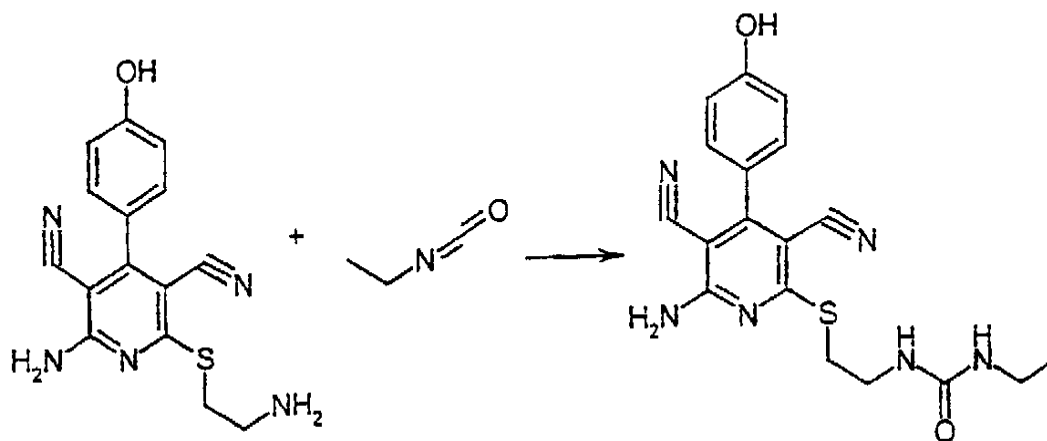
Injekční objem: 400 μ l DMF-roztoku

Výtěžek: 45,9 mg (62,3 % teorie) produktu,

Hmotové spektrum: hledaná molekulová hmotnost: 368,
zjištěná $[M+H]^+ = 369,2$.

Příklad 12

N-(2-[[6-amino-3,5-dikyan-4-(4-hydroxyfenyl)-2-pyridyl]sulfanyl]ethyl)-N'-methyl-močovina



62,2 mg (0,2 mmol) 2-amino-6-[(2-aminoethyl)sulfanyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-3,5-pyridindikarbonitrilu se suspenduje v 0,4 ml DMF a při teplotě místnosti se smísí s 14,2 mg (0,2 mmol) ethylisokyanátu. Vsázka se míchá přes noc, přefiltruje se a čistí se pomocí preparativní HPLC.

5

HPLC-podmínky:

Sloupec: GROM-SIL 120 ODS 4 HE 5 μ 50 x 20 mm

Předsloupec: GROM-SIL ODS 4 HE 15 μ 10 x 20 mm

10 Vlnová délka: 220 nm

Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluoroctová

15 B = voda + 0,1 % kyselina trifluoroctová

0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 % A; 9 min 10 % A

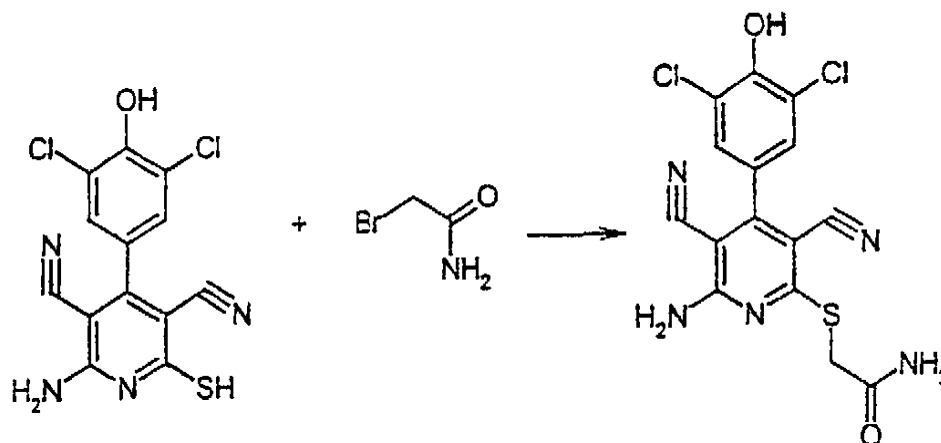
Injekční objem: 400 μ l DMF-roztoku

Výtěžek: 37,6 mg (49,2 % teorie) produktu,

20 Hmotové spektrum: hledaná molekulová hmotnost: 382,
zjištěná $[M+H]^+ = 383,2$.

Příklad 13

3,5-dikyan-4-(3,5-dichlor-4-hydroxyfenyl)-2-karbamoylmethyl-6-aminopyridin



25

337,2 mg (1 mmol) 2-amino-4-(3,5-dichlor-4-hydroxyfenyl)-6-sulfanylmethyl-3,5-pyridindikarbonitrilu a 207 mg (1,5 mmol) bromacetamidu se rozpustí ve 4 ml DMF, smísí se se 336 mg (4 mmol) NaHCO_3 a reakční směs se míchá po dobu 8 hodin při teplotě místnosti. Potom se zředí

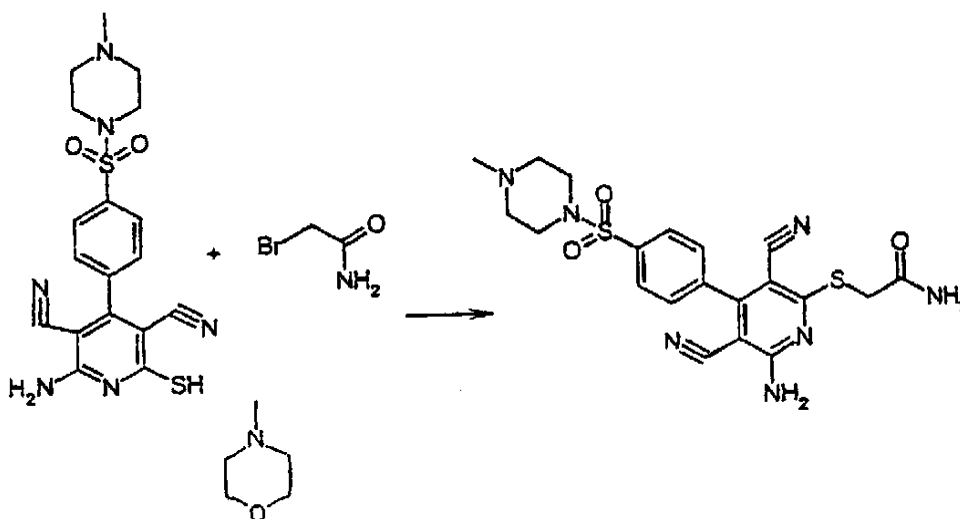
vodou a promyje se ethylesterem kyseliny octové. Vodná fáze se okyslí 1N kyselinou chlorovodíkovou a vzniklé krystaly se odsají a usuší.

Výtěžek: 180 mg (45,7 % teorie) produktu,

5 Hmotové spektrum: hledaná molekulová hmotnost: 393,
zjištěná $[M+H]^+ = 394,1$.

Příklad 14

10 (2-([6-amino-3,5-dikyan-4-{4-[(4-methylpiperazino)sulfonyl]fenyl}-2-pyridyl)sulfanyl]acetamid



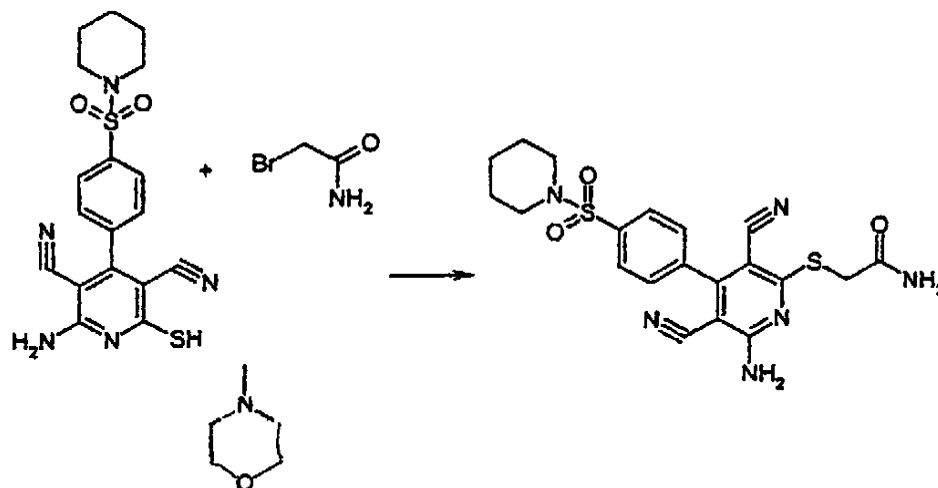
15 84 mg (0,163 mmol) 2-amino-4-{4-[(4-methylpiperazino)sulfonyl]fenyl}-6-sulfanyl-3,5-pyridinkarbonitril-N-methylmorfolinové soli se společně s 53,3 mg (0,244 mmol) bromacetamidu a 54,7 mg (0,65 mmol) NaHCO_3 v 0,5 ml DMF míchá přes noc. Po filtraci se reakční roztok předčistí pomocí preparativní HPLC. Izolovaná frakce se ve vakuu opět odpaří a získaný zbytek se čistí pomocí preparativní chromatografie na tenké vrstvě.

Výtěžek: 14 mg (18,2 % teorie) produktu,

20 Hmotové spektrum: hledaná molekulová hmotnost: 471,
zjištěná $[M+H]^+ = 472,1$.

Příklad 15

(2-([6-amino-3,5-dikyan-4-{4-(piperidinsulfonyl)fenyl}-2-pyridyl)sulfanyl]acetamid



82 mg (0,164 mmol) 2-amino-4-{4-(piperidinsulfonyl)fenyl}-6-sulfanyl-3,5-pyridinkarbo-
nitril-N-methylmorfolinové soli se společně s 53,5 mg (0,246 mmol) bromacetamidu a 55 mg
(0,65 mmol) NaHCO₃ v 0,5 ml DMF míchá přes noc. Po filtraci se reakční roztok čistí pomocí
preparativní HPLC.

5

HPLC-podmínky:

Sloupec: GROM-SIL 120 ODS 4 HE 5 μ 50 x 20 mm

Předsloupec: GROM-SIL ODS 4 HE 15 μ 10 x 20 mm

10 Vlnová délka: 220 nm

Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluoroctová

15 B = voda + 0,1 % kyselina trifluoroctová

0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 % A; 9 min
10 % A

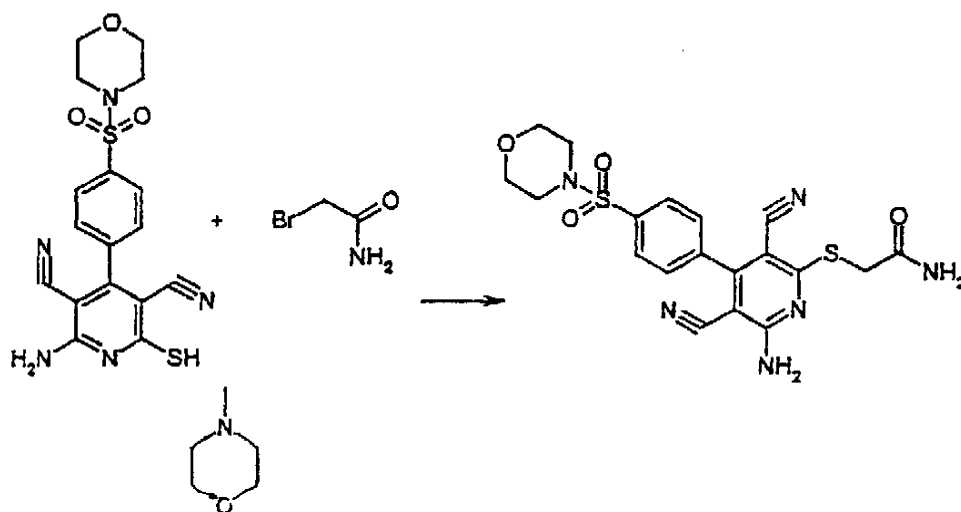
Injekční objem: 400 μ l DMF-roztoku

Výtěžek: 42,8 mg (57,2 % teorie) produktu,

20 ¹H-NMR [400 MHz, DMSO-d₆]: δ = 1,4 (m, 2H), 1,6 (m, 4H), 3,0 (tr, 4H), 3,9 (s, 2H), 7,25
(s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,1 (široký s, 2H).

Příklad 16

2-({6-amino-3,5-dikyan-4-[4-(morfolinsulfonyl)fenyl]-2-pyridyl} sulfanyl)acetamid



25

90 mg (0,179 mmol) 2-amino-4-{4-(morfolinsulfonyl)fenyl}-6-sulfanyl-3,5-pyridinkarbo-
nitril-N-methylmorfolinové soli se společně s 58,5 mg (0,269 mmol) bromacetamidu a 60 mg
(0,71 mmol) NaHCO₃ v 0,5 ml DMF míchá přes noc. Po filtraci se reakční roztok čistí pomocí
preparativní HPLC.

30

HPLC-podmínky:

Sloupec: GROM-SIL 120 ODS 4 HE 5 μ 50 x 20 mm

Předsloupec: GROM-SIL ODS 4 HE 15 μ 10 x 20 mm

35 Vlnová délka: 220 nm

Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluoroctová

B = voda + 0,1 % kyselina trifluoroctová

0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 % A; 9 min 10 % A

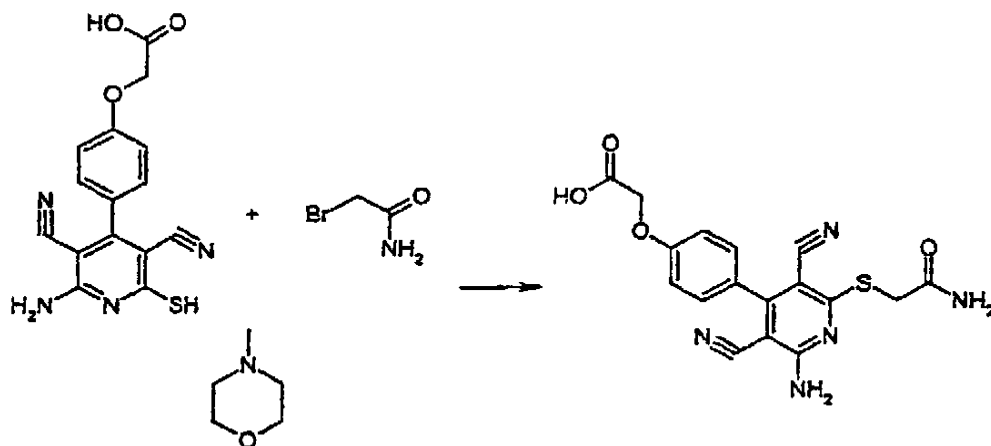
Injekční objem: 400 µl DMF-roztoku

Výtěžek: 43,7 mg (53,2 % teorie) produktu,

¹H-NMR [400 MHz, DMSO-d₆]: δ = 2,9 (tr, 4H), 3,65 (tr, 4H), 3,9 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,15 (široký s, 2H)

Příklad 17

Kyselina 2-(4-{2-amino-6-[(2-amino-2-oxoethyl)sulfanyl]-3,5-dikyan-4-pyridyl}fenoxy)-octová



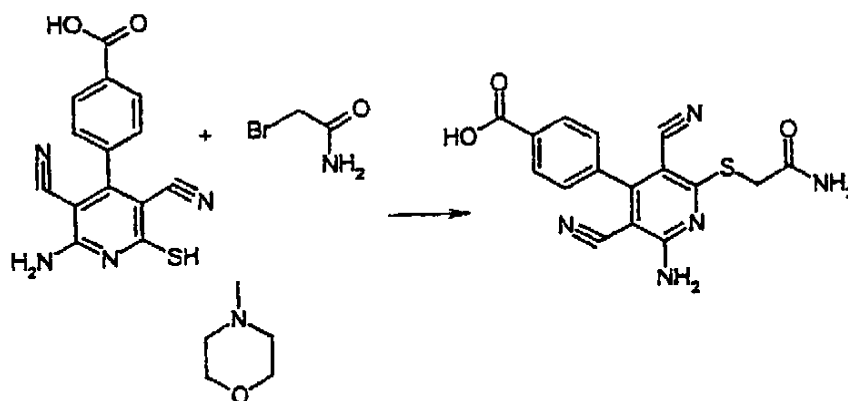
- 15 135 mg (0,316 mmol) N-methylmorfolinové soli kyseliny 2-[4-(2-amino-3,5-dikyan-6-sulfanyl-4-pyridyl)fenoxy]-octové se společně se 103,3 mg (0,474 mmol) bromacetamidu a 106,1 mg (1,263 mmol) NaHCO₃ v 0,5 ml DMF míchá přes noc. Po filtraci se reakční roztok předčistí pomocí preparativní HPLC, izolované frakce se ve vakuu opět odpaří a získaný zbytek se čistí pomocí preparativní chromatografie na tenké vrstvě.

- 20 Výtěžek: 14 mg (11,6 % teorie) produktu

Hmotové spektrum: hledaná molekulová hmotnost: 383,
zjištěná [M+H]⁺ = 406,2.

Příklad 18

- 25 Kyselina 4-{2-amino-6-[(2-amino-2-oxoethyl)sulfanyl]-3,5-dikyan-4-pyridyl}benzoová



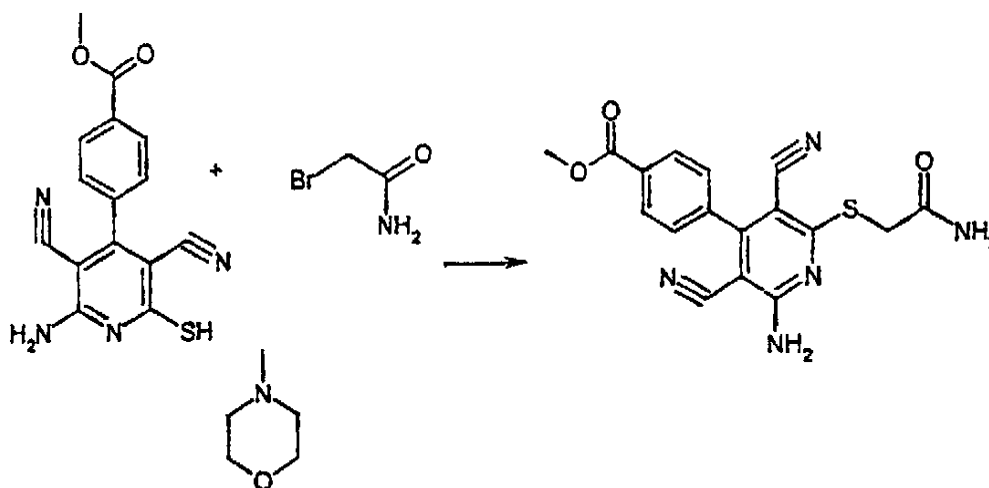
72 mg (0,18 mmol) N-methylmorpholinová sůl kyseliny 2-[4-(2-amino-3,5-dikyan-6-sulfanyl-4-pyridyl)benzoové se společně s 59,2 mg (0,27 mmol) bromacetamidu a 60,9 mg (0,72 mmol) NaHCO₃ v 0,5 ml DMF míchá přes noc. Po filtraci se reakční roztok předčistí pomocí preparativní HPLC, izolované frakce se ve vakuu odpaří a získaný zbytek se čistí pomocí preparativní chromatografie na tenké vrstvě.

Výtěžek: 11 mg (17,2 % teorie) produktu,

Hmotové spektrum: hledaná molekulová hmotnost: 353,
zjištěná [M+H]⁺ = 353,9.

Příklad 19

4-{2-amino-6-[(2-amino-2-oxoethyl)sulfanyl]-3,5-dikyan-4-pyridyl}methylbenzoát



89 mg (0,216 mmol) N-methylmorpholinové soli methylesteru kyseliny 4-(2-amino-3,5-dikyan-6-sulfanyl-4-pyridyl)benzoové se společně se 70,7 mg (0,324 mmol) bromacetamidu a 72,7 mg (0,86 mmol) NaHCO₃ v 0,5 ml DMF míchá přes noc. Po filtraci se reakční roztok čistí pomocí preparativní HPLC.

HPLC-podmínky:

Sloupec: GROM-SIL 120 ODS 4 HE 5 μ 50 x 20 mm

Předsloupec: GROM-SIL ODS 4 HE 15 μ 10 x 20 mm

Vlnová délka: 220 nm

Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluoroctová

B = voda + 0,1 % kyselina trifluoroctová

0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 % A; 9 min 10 % A

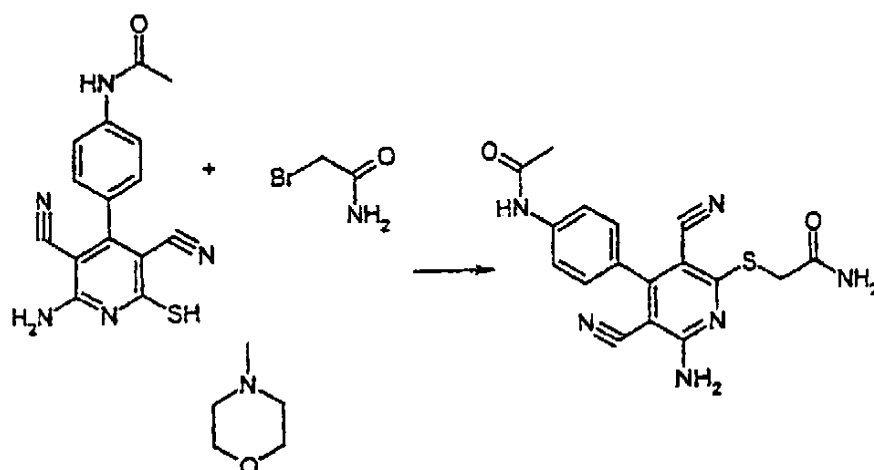
Injekční objem: 400 μl DMF-roztoku

Výtěžek: 40,4 mg (50,8 % teorie) produktu,

¹H-NMR [400 MHz, DMSO-d₆]: δ = 3,9 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 8,1 (d, 2H), 8,1 (široký s, 2H)

Příklad 20

2-({4-[4-(acetylamino)fenyl]-6-amino-3,5-dikyan-2-pyridyl}sulfanyl)acetamid



44 mg (0,11 mmol) N-[4-(2-amino-3,5-dikyan-6-sulfanyl-4-pyridyl)fenyl]acetamid-N-methylmorfolinové soli se společně se 35 mg (0,16 mmol) bromacetamidu a 36 mg (0,43 mmol) NaHCO₃ v 0,5 ml DMF míchá přes noc. Po filtraci se reakční roztok čistí pomocí preparativní HPLC.

HPLC-podmínky:

Sloupec: GROM-SIL 120 ODS 4 HE 5 μ 50 x 20 mm

Předsloupec: GROM-SIL ODS 4 HE 15 μ 10 x 20 mm

Vlnová délka: 220 nm

Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluoroctová

B = voda + 0,1 % kyselina trifluoroctová

0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 % A; 9 min 10 % A

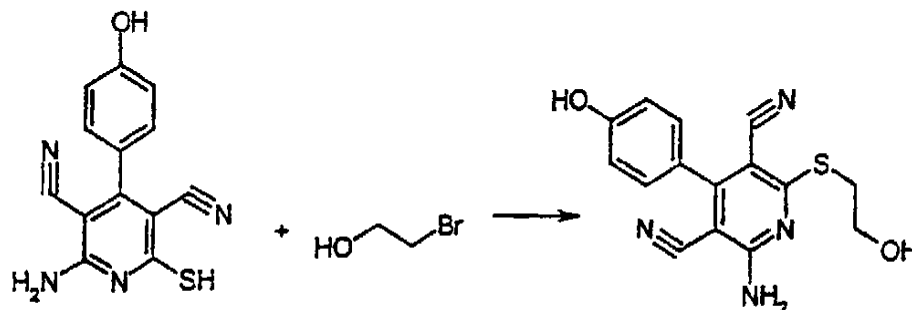
Injekční objem: 400 μ l DMF-roztoku

Výtěžek: 18,3 mg (46,6 % teorie) produktu,

¹H-NMR [400 MHz, DMSO-d₆]: δ = 2,1 (s, 3H), 3,9 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,5 (d, 3H), 7,7 (d, 2H), 8,0 (široký s, 2H), 10,25 (s, 1H).

Příklad 21

2-amino-6-[(2-hydroxyethyl)sulfanyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-3,5-pyridindikarbonitril



26,8 mg (0,1 mmol) 2-amino-4-(4-hydroxyfenyl)-6-sulfanyl-3,5-pyridindikarbonitrilu se rozpustí v 0,2 ml dichlormethanu a po přidavku 20 mg (0,238 mmol) pevného hydrogenuhlíčitanu sodného se přidá roztok 18,74 mg (0,15 mmol) 2-bromethanolu v 0,06 ml dimethylformamidu. Reakční směs se třepe přes noc a po filtraci se roztok čistí pomocí preparativní HPLC.

HPLC–podmínky:

Sloupec: GROM–SIL 120 ODS 4 HE 5 μ 50 x 20 mm

Předsloupec: GROM–SIL ODS 4 HE 15 μ 10 x 20 mm

5 Vlnová délka: 220 nm

Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluoroctová

B = voda + 0,1 % kyselina trifluoroctová

10 0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 % A; 9 min 10 % A

Injekční objem: 300 μ l DMSO–roztoku

Retenční doba: 3,97 min

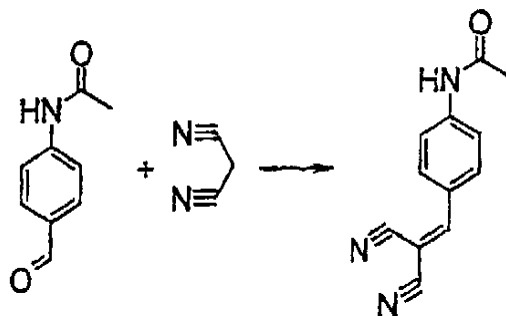
Výtěžek: 14,1 mg (45,1 % teorie),

15 Hmotové spektrum: hledaná molekulová hmotnost: 312,
zjištěná $[M+H]^+ = 313$.

Příklad 22

1. stupeň:

20 N–[4–(2,2–dikyanvinyl)fenyl]acetamid



32,6 g (0,2 mol) 4–acetaminobenzaldehydu a 13,74 g (0,208 mol) malononitrilu se předloží do 140 ml ethylalkoholu a smísí se se 24 kapkami piperidinu. Reakční směs se míchá po dobu 30 minut za varu pod zpětným chladičem a po ochlazení se vytvořené krystaly odsají a usuší.

25

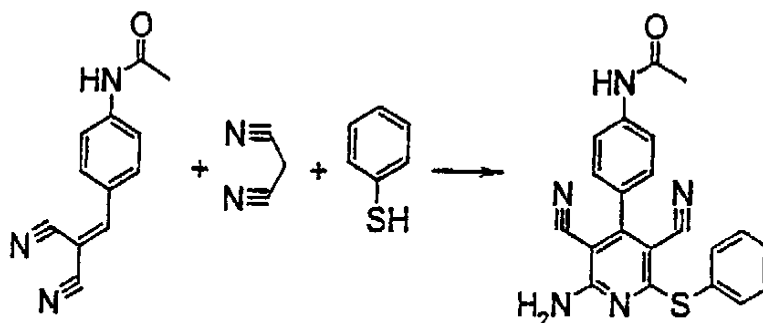
Výtěžek: 38,6 mg (90,6 % teorie) produktu,

Hmotové spektrum: hledaná molekulová hmotnost: 211,
zjištěná $[M+H]^+ = 212$.

30

2. stupeň:

N–{4–[2–amino–3,5–dikyan–6–(fenylsulfanyl)–4–pyridyl]fenyl}acetamid



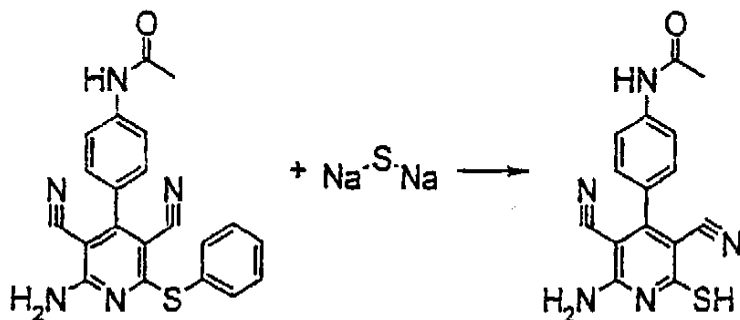
19 g (0,09 mol) N-[4-(2,2-dikyanvinyl)fenyl]acetamidu, 5,95 g (0,09 mol) malononitrilu a 9,91 g (0,09 mol) thiofenolu se předloží do 120 ml ethylalkoholu a smísí se s 0,4 ml triethylaminu, načež se reakční směs míchá po dobu 2 hodin za varu pod zpětným chladičem, přičemž nastává krystalizace. Po ochlazení se produkt odsaje a za vakua se usuší.

5

Výtěžek: 10,25 g (29,6 % teorie) produktu,
Hmotové spektrum: hledaná molekulová hmotnost: 385,
zjištěná $[M+H]^+ = 386$.

10

3. stupeň:
N-[4-(2-amino-3,5-dikyan-6-sulfanyl-4-pyridyl)fenyl]acetamid



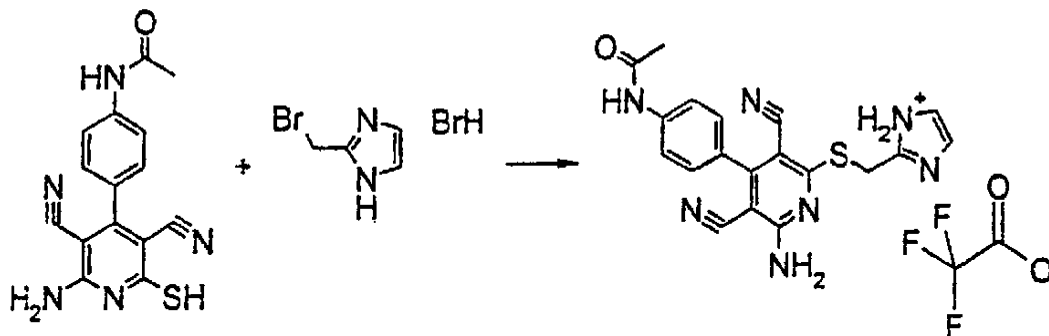
15

1,16 g (3 mmol) N-[4-[2-amino-3,5-dikyan-6-(fenylsulfanyl)-4-pyridyl]fenyl]acetamidu se pod argonovou atmosférou rozpustí v 10 ml DMF, přidá se 0,78 g (10 mmol) sírníku sodného a reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 80 °C. Potom se smísí se 20 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, přitom vzniklé krystaly se odsají a za vakua se usuší.

20

Výtěžek: 428 mg (46,1 % teorie) produktu,
Hmotové spektrum: hledaná molekulová hmotnost: 309,
zjištěná $[M+H]^+ = 310,1$.

4. stupeň:
2-[(4-[4-(acetylamino)fenyl]-6-amino-3,5-dikyan-2-pyridyl)sulfanyl)methyl]-1H-imidazol-1-ium trifluoracetát



25

309 mg (1 mmol) N-[4-(2-amino-3,5-dikyan-6-sulfanyl-4-pyridyl)fenyl]acetamidu, 241 mg (1 mmol) hydrobromidu 2-(brommethyl)-1H-imidazolu a 336 mg (4 mmol) NaHCO₃ se ve 2 ml DMF míchá při teplotě místnosti. Po 2 hodinách se směs smísí se 4 až 5 ml vody, vytvořené béžové krystaly se odsají a za vakua se usuší. Tyto krystaly (310 mg) se rozpustí v dimethylsulfoxidu a čistí se pomocí preparativní HPLC v 9 injekcích. Odpovídající frakce se za vakua odpaří, krystalický zbytek se suspenduje ve vodě a ve vakuu se usuší.

30

HPLC-podmínky:

Sloupec: Kromasil 100 C18 5 μ m 50 x 20 mm

35

Předsloupec: GROM-SIL ODS 4 HE 15 μ m 10 x 20 mm

Vlnová délka: 220 nm
Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluoroctová

5 B = voda + 0,1 % kyselina trifluoroctová

0 min: 10 % A; 2 min 10 % A; 6 min 90 % A; 7 min 90 % A; 7,1 min 10 % A; 8 min 10 % A

Injekční objem: 500 µl DMSO-roztoku

Retenční doba: 3,6 min

Výtěžek: 234 mg (60 % teorie) produktu,

10 Hmotové spektrum: hledaná molekulová hmotnost: 389,
zjištěná $[M+H]^+ = 390,1$.

$^1\text{H-NMR}$ [300 MHz, DMSO- d_6]: $\delta = 2,1$ (s, 3H), 4,7 (s, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 8,1 (široký s, 2H), 10,25 (s, 1H), 14,2 (široký s, 1H).

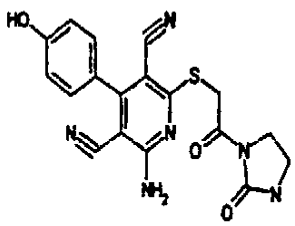
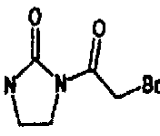
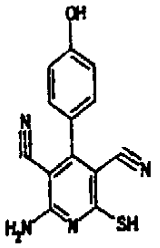
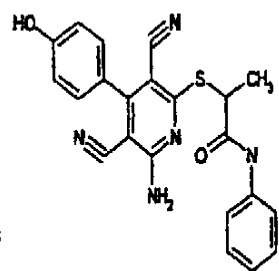
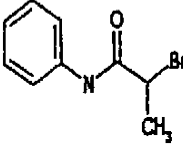
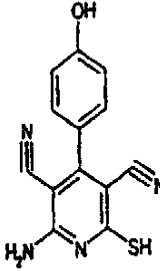
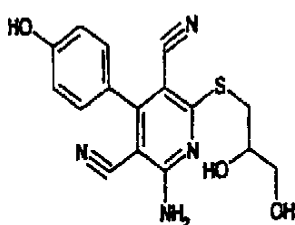
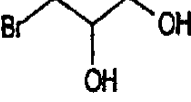
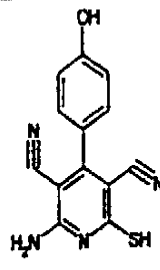
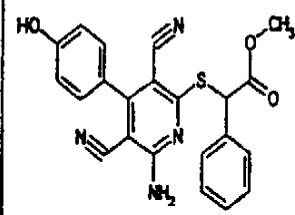
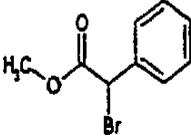
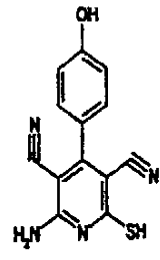
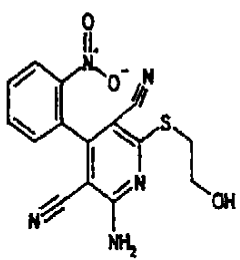
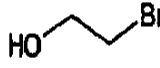
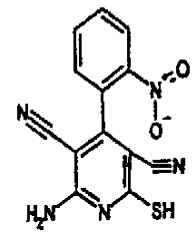
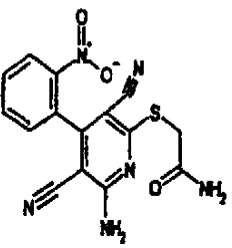
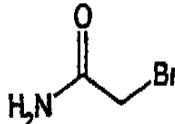
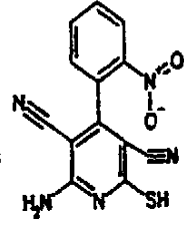
15 Sloučeniny, uvedené v následujících tabulkách (příklady A 1 až A 377, A 378 až A 413 a B 1 až B 375) se vyrobí analogicky jako je popsáno ve výše uvedených předpisech. Identita a čistota sloučenin byla zjišťována pomocí LC-MS.

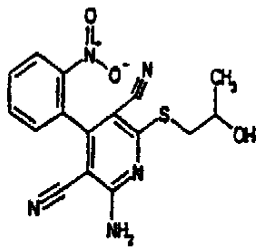
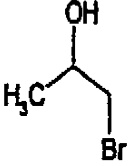
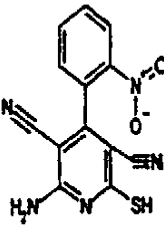
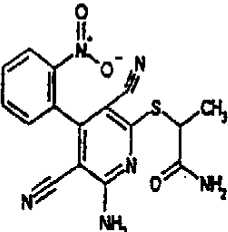
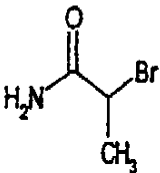
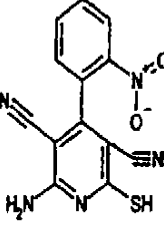
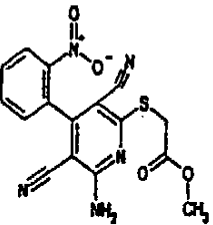
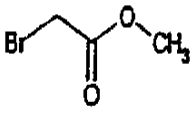
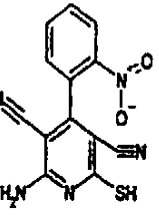
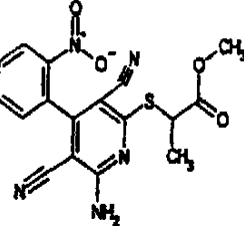
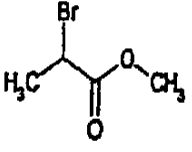
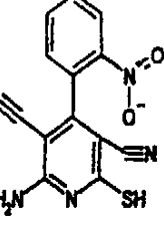
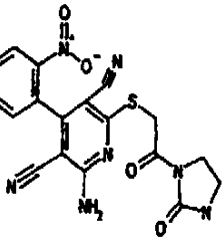
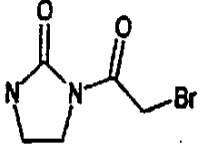
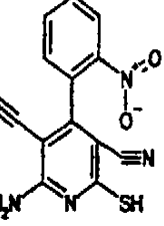
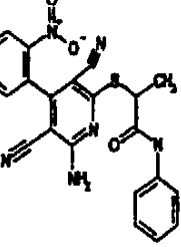
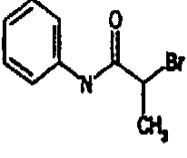
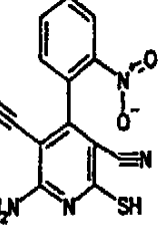
20 Sloučeniny z příkladů A 1 až A 413 se buď izolují jako krystaly, nebo pokud nekrytalizují přímo z reakčního roztoku, čistí se pomocí preparativní HPLC.

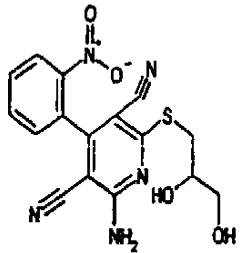
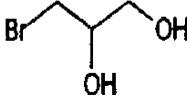
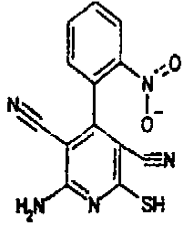
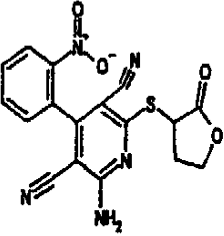
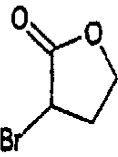
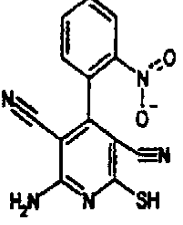
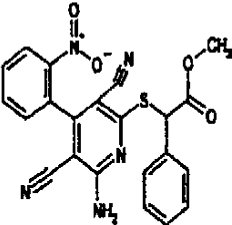
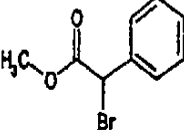
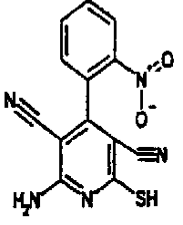
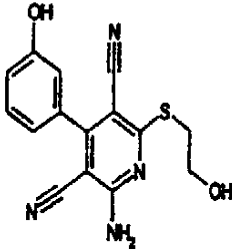
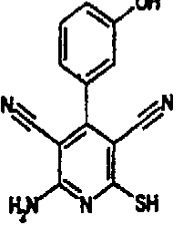
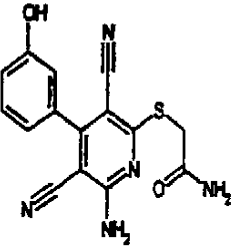
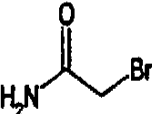
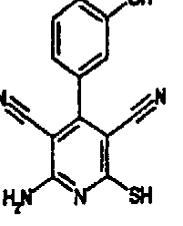
Sloučeniny z příkladů B 1 až B 375 se v 10-µmol-měřítku vyrobí analogicky jako je popsáno ve výše uvedených předpisech. Čištění a identifikace těchto sloučenin se provádí přes HPLC-MS-systém.

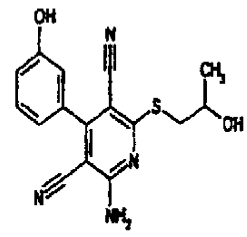
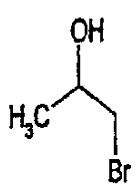
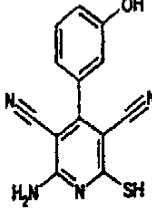
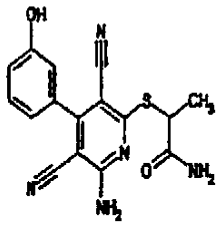
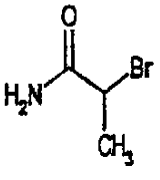
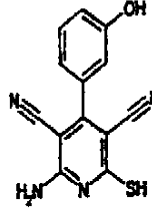
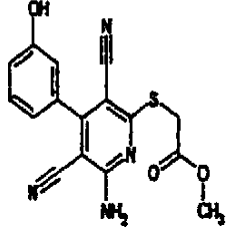
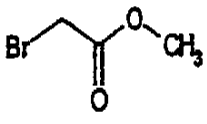
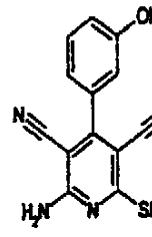
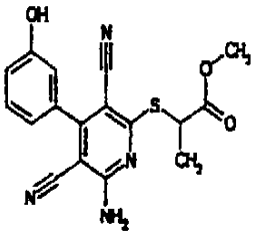
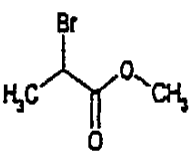
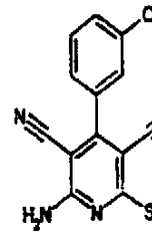
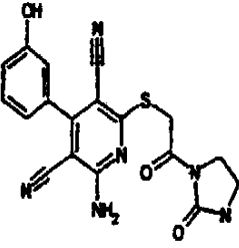
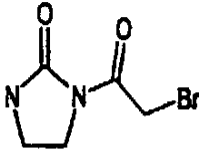
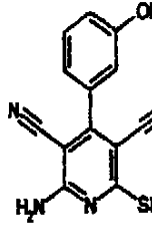
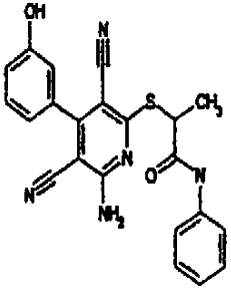
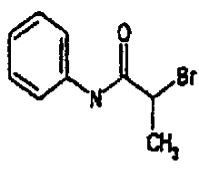
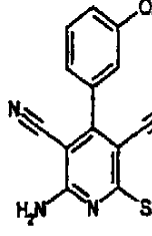
25 V následujících tabulkách je u struktur, které obsahují skupinu -N-, vždy míněna skupina -NH- a u struktur, které obsahují skupinu -N, vždy míněna skupina -NH₂.

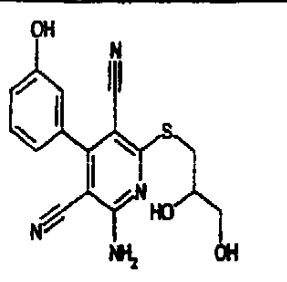
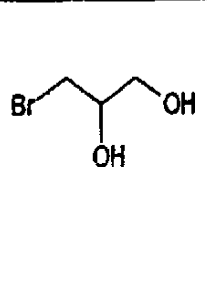
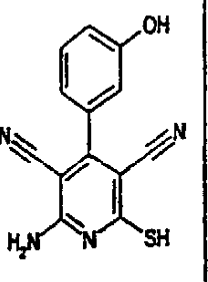
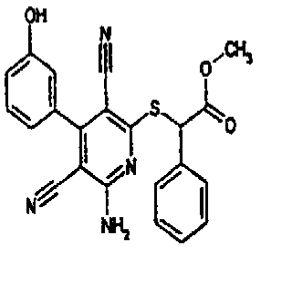
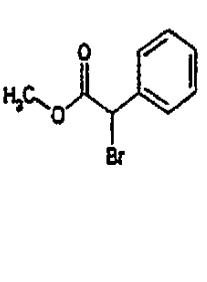
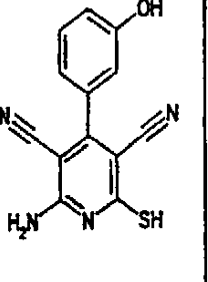
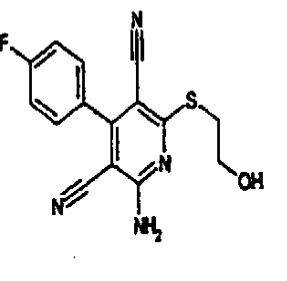
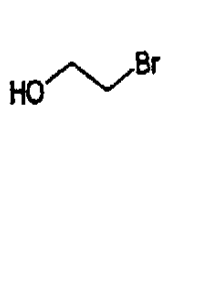
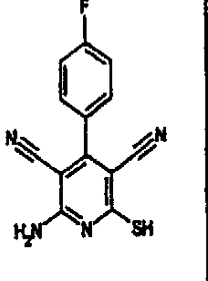
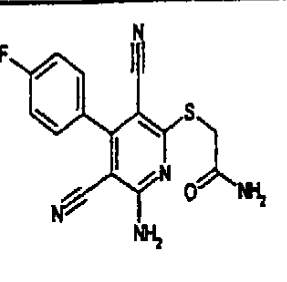
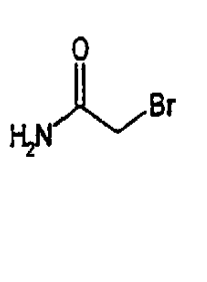
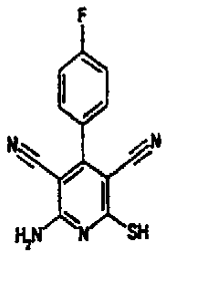
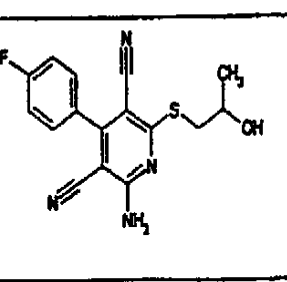
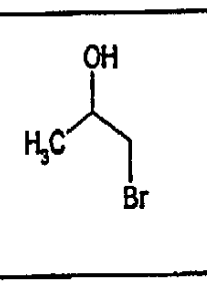
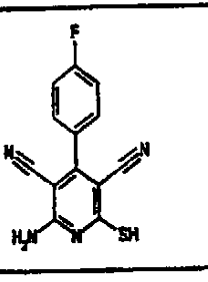
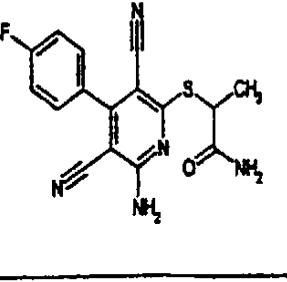
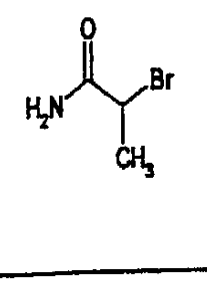
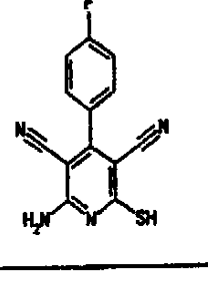
Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost	zjištěná [M+H] ⁺	výtěžek (% teorie)
A1				325	326	57,5
A3				326	327	52,7
A4				339	340	67,5
A5				340	341	60,8
A6				354	355	53,6

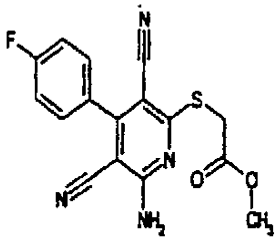
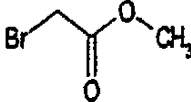
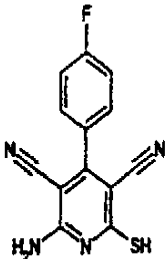
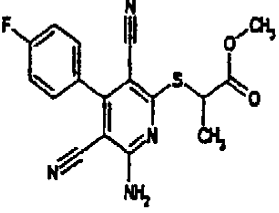
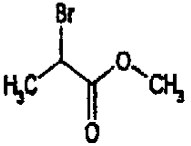
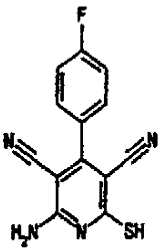
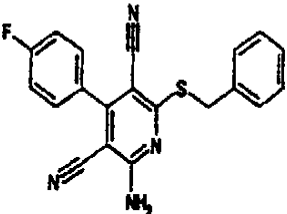
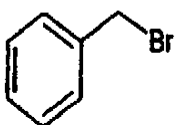
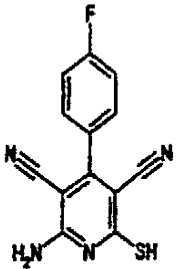
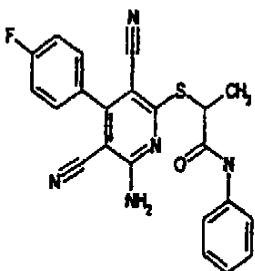
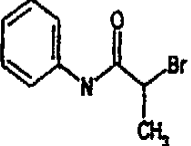
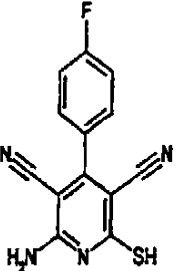
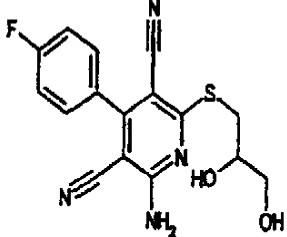
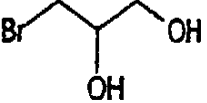
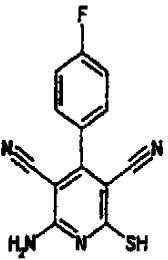
A9				394	395	12,2
A11				415	416	58,2
A16				342	343	54,0
A19				416	417	51,9
A20				341	342	29,7
A21				354	355	84,4

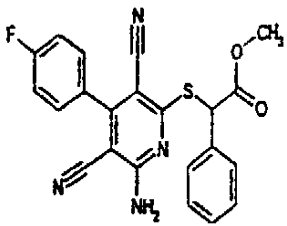
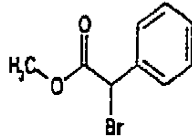
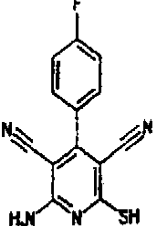
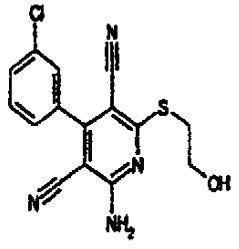
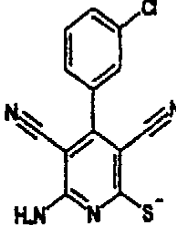
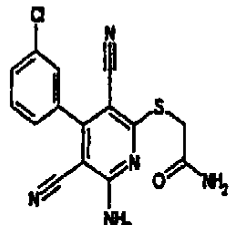
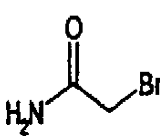
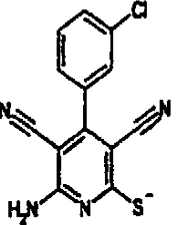
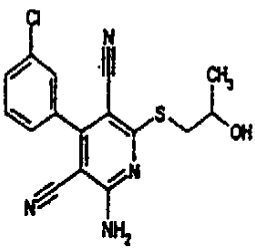
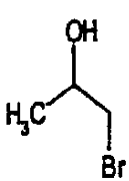
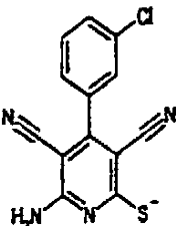
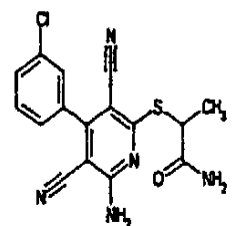
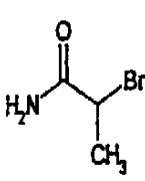
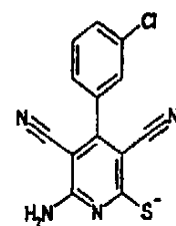
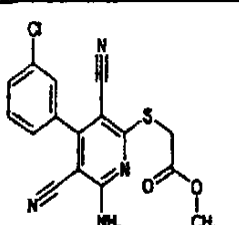
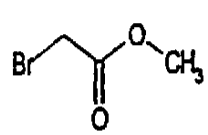
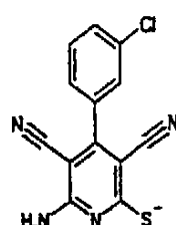
A23				355	356	35,2
A24				368	369	77,1
A25				369	370	70,9
A26				383	384	68,1
A29				423	424	31,2
A31				444	445	51,1

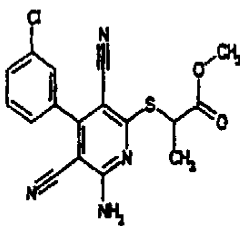
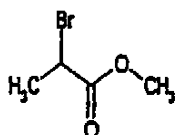
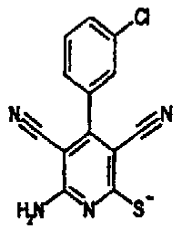
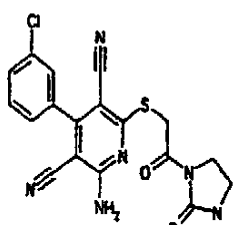
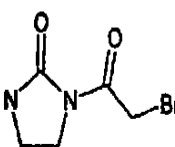
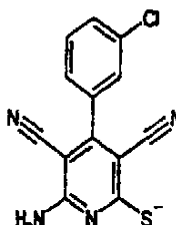
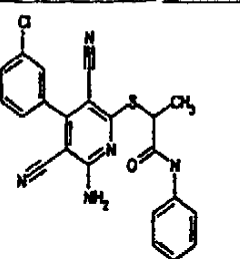
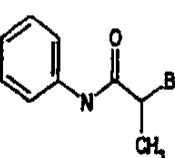
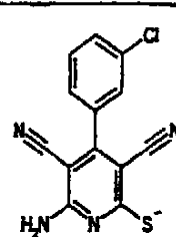
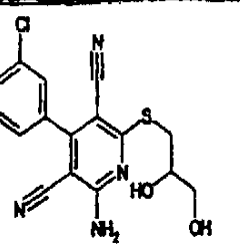
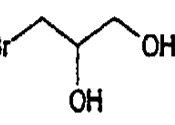
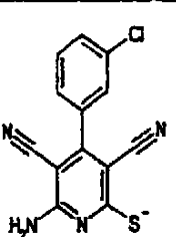
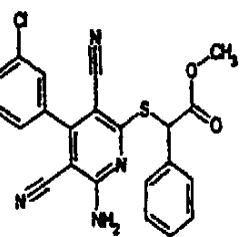
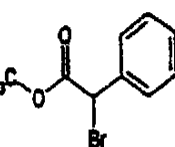
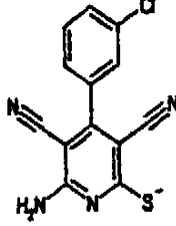
A38				371	372	63,8
A39				381	382	50,3
A41				445	446	71,9
A43				312	313	60,8
A44				325	326	78,4

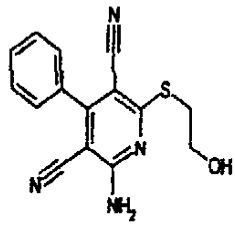
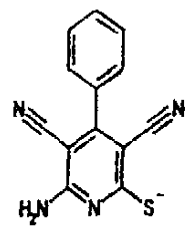
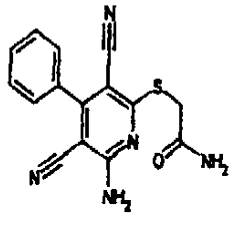
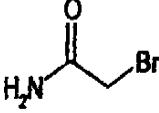
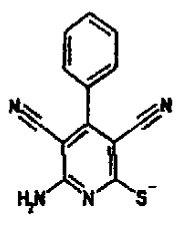
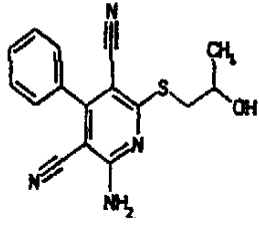
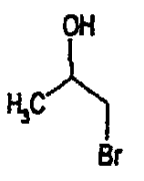
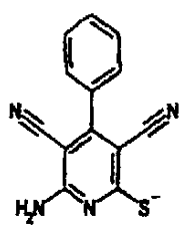
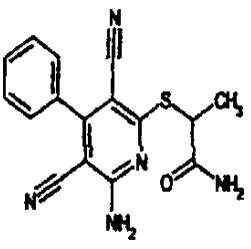
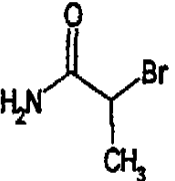
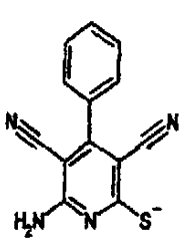
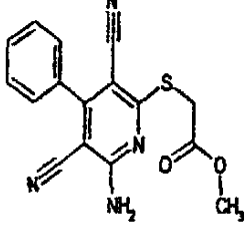
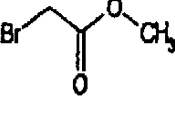
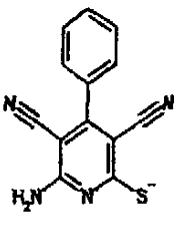
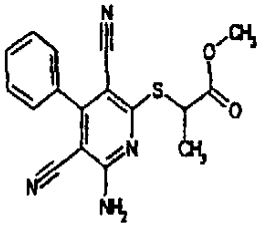
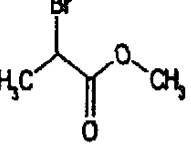
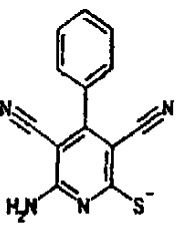
A46				326	327	17,8
A47				339	340	89,6
A48				340	341	77,6
A49				354	355	56,2
A52				394	395	20,5
A54				415	416	18,3

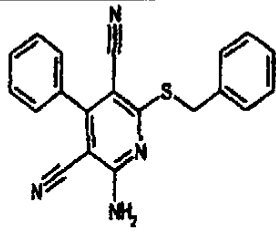
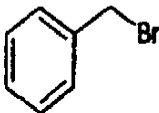
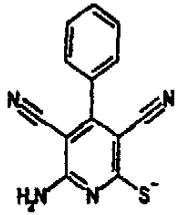
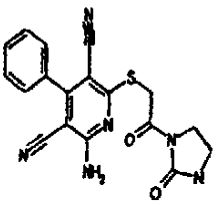
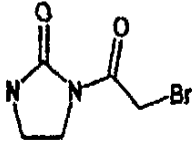
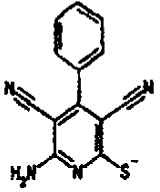
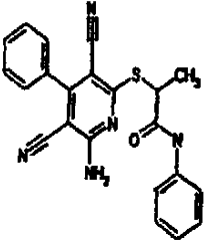
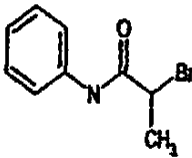
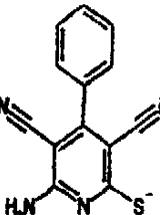
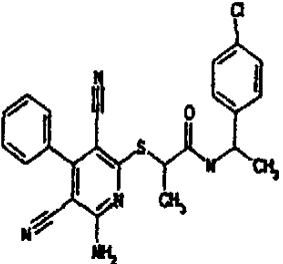
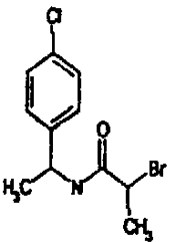
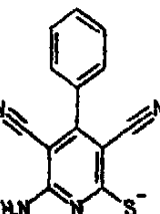
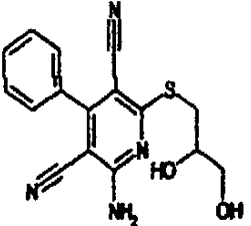
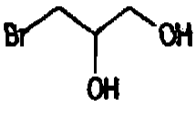
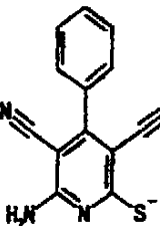
A60				342	343	73,6
A63				416	417	52,1
A65				314	315	62,7
A66				327	328	58,0
A68				328	329	53,9
A69				341	342	57,7

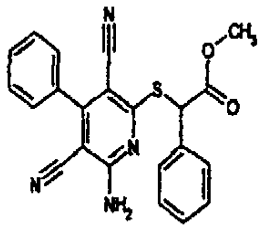
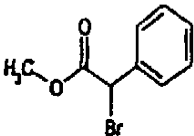
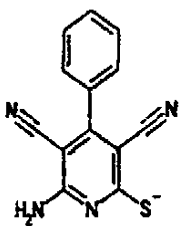
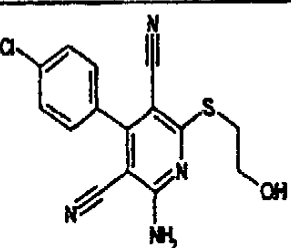
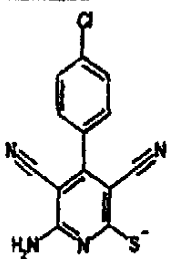
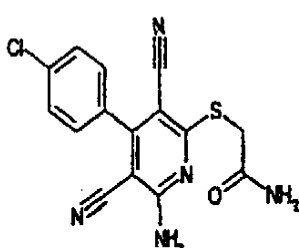
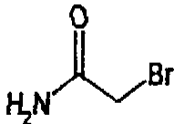
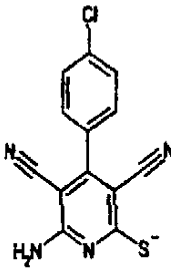
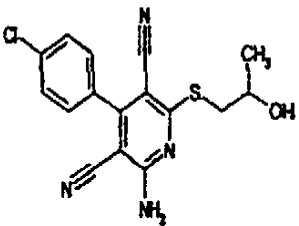
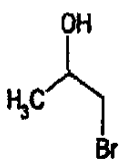
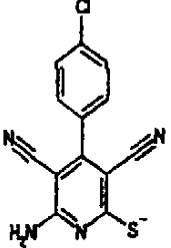
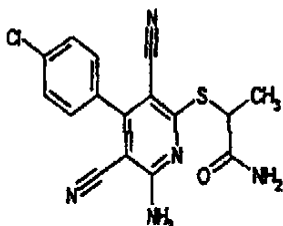
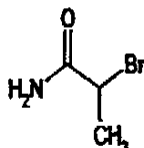
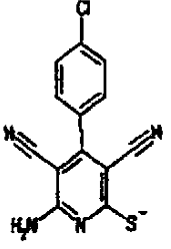
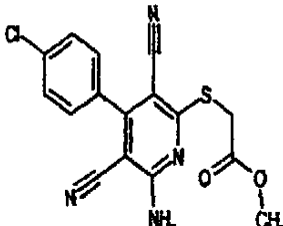
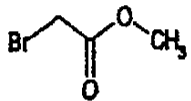
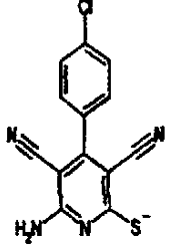
A70				342	343	35,6
A71				356	357	49,7
A72				360	361	43,3
A75				417	418	31,1
A80				344	345	45,6

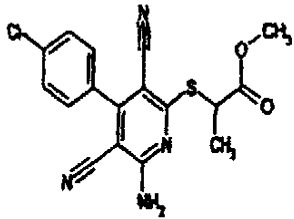
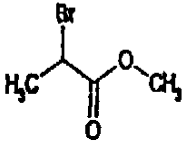
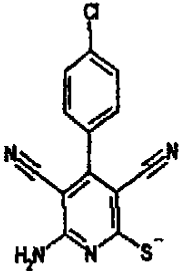
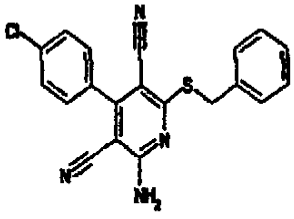
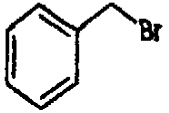
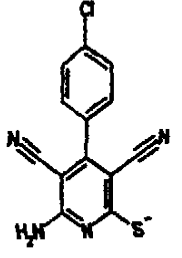
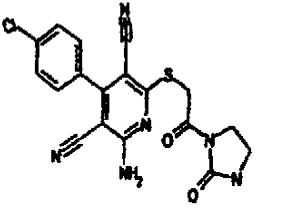
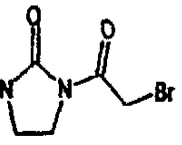
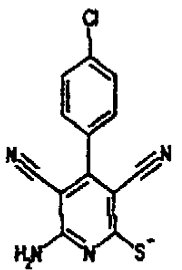
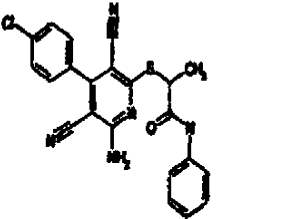
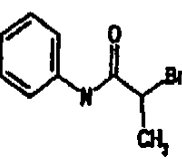
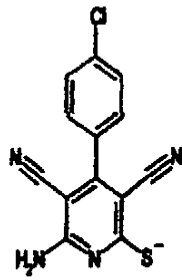
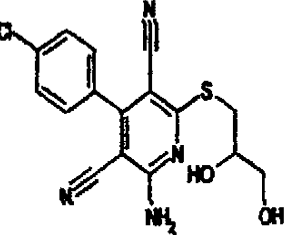
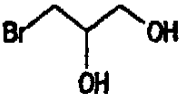
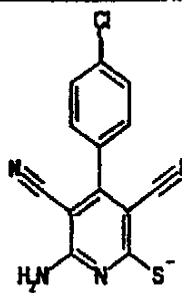
A83				418	419	63,3
A85				331	332	71,3
A86				344	345	66,9
A87				345	346	76,3
A88				358	359	83,8
A89				359	360	89,7

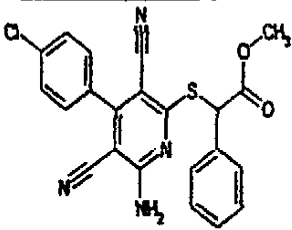
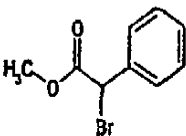
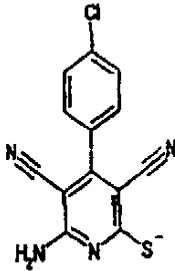
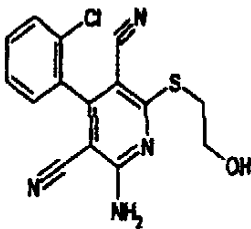
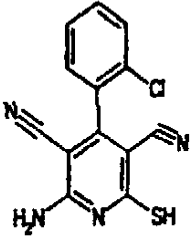
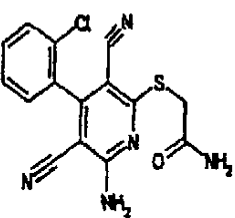
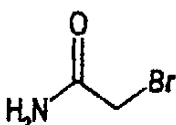
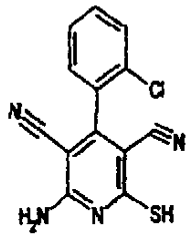
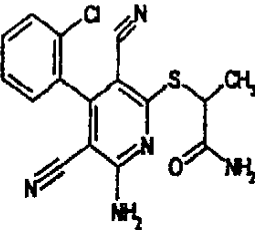
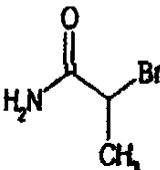
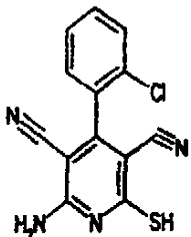
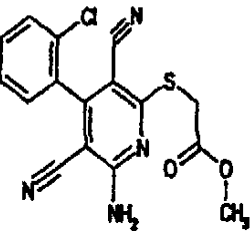
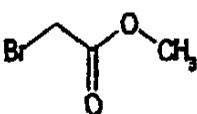
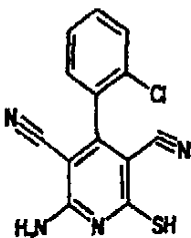
A90				373	374	70,5
A93				413	414	12,1
A95				434	435	67,3
A99				361	362	103,1
A102				435	436	51,7

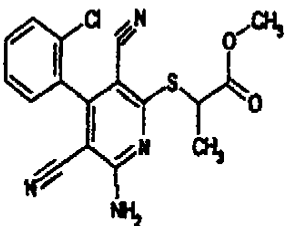
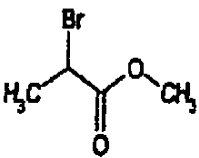
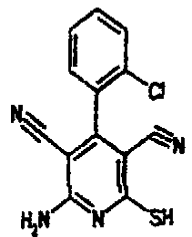
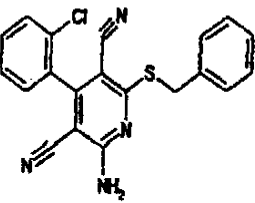
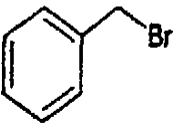
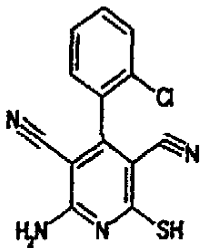
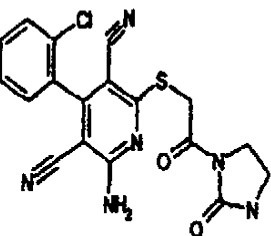
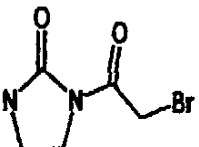
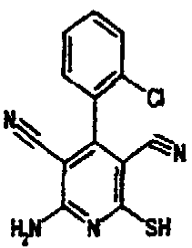
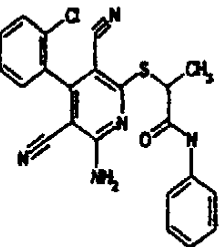
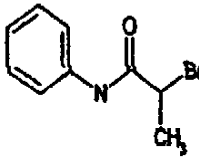
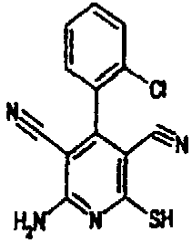
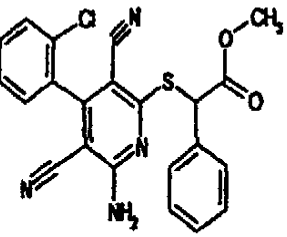
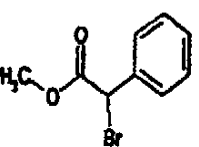
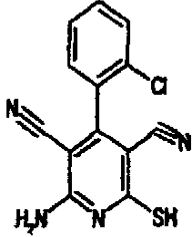
A104				296	297	82,0
A105				309	310	75,6
A106				310	311	72,5
A107				323	324	84,4
A108				324	325	67,8
A109				338	339	71,8

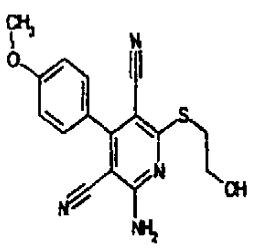
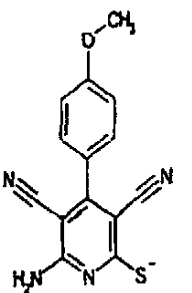
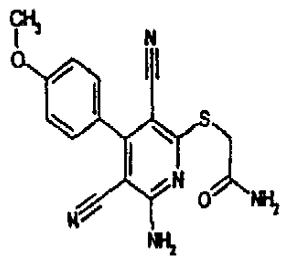
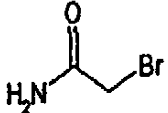
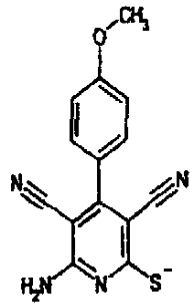
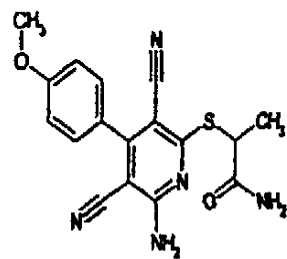
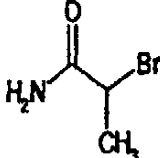
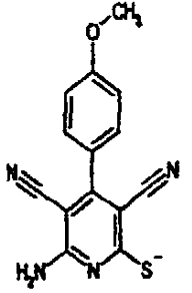
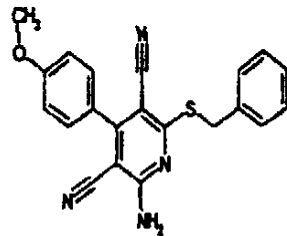
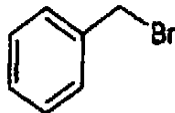
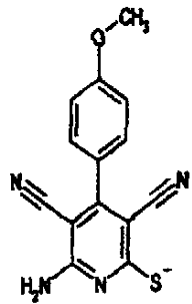
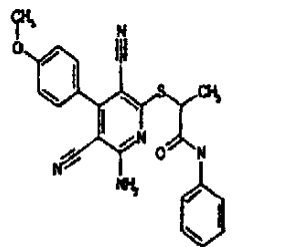
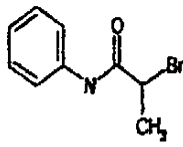
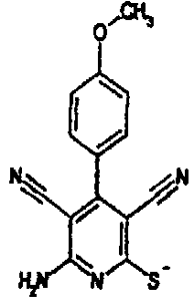
A110				342	343	44,7
A113				378	379	46,8
A115				399	400	17,5
A119				462	463	77,1
A121				326	327	89,8

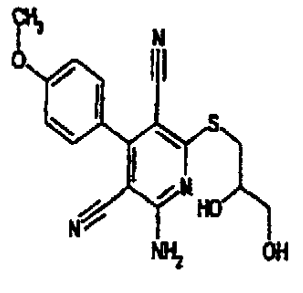
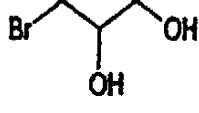
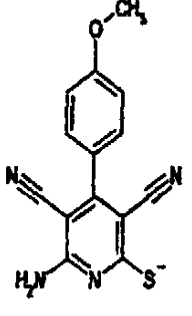
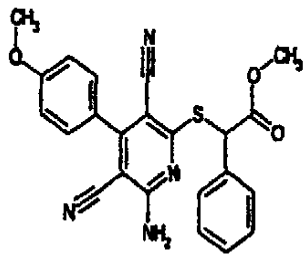
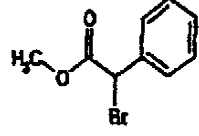
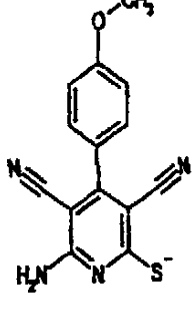
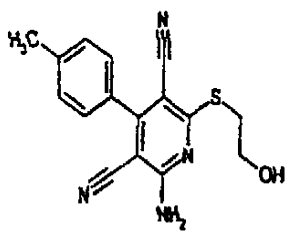
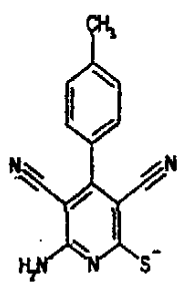
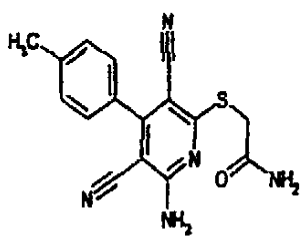
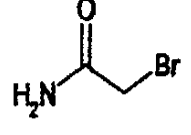
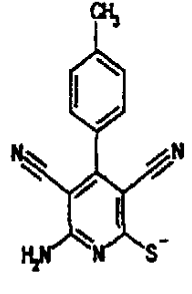
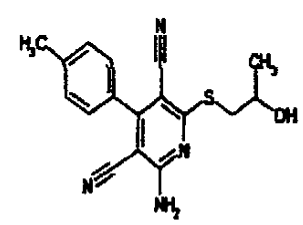
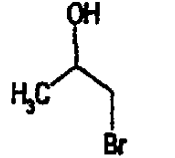
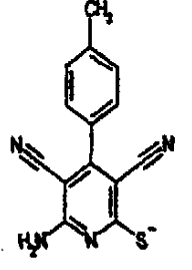
A124				400	401	66,9
A126				331	332	72,6
A127				344	345	68,1
A128				345	346	70,2
A129				358	359	72,4
A130				359	360	44,3

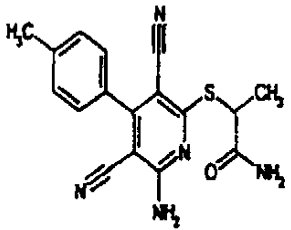
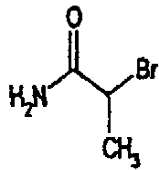
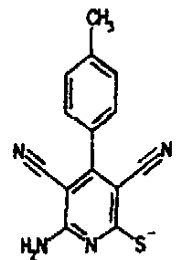
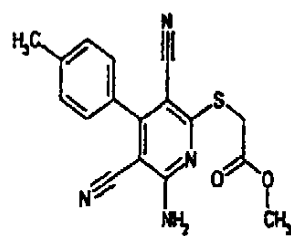
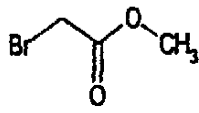
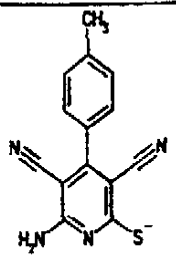
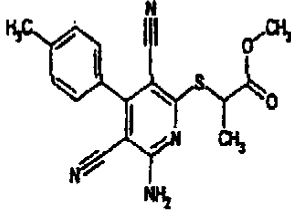
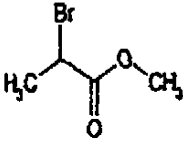
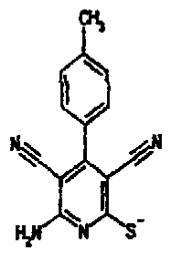
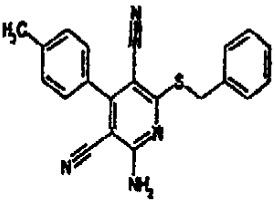
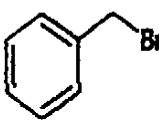
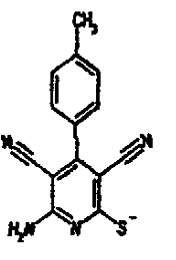
A131				373	374	57,7
A132				377	378	17,2
A135				413	414	17,2
A137				434	435	10,1
A143				361	362	56,0

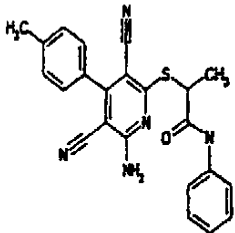
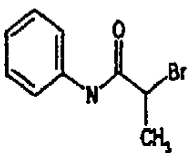
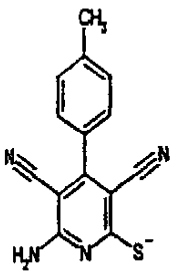
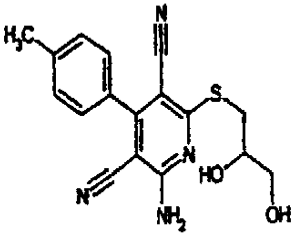
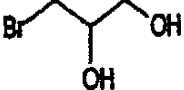
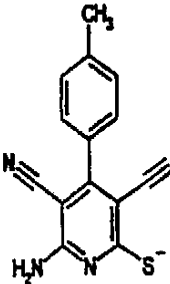
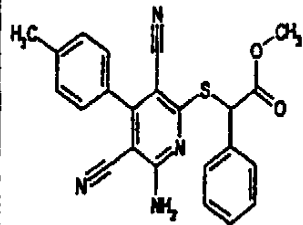
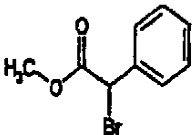
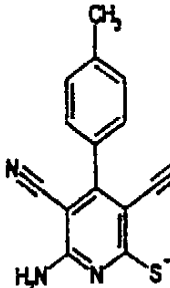
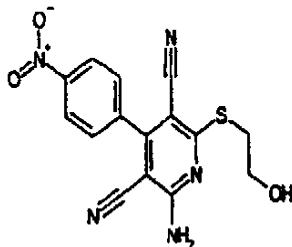
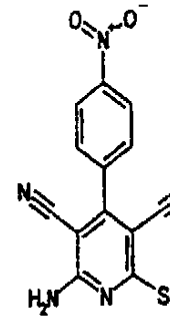
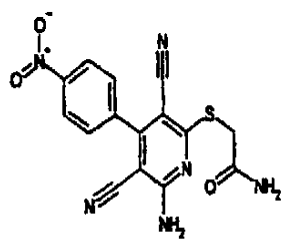
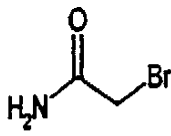
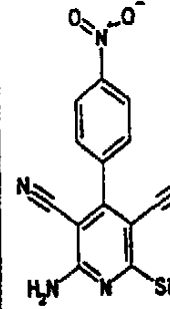
A144				435	436	3,7
A146				331	332	64,1
A147				344	345	70,7
A148				358	359	72,7
A149				359	360	58,8

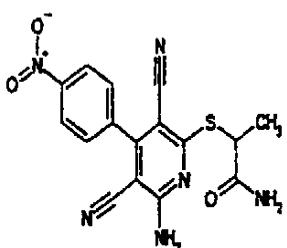
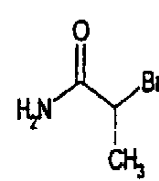
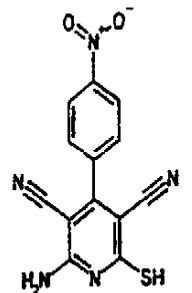
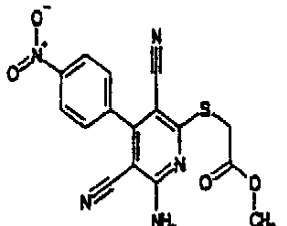
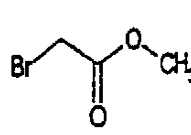
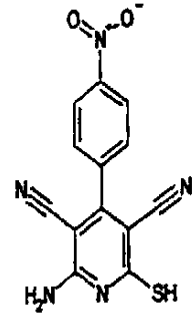
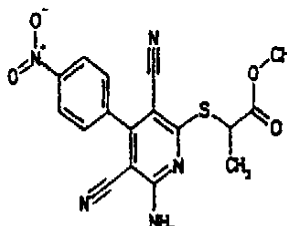
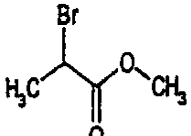
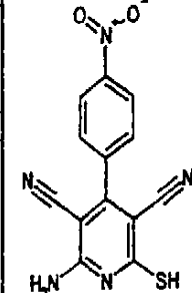
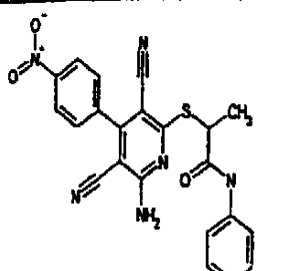
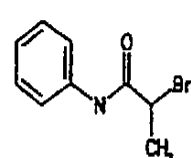
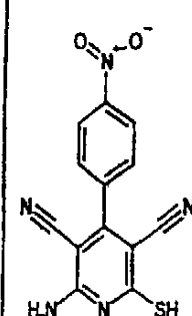
A150				373	374	56,3
A151				377	378	55,5
A154				413	414	55,7
A156				434	435	74,9
A165				435	436	71,3

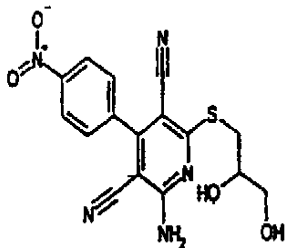
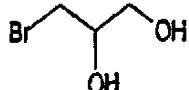
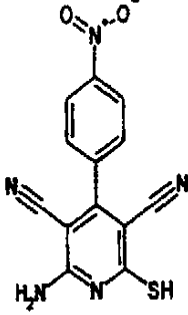
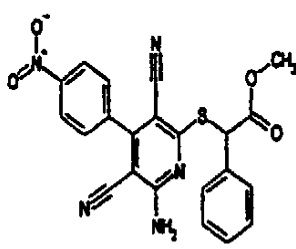
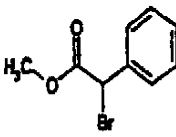
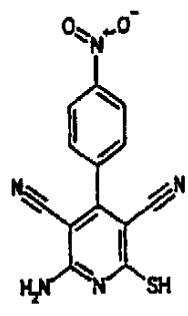
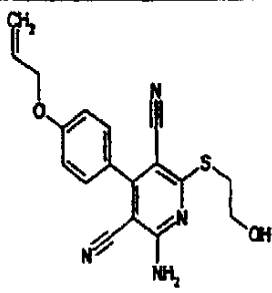
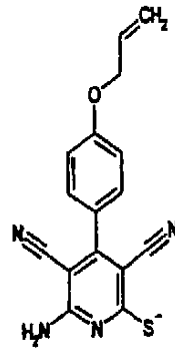
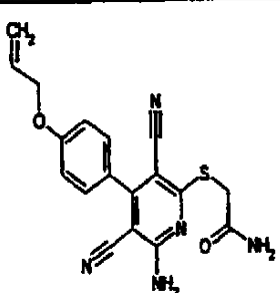
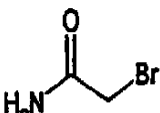
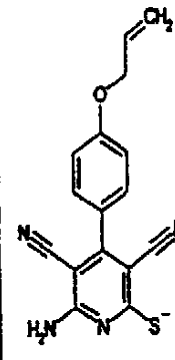
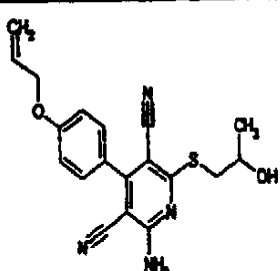
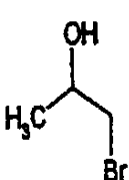
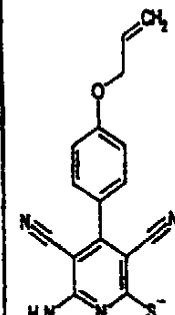
A167				326	327	50,9
A168				339	340	76,3
A169				353	354	50,4
A170				372	373	30,6
A172				430	431	63,8

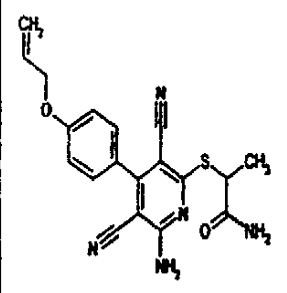
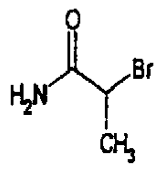
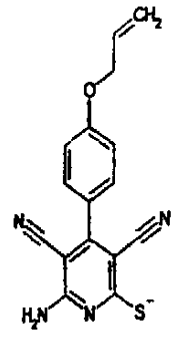
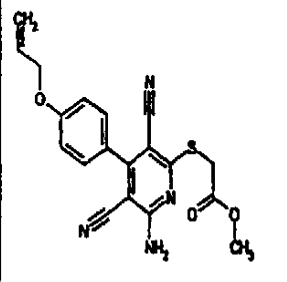
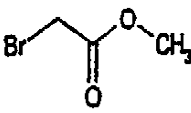
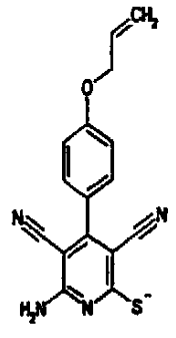
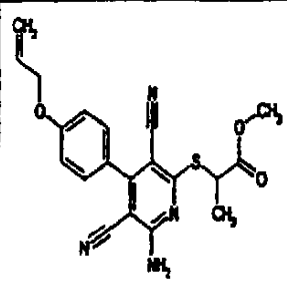
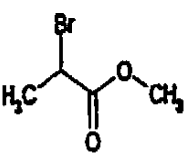
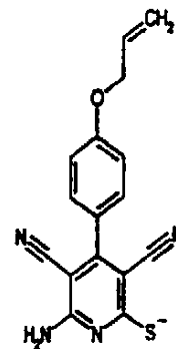
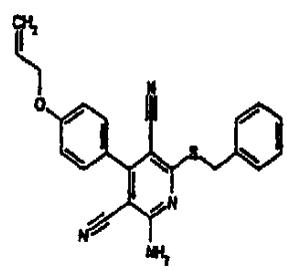
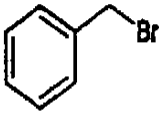
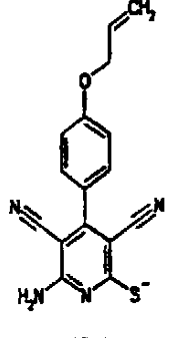
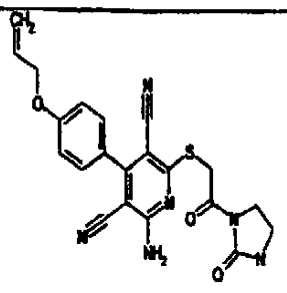
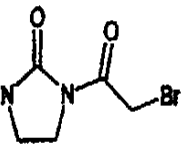
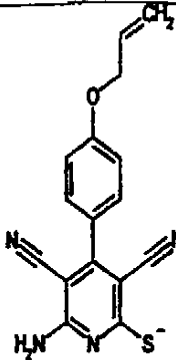
A178				356	357	17,1
A181				430	431	66,2
A183				310	311	28,4
A184				323	324	39,3
A185				324	325	41,9

A186				337	338	40,9
A187				338	339	11,5
A188				352	353	29,2
A189				356	357	51,9

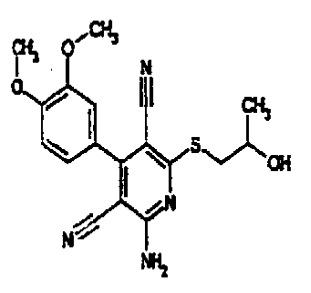
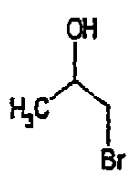
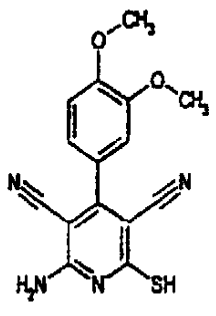
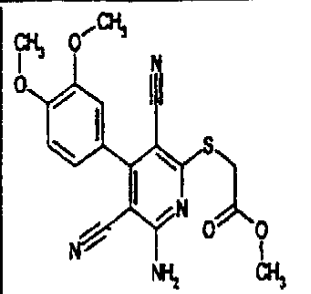
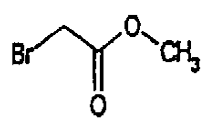
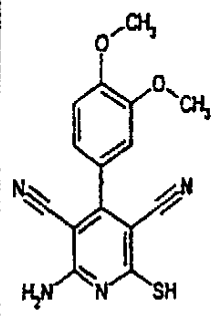
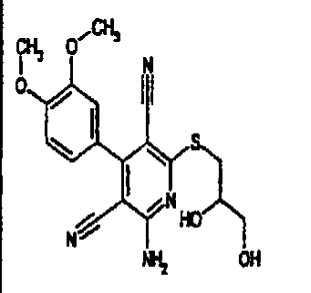
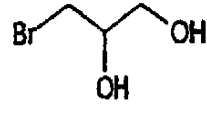
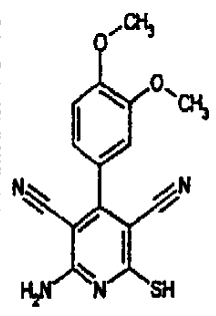
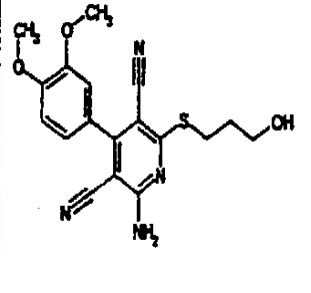
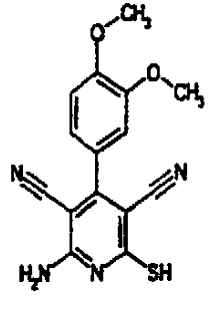
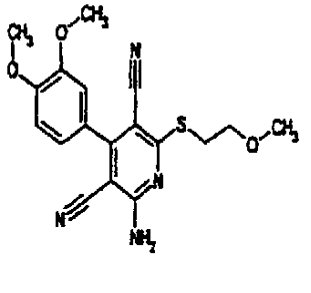
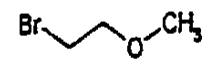
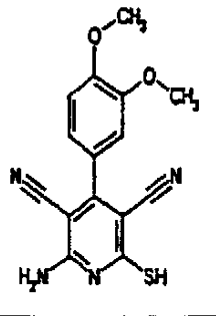
A191				414	415	51,8
A198				340	341	37,9
A201				414	415	20,7
A203				341	342	55,4
A204				354	355	38,4

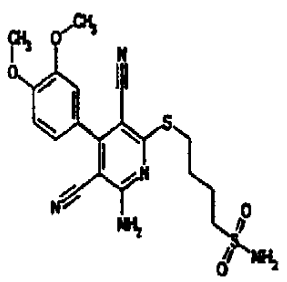
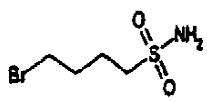
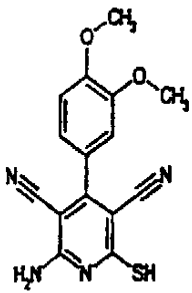
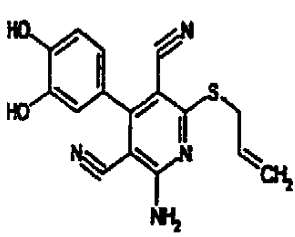
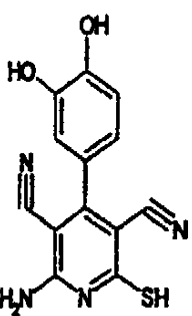
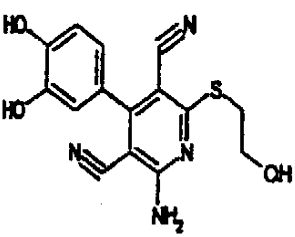
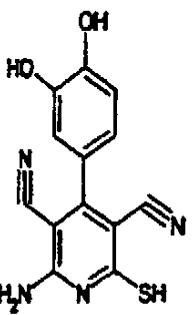
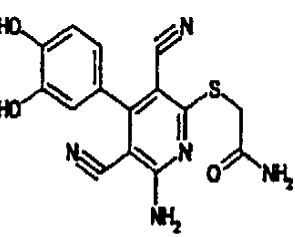
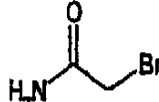
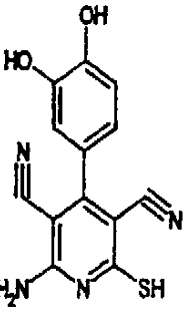
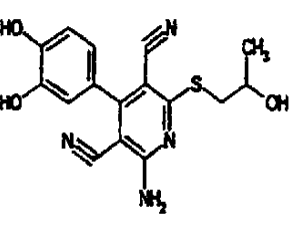
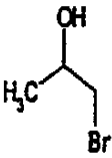
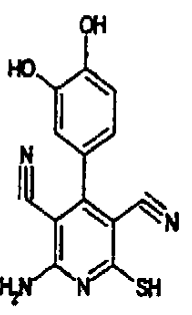
A205				368	369	70,6
A206				369	370	49,5
A207				383	384	65,5
A211				444	445	70,2

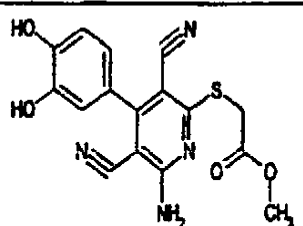
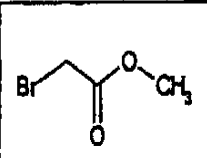
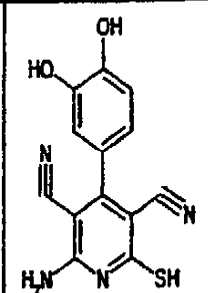
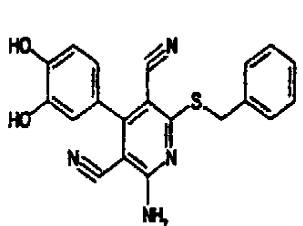
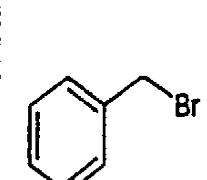
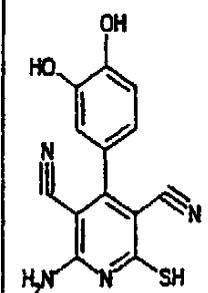
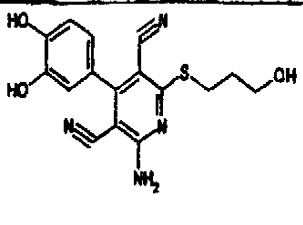
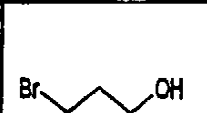
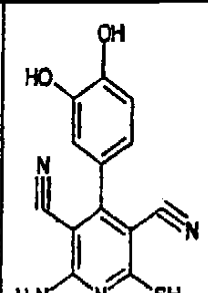
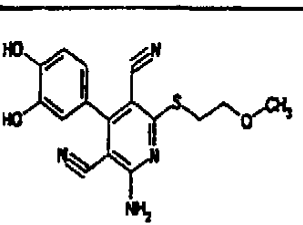
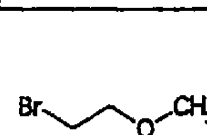
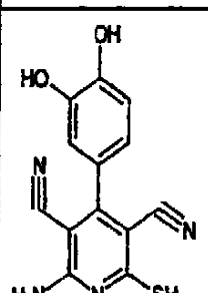
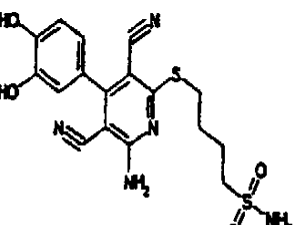
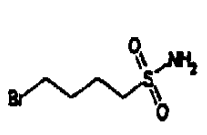
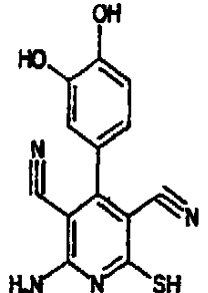
A217				371	372	62,5
A220				445	446	32,6
A221				352	353	61,3
A222				365	366	80,2
A223				366	367	73,1

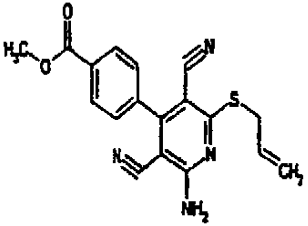
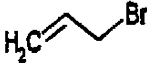
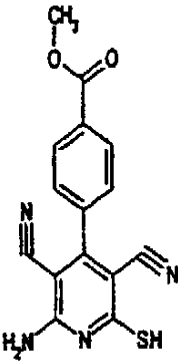
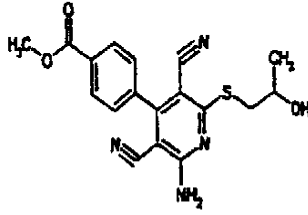
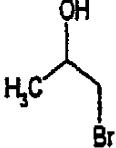
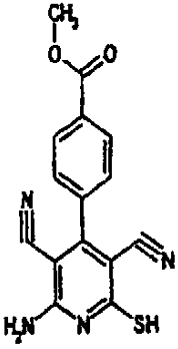
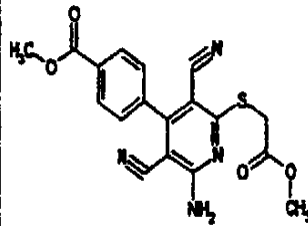
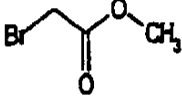
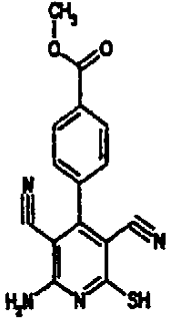
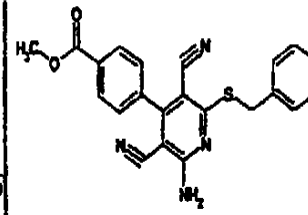
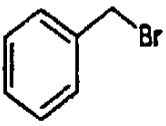
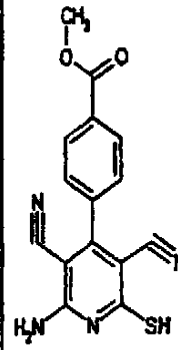
A224				379	380	81,7
A225				380	381	71,0
A226				394	395	65,9
A227				398	399	76,3
A230				434	435	22,1

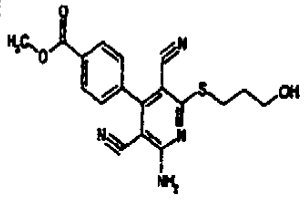
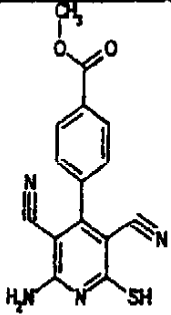
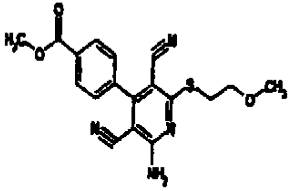
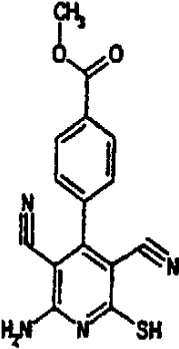
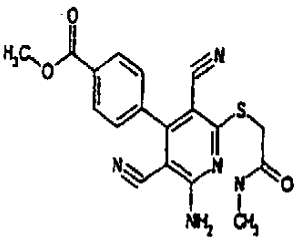
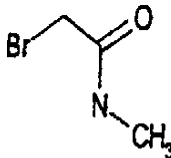
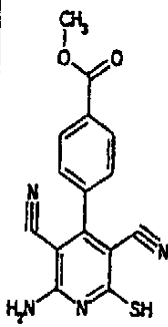
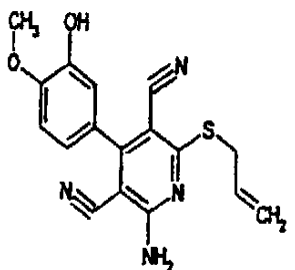
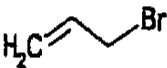
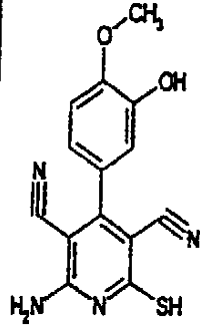
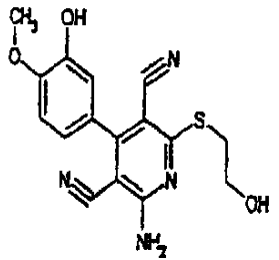
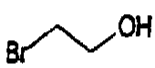
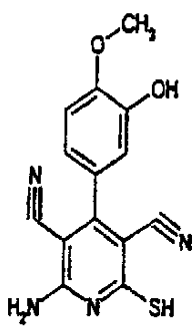
A232				456	457	15,6
A239				382	383	83,7
A242				457	458	50,2
A244				352	353	54,5
A245				369	370	85,5

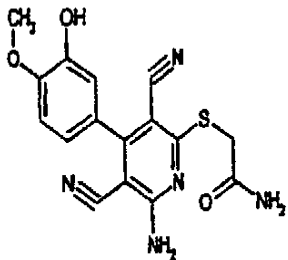
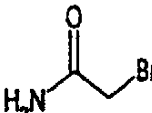
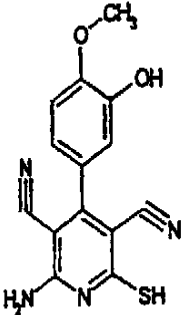
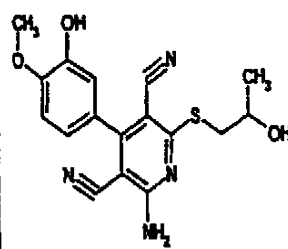
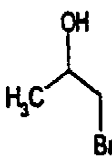
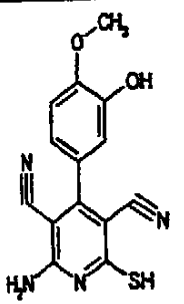
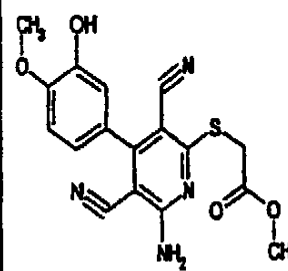
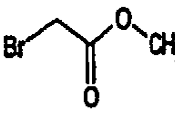
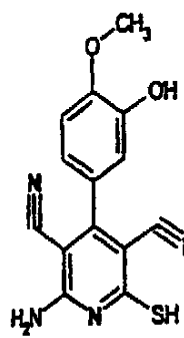
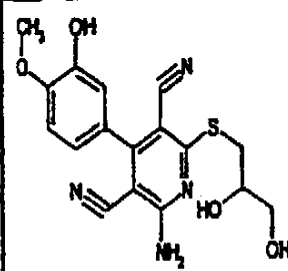
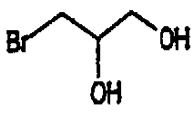
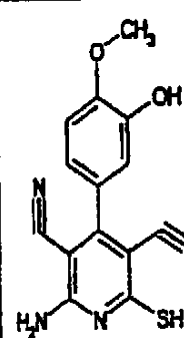
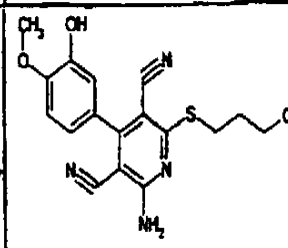
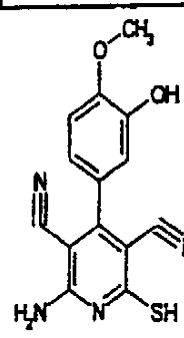
A246				370	371	60,7
A247				384	385	59,1
A248				386	387	79,7
A249				370	371	51,6
A250				370	371	49,4

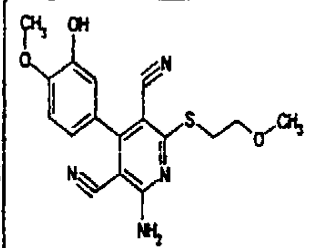
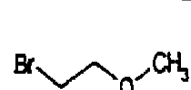
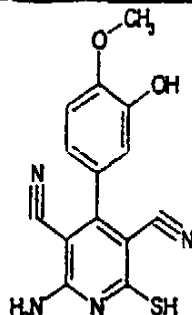
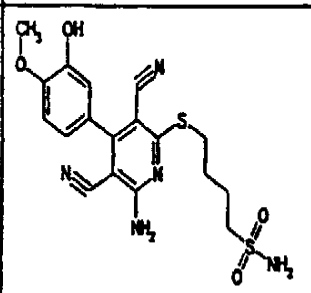
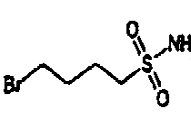
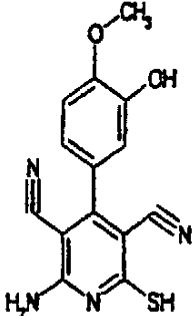
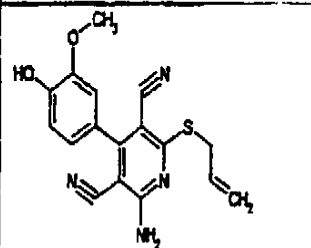
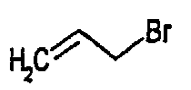
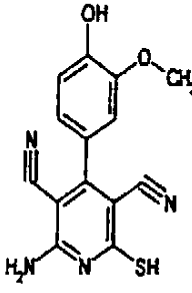
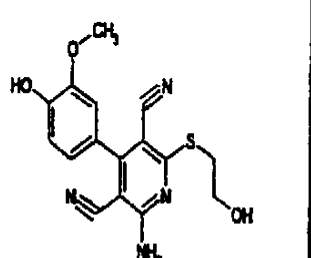
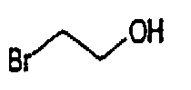
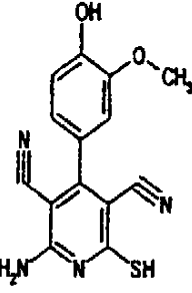
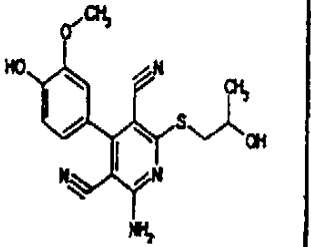
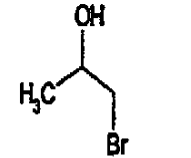
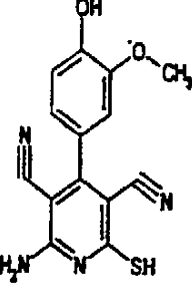
A251				448	449	70,4
A253				324	325	66,9
A254				328	329	90,1
A255				341	342	114,5
A256				342	343	70,7

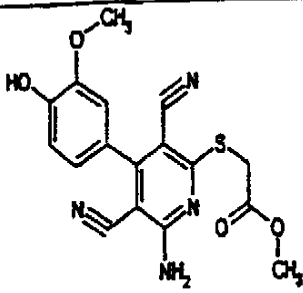
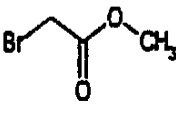
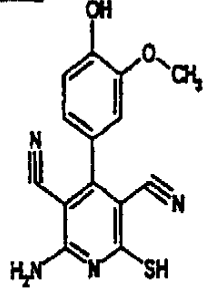
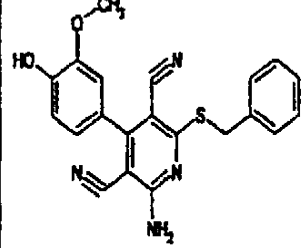
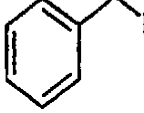
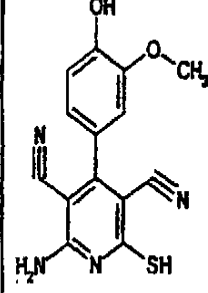
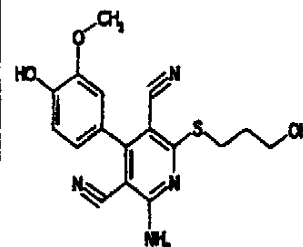
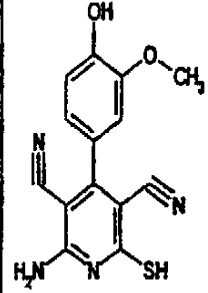
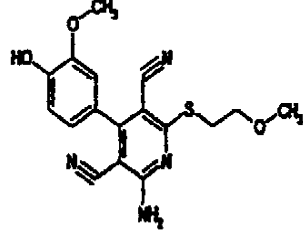
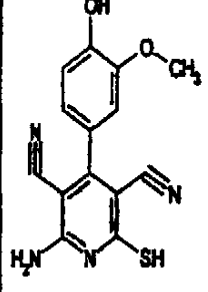
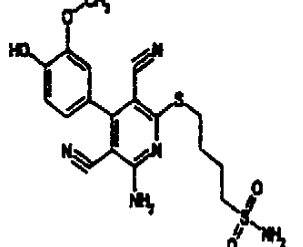
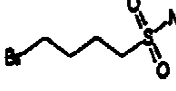
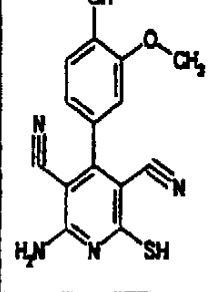
A257				356	357	77,7
A258				374	375	87,1
A259				342	343	85,3
A260				342	343	73,3
A261				419	420	91,3

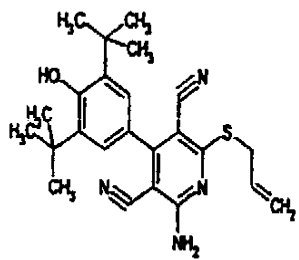
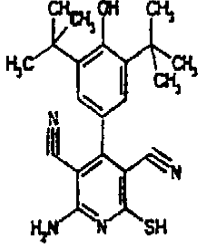
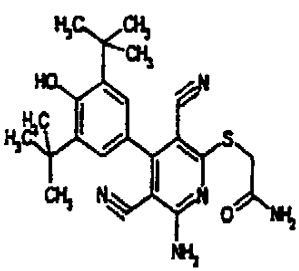
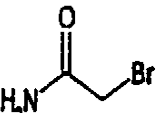
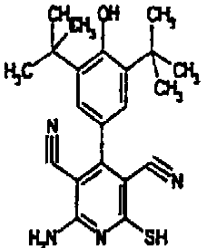
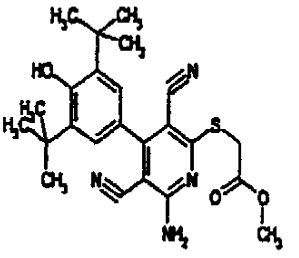
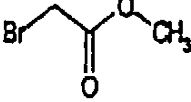
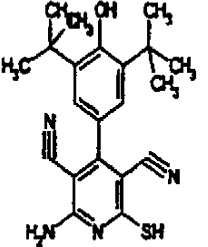
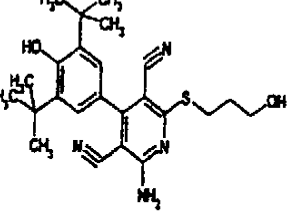
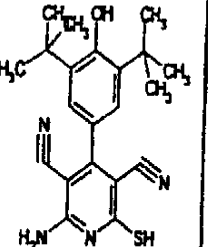
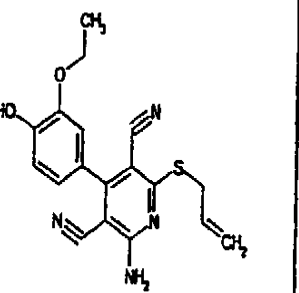
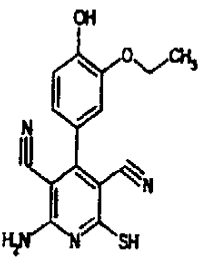
A263				350	351	50,5
A264				368	369	49,1
A265				382	383	58,6
A266				400	401	53,4

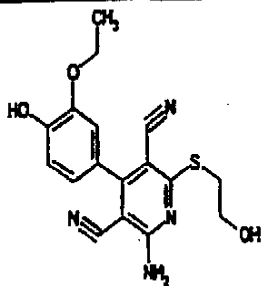
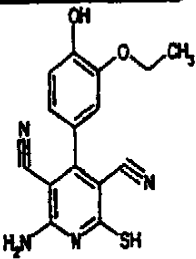
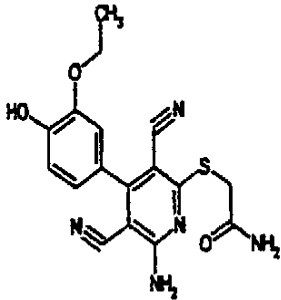
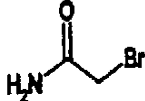
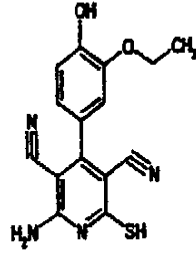
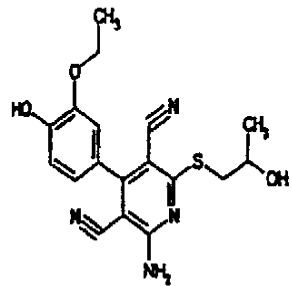
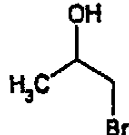
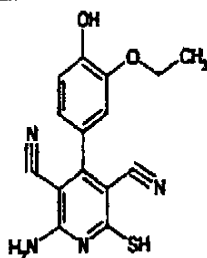
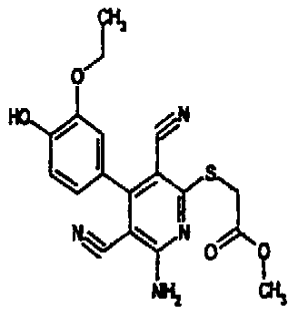
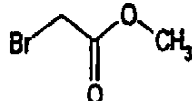
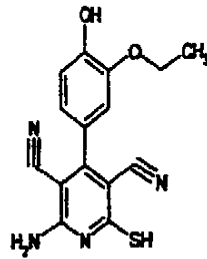
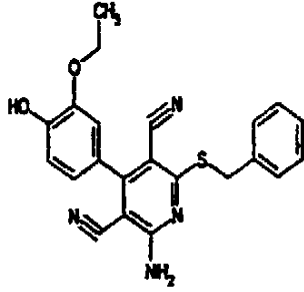
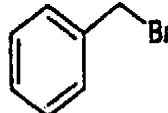
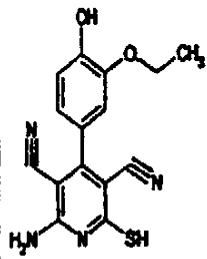
A267				368	369	48,9
A268				368	369	31,8
A269				381	382	30,2
A271				338	339	71,2
A272				342	343	50,8

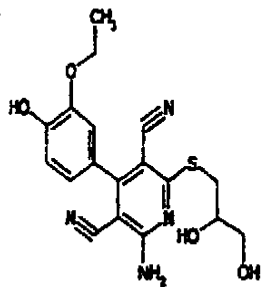
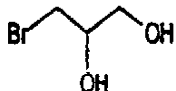
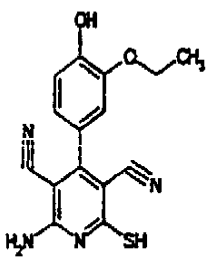
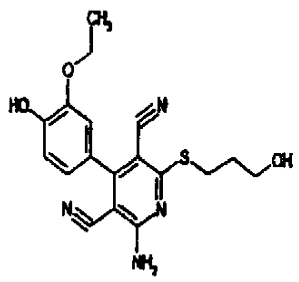
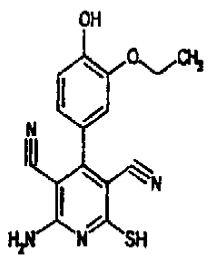
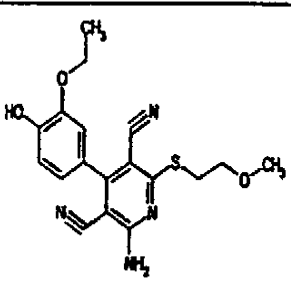
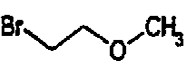
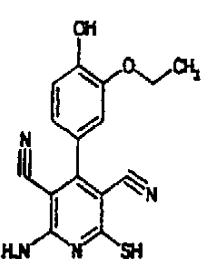
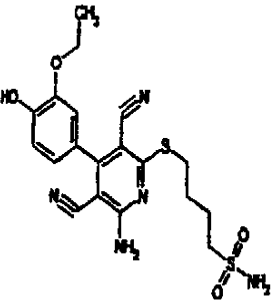
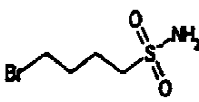
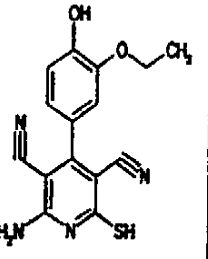
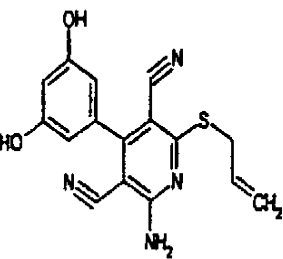
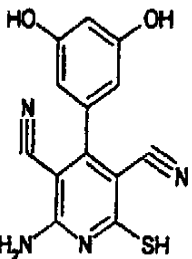
A273				355	356	96,0
A274				356	357	69,0
A275				370	371	80,5
A276				372	373	85,4
A277				356	357	69,3

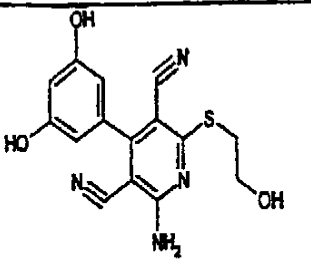
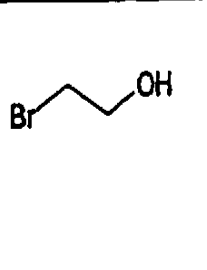
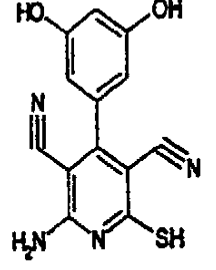
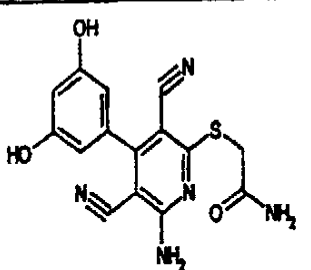
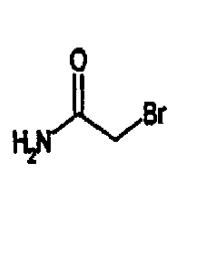
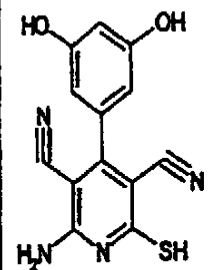
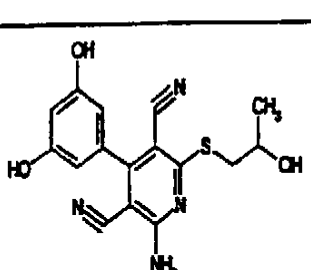
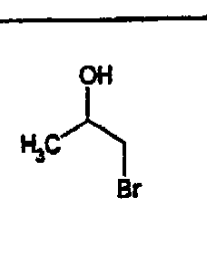
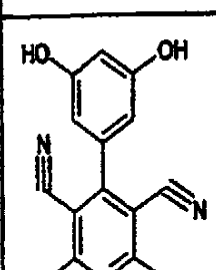
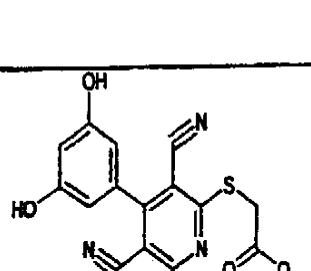
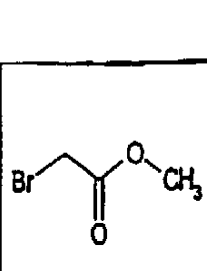
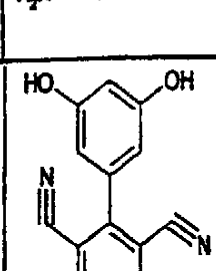
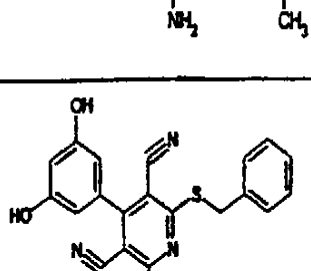
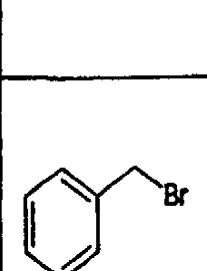
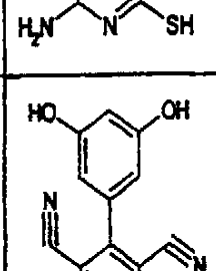
A278				356	357	58,9
A279				434	435	84,4
A281				338	339	60,6
A282				342	343	59,3
A283				356	357	62,0

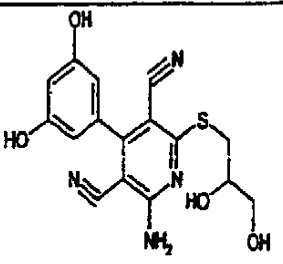
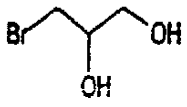
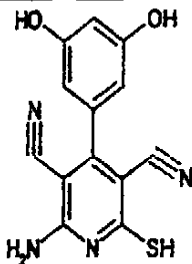
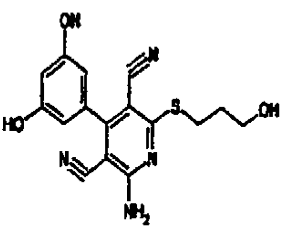
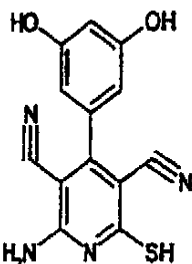
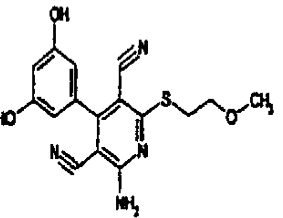
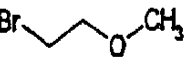
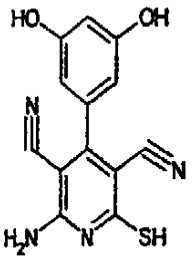
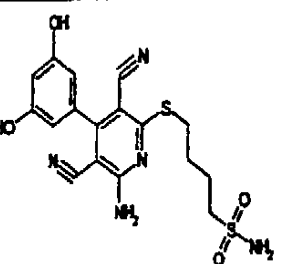
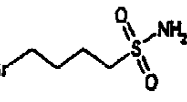
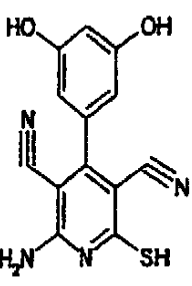
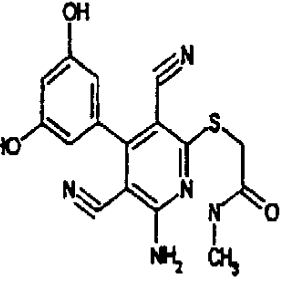
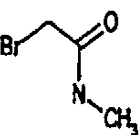
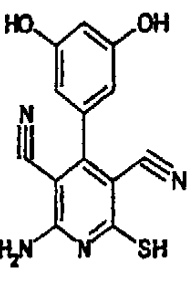
A284				370	371	55,3
A285				388	389	59,0
A286				356	357	43,2
A287				356	357	46,6
A288				434	435	62,5

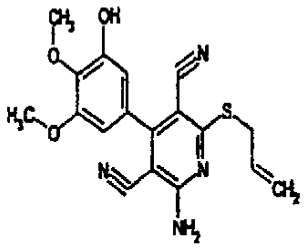
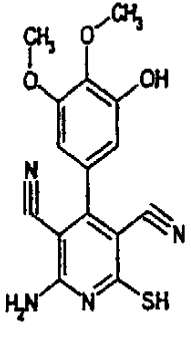
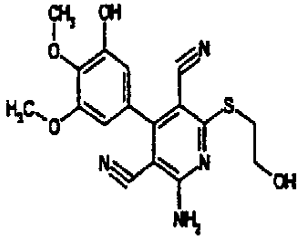
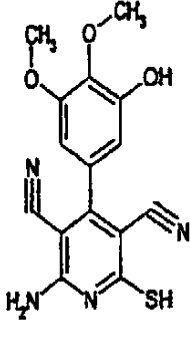
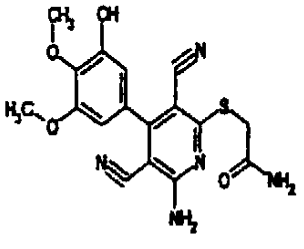
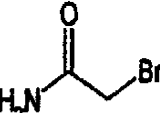
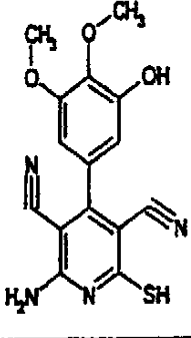
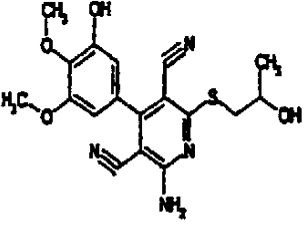
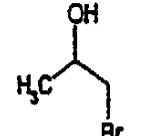
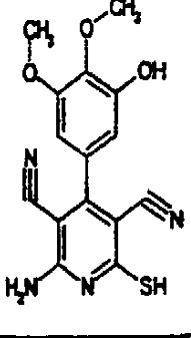
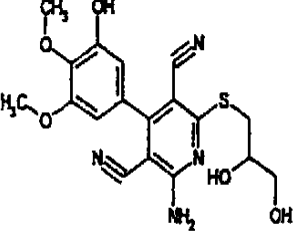
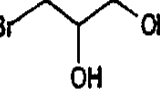
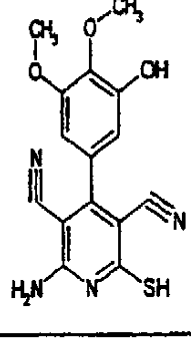
A290				421	422	100,6
A291				438	439	75,4
A292				453	454	58,8
A293				439	440	50,2
A294				352	353	68,7

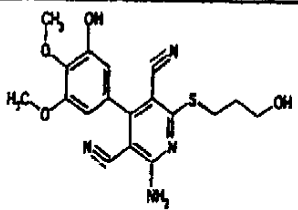
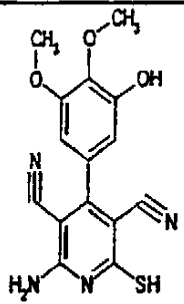
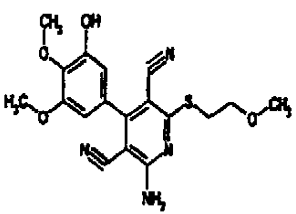
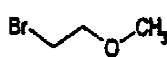
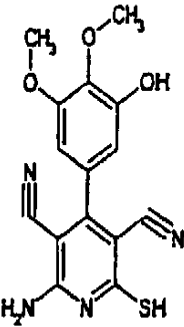
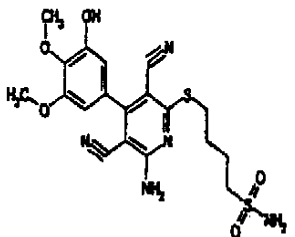
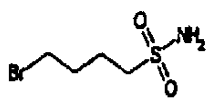
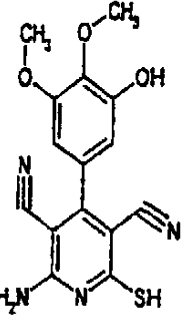
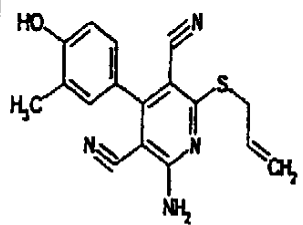
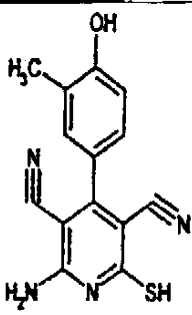
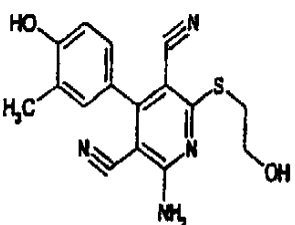
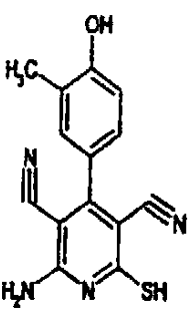
A295				356	357	73,5
A296				369	370	92,9
A297				370	371	78,6
A298				384	385	71,0
A299				402	403	84,2

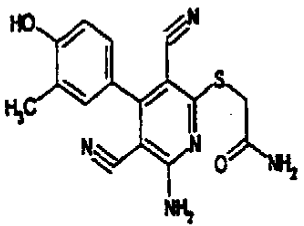
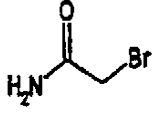
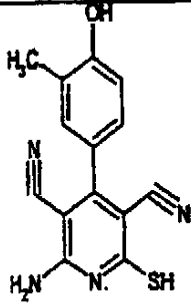
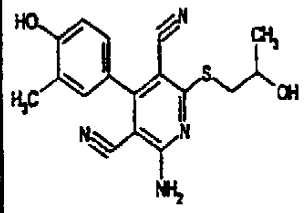
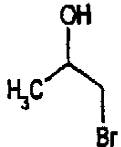
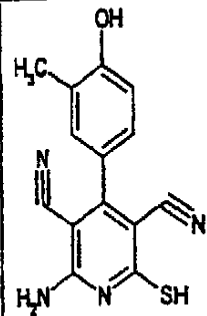
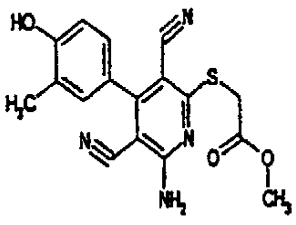
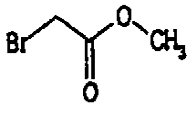
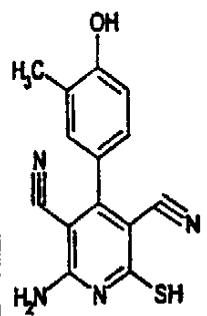
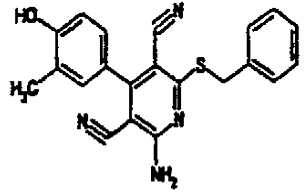
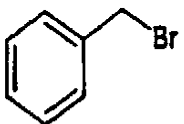
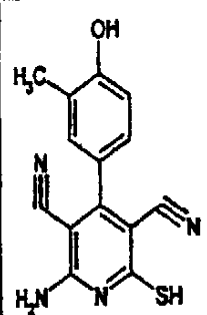
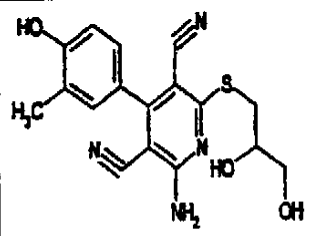
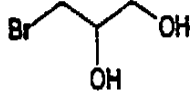
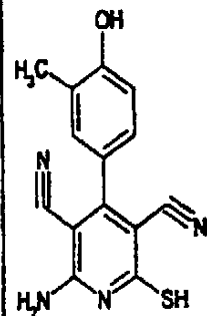
A300				386	387	100,9
A301				370	371	100,4
A302				370	371	82,3
A303				448	449	82,0
A305				324	325	26,8

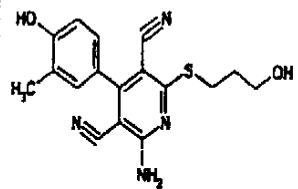
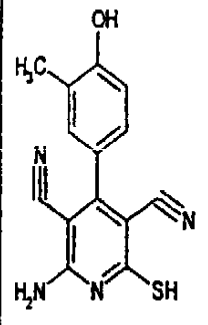
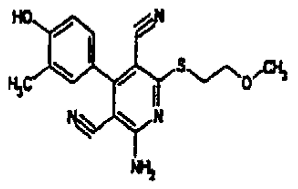
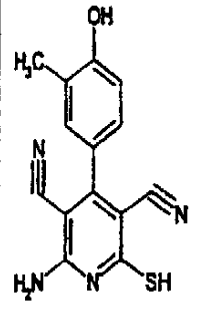
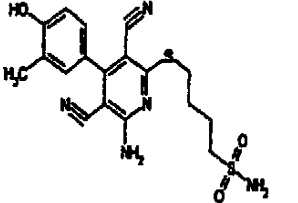
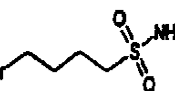
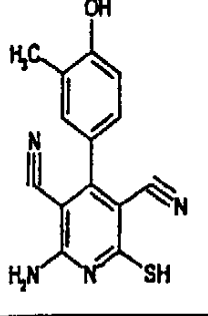
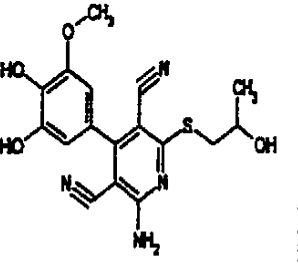
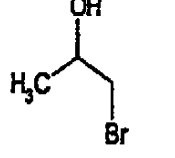
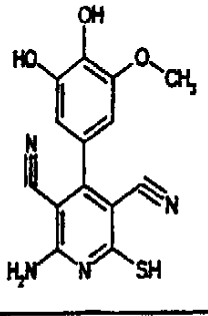
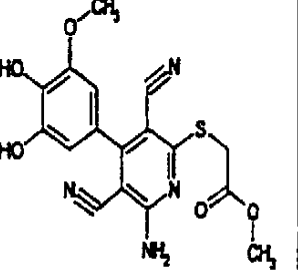
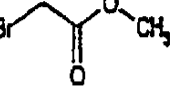
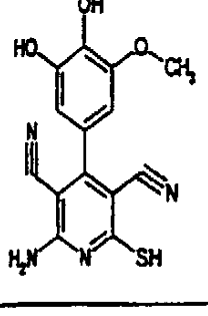
A306				328	329	33,8
A307				341	342	43,1
A308				342	343	34,2
A309				356	357	30,9
A310				374	375	34,7

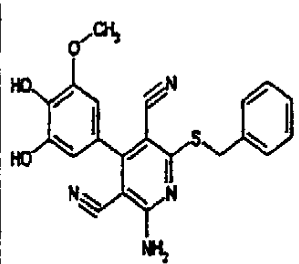
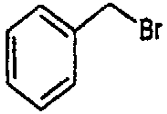
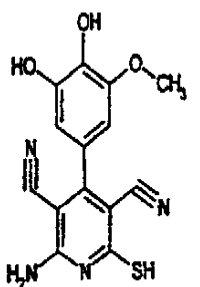
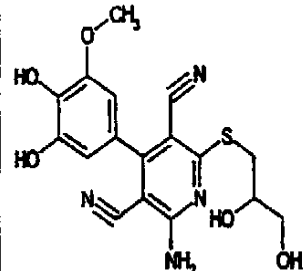
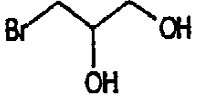
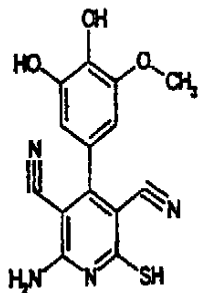
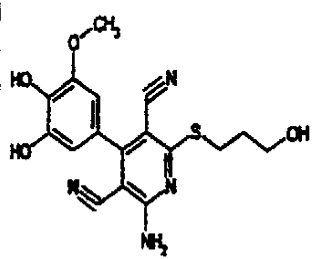
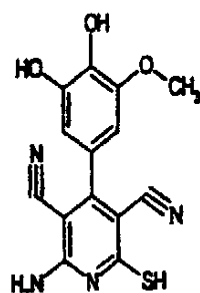
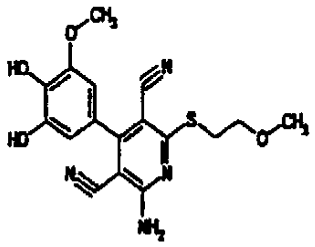
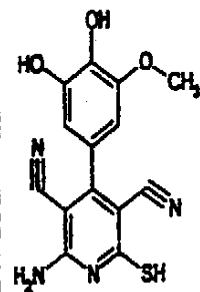
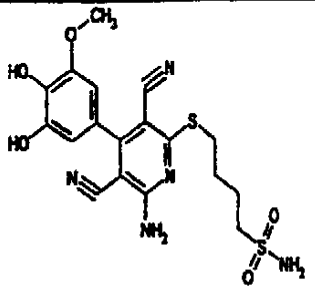
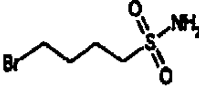
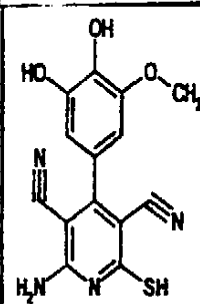
A311				358	359	41,0
A312				342	343	33,3
A313				342	343	25,1
A314				419	420	30,3
A315				355	356	36,3

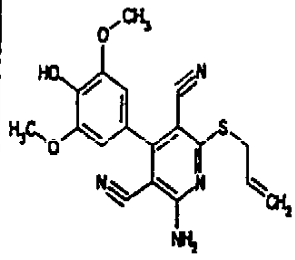
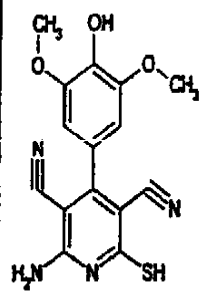
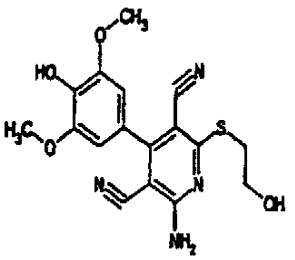
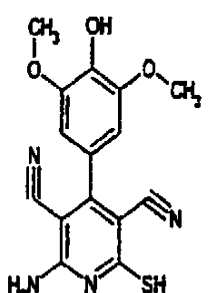
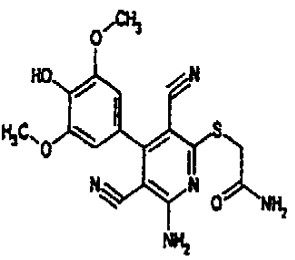
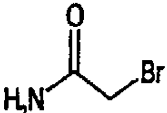
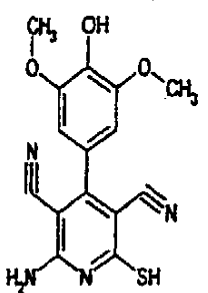
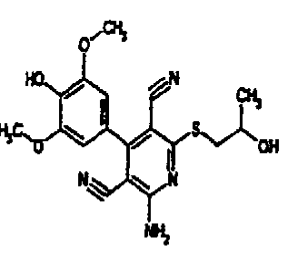
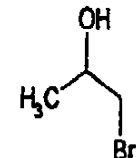
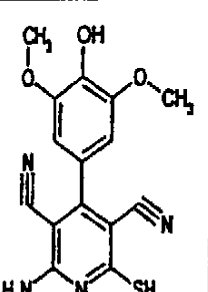
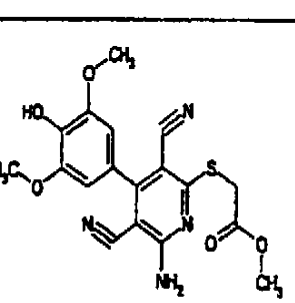
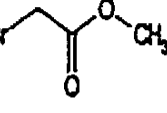
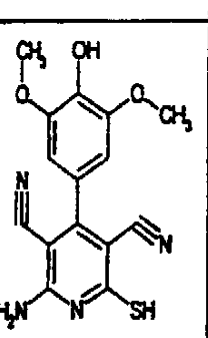
A317				368	369	68,9
A318				372	373	77,6
A319				385	386	107,4
A320				386	387	64,2
A321				402	403	88,7

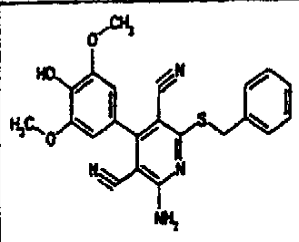
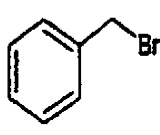
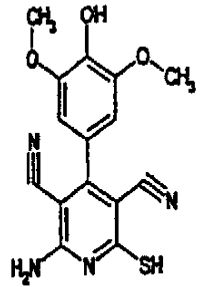
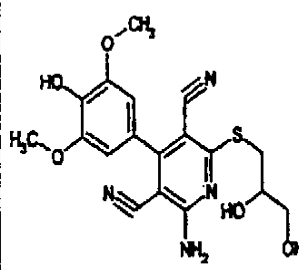
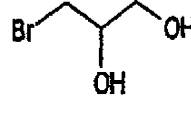
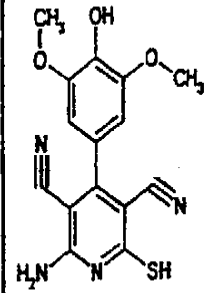
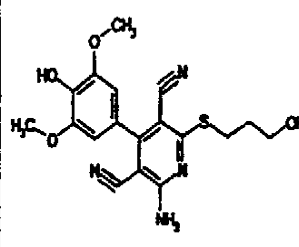
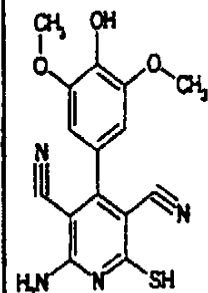
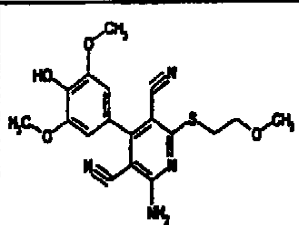
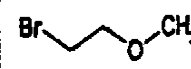
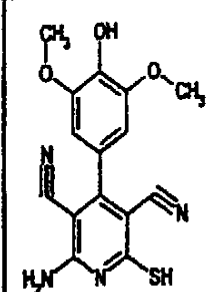
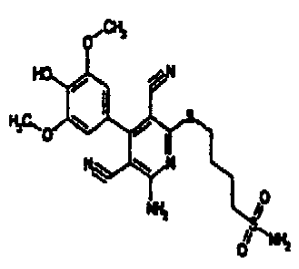
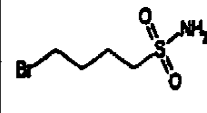
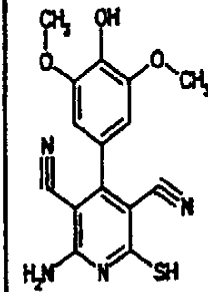
A322				386	387	73,8
A323				386	387	74,5
A324				464	465	83,3
A326				322	323	53,0
A327				326	327	19,3

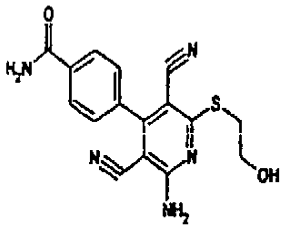
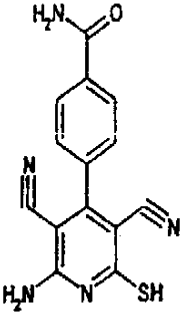
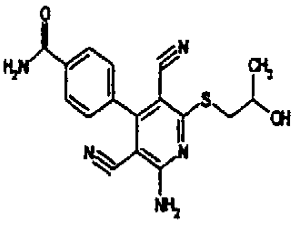
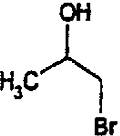
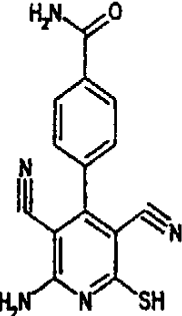
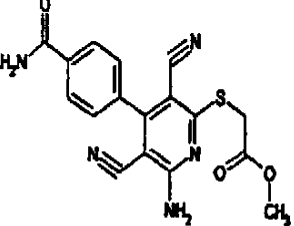
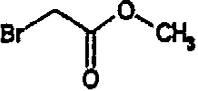
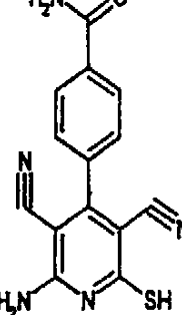
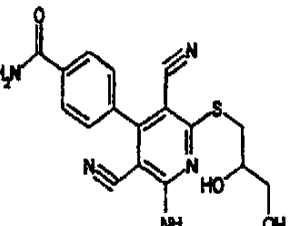
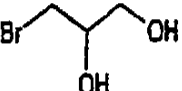
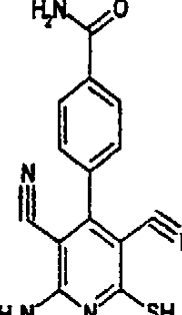
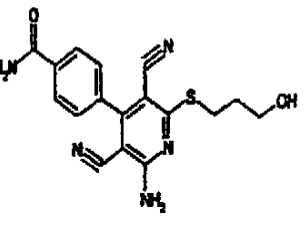
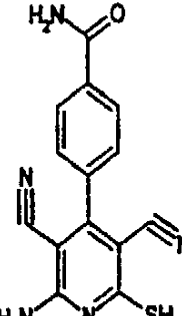
A328				339	340	88,1
A329				340	341	77,3
A330				354	355	68,3
A331				372	373	59,3
A332				356	357	75,2

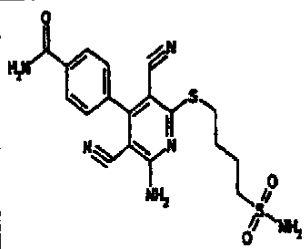
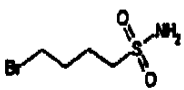
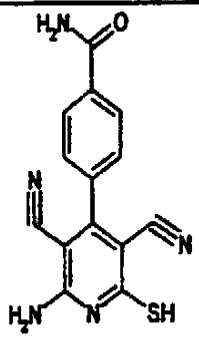
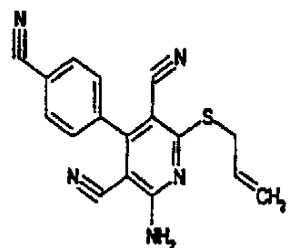
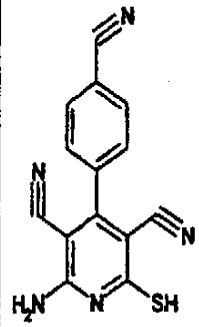
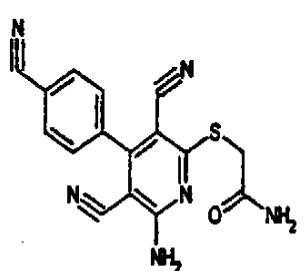
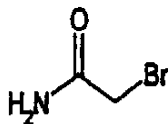
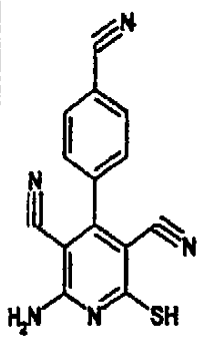
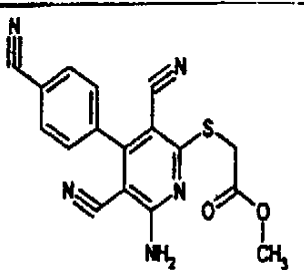
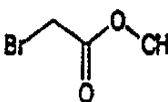
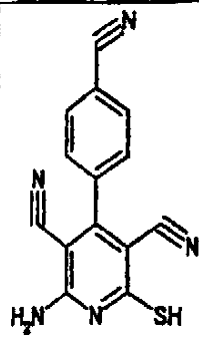
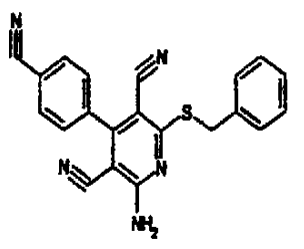
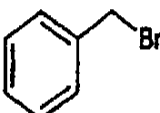
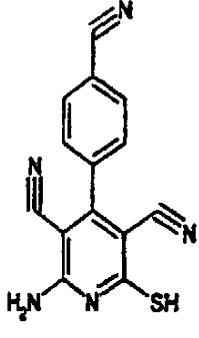
A333				340	341	47,0
A334				340	341	60,5
A335				418	419	80,5
A339				372	373	68,5
A340				386	387	81,0

A341				404	405	77,1
A342				388	389	64,1
A343				372	373	65,5
A344				372	373	67,9
A345				450	451	77,0

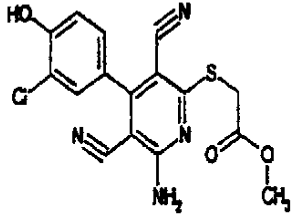
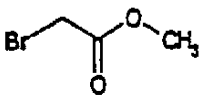
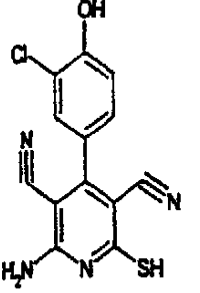
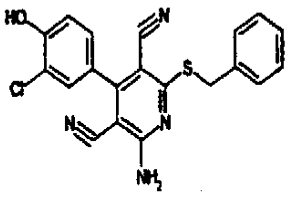
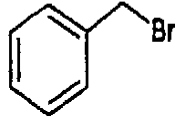
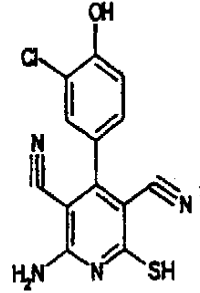
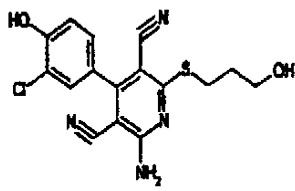
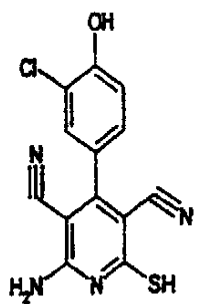
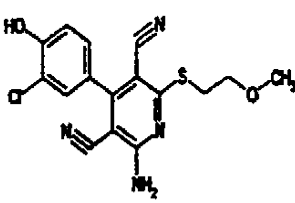
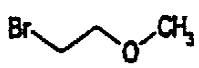
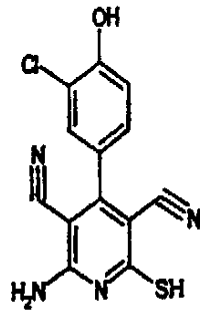
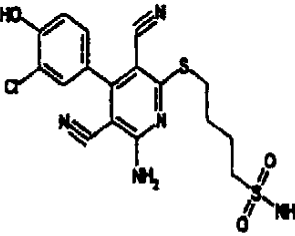
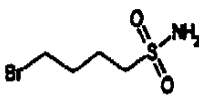
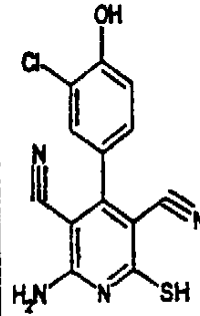
A347				368	369	69,5
A348				372	373	10,7
A349				385	386	46,2
A350				386	387	75,6
A351				400	401	31,7

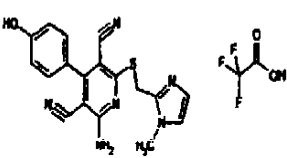
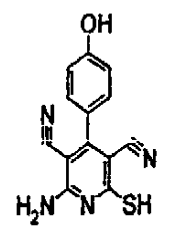
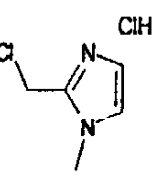
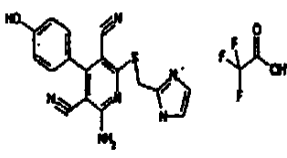
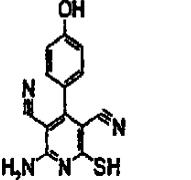
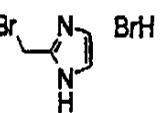
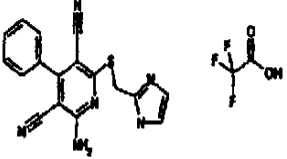
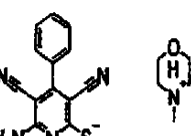
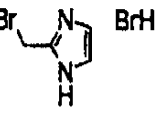
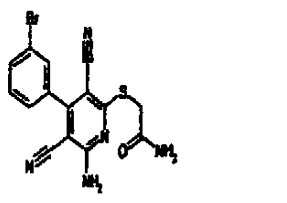
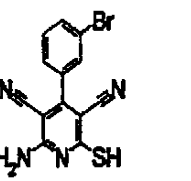
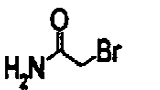
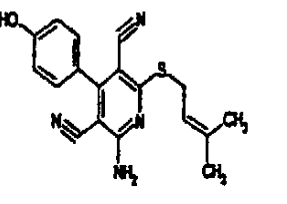
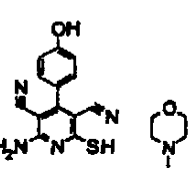
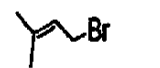
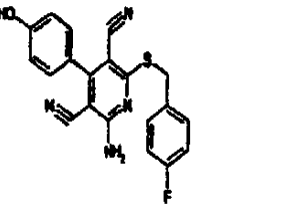
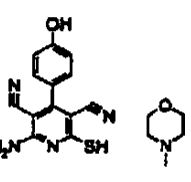
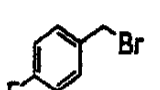
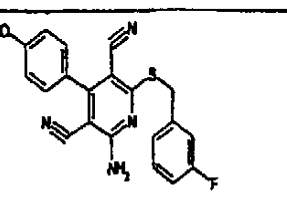
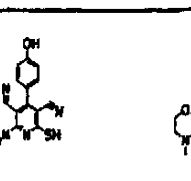
A352				418	419	90,8
A353				402	403	92,4
A354				386	387	73,2
A355				386	387	55,6
A356				464	465	85,4

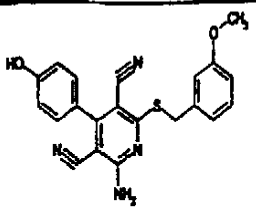
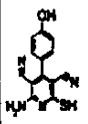
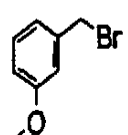
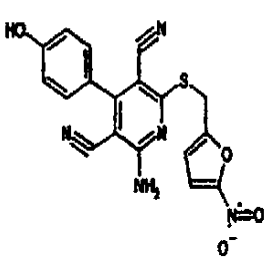
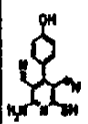
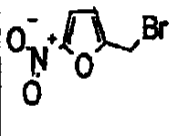
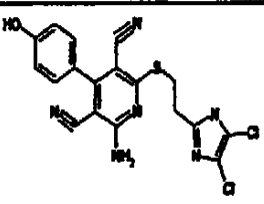
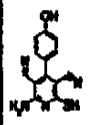
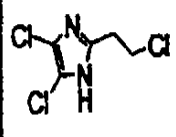
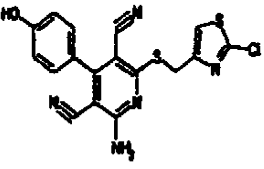
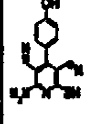
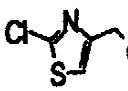
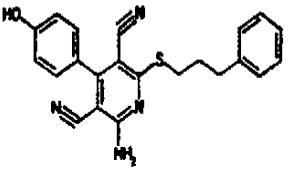
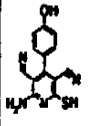
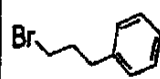
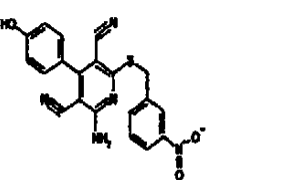
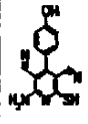
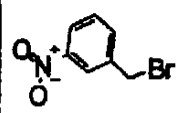
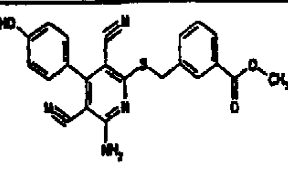
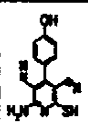
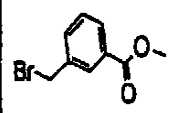
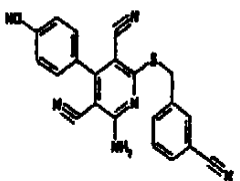
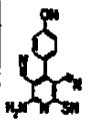
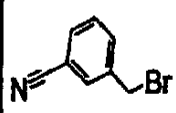
A357				339	340	58,9
A358				353	354	89,1
A359				367	368	61,5
A360				369	370	65,2
A361				353	354	61,7

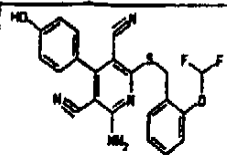
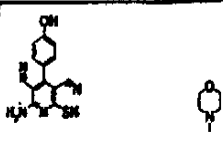
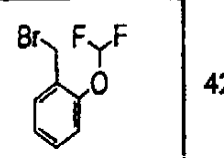
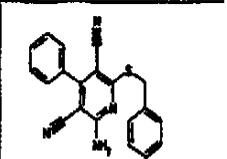
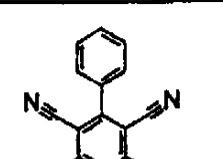
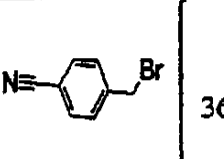
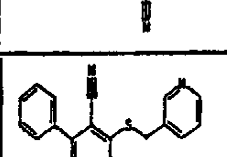
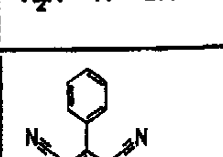
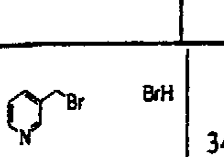
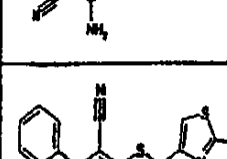
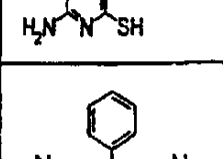
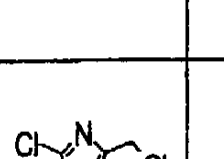
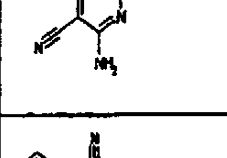
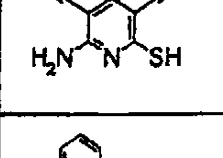
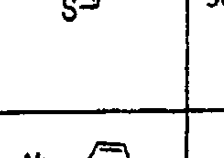
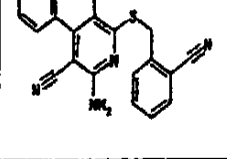
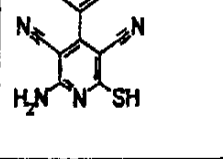
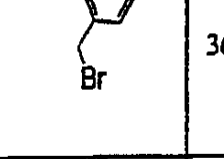
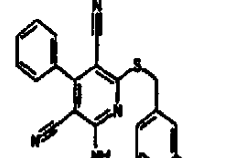
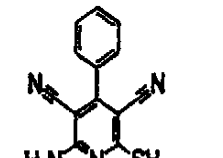
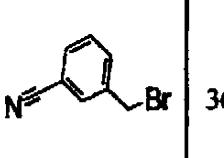
A362				431	432	53,9
A364				317	318	35,9
A365				334	335	24,5
A366				349	350	41,2
A367				367	368	45,2

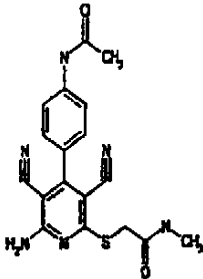
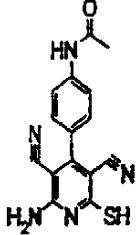
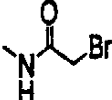
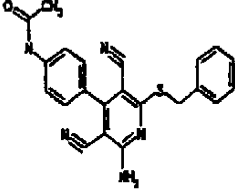
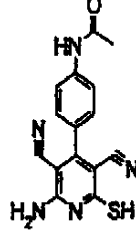
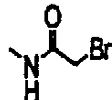
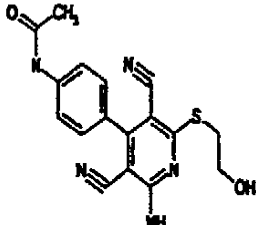
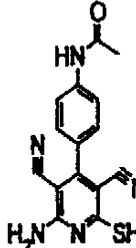
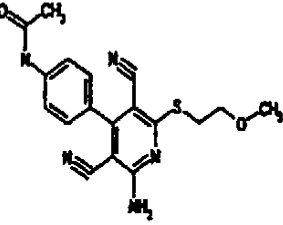
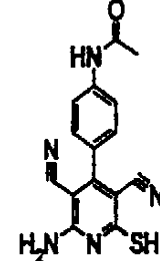
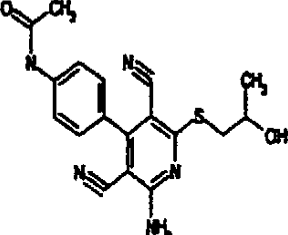
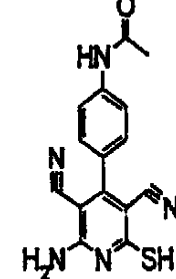
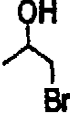
A368				335	336	50,1
A369				343	344	75,6
A370				347	348	89,4
A371				360	361	81,7
A372				361	362	89,0

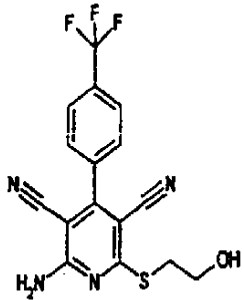
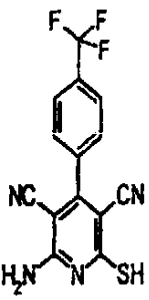
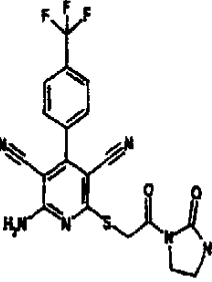
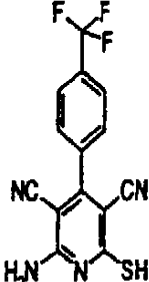
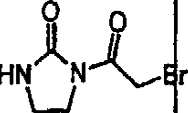
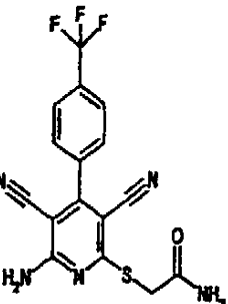
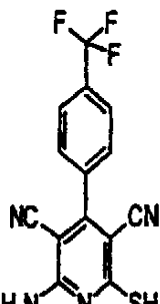
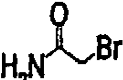
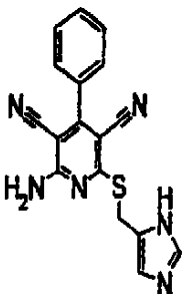
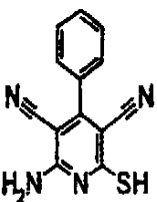
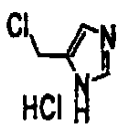
A373				375	376	60,8
A374				393	394	69,5
A375				361	362	21,9
A376				361	362	56,5
A377				438	439	90,7

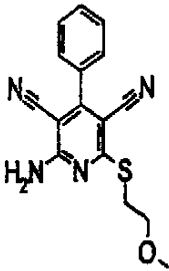
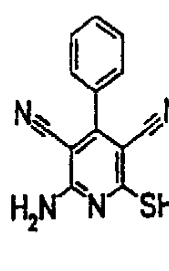
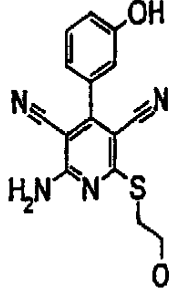
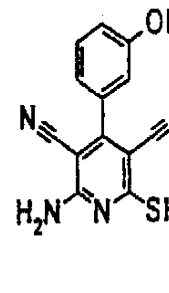
A 378				476	477	40,3
A 379				462	463	16,4
A 380				446	447	71,7
A 381				388	389	74,2
A 382				336	337	76,4
A 383				376	377	68,3
A 384				376	377	66,4

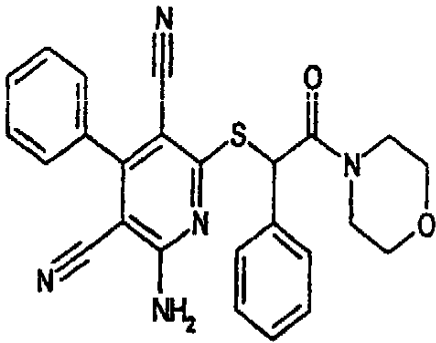
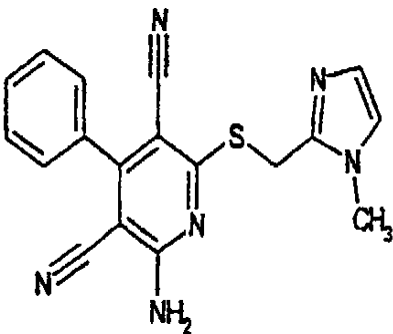
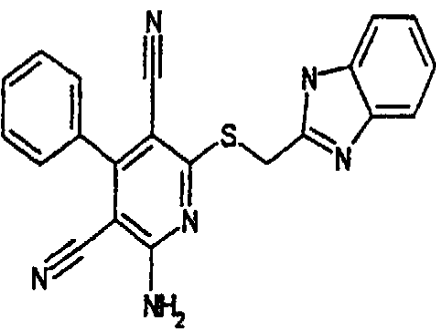
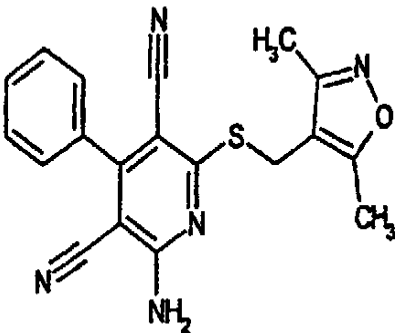
A 385					388	389	64,9
A 386					393	394	57,7
A 387					431	432	23,4
A 388					400	401	46,5
A 390					386	387	62,9
A 391					403	404	60,2
A 392					416	417	18,0
A 393					383	384	55,6

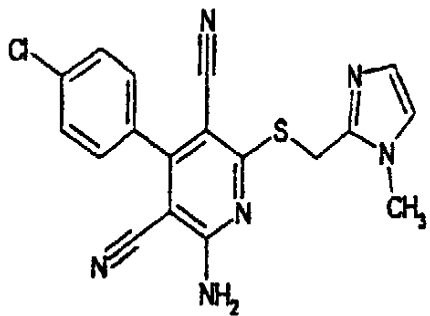
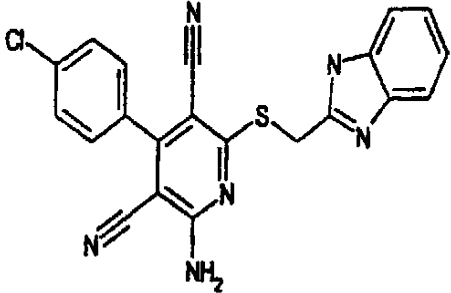
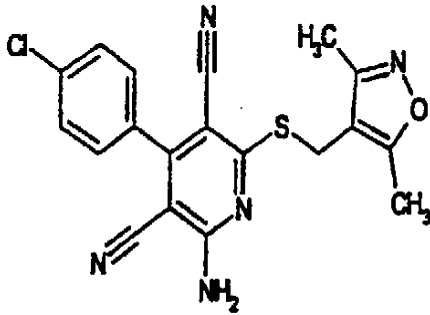
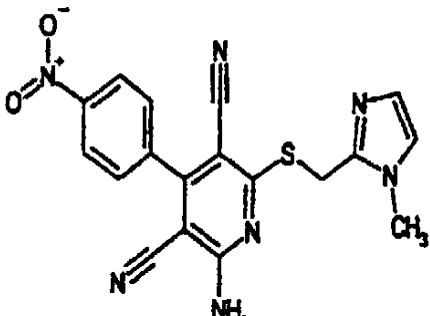
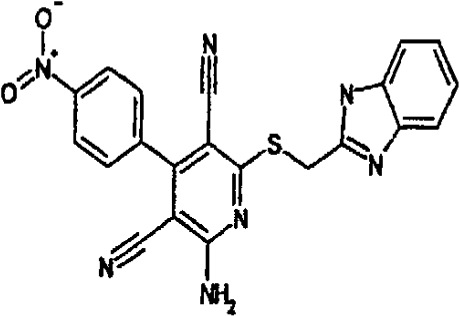
A 394				424	425	56,5
A 396				367	368	13,6
A 397				343	344	23,6
A 398				384	385	15,6
A 399				367	368	72,4
A 400				367	368	7,1
A 401				408	409	78,1

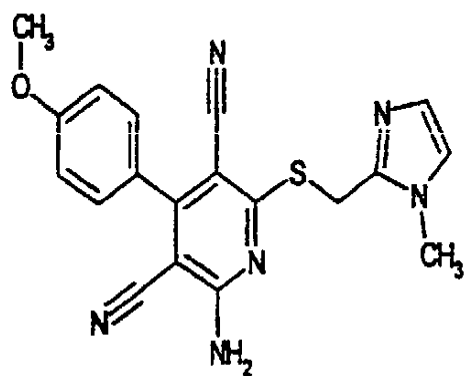
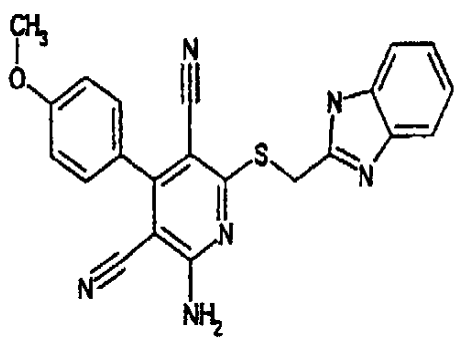
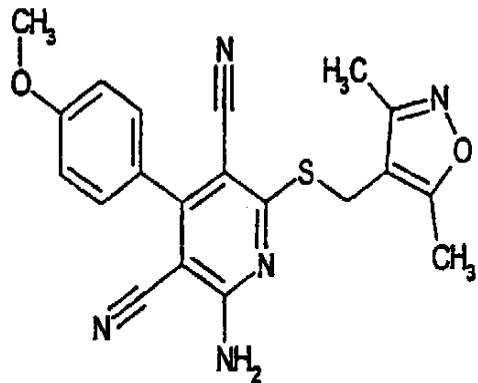
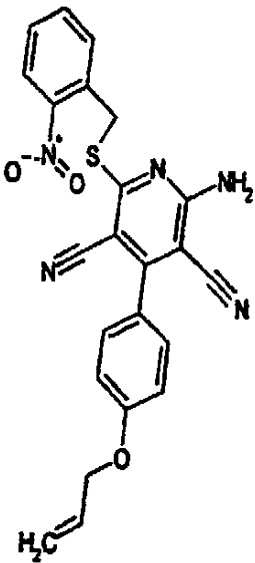
A 403				380	381	21,8
A 404				399	400	47,3
A 405				353	354	56,6
A 406				367	368	43,3
A 407				367	368	49,8

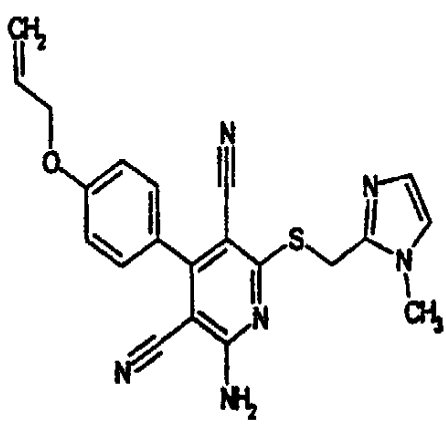
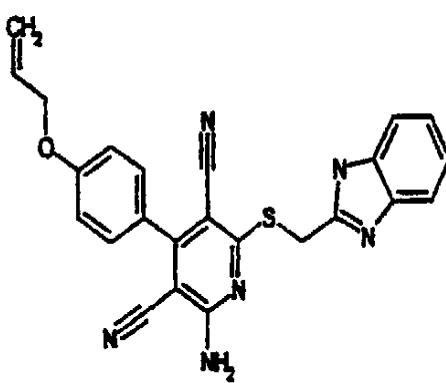
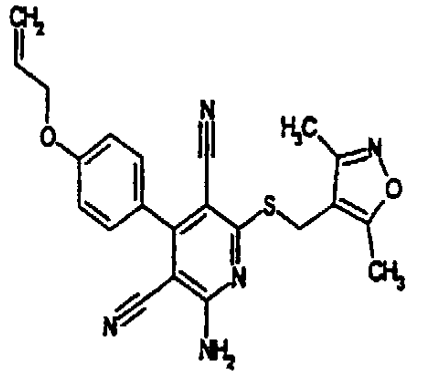
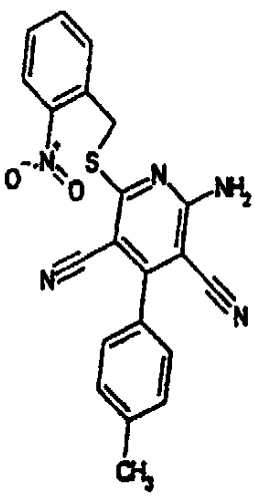
A 408				364	365	68,6
A 409				446	447	57,3
A 410				377	378	15,5
A 411				332	333	35,4

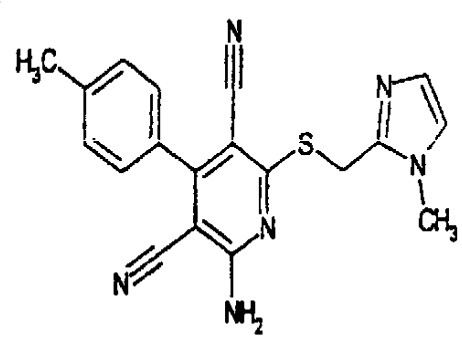
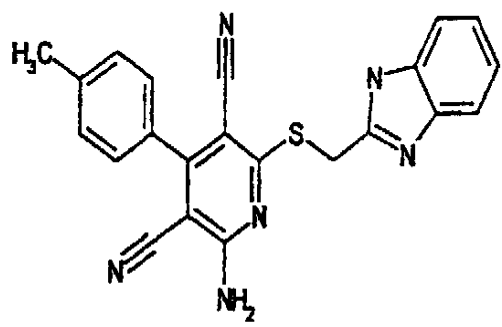
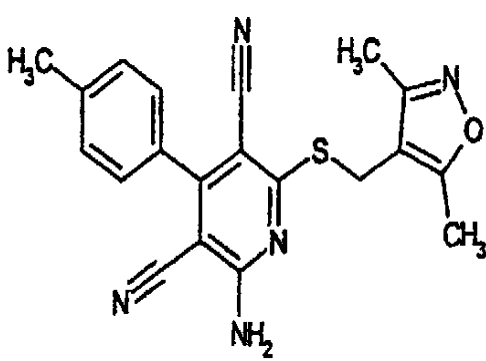
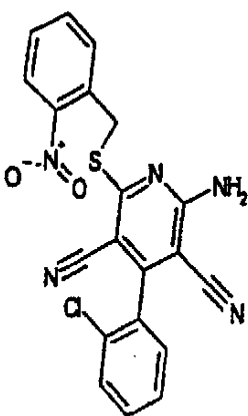
A 412	 <chem>Nc1nc(C#N)c(C#N)c(SCC1=CC=CC=C1)n1</chem>	 <chem>Nc1nc(C#N)c(C#N)c(S)nc1SCC1=CC=CC=C1</chem>	MeO~Br	310	311	86,4
A 413	 <chem>Nc1nc(C#N)c(C#N)c(SCC1=CC=C(O)C=C1)n1</chem>	 <chem>Nc1nc(C#N)c(C#N)c(S)nc1SCC1=CC=C(O)C=C1</chem>	MeO~Br	326	327	46,4

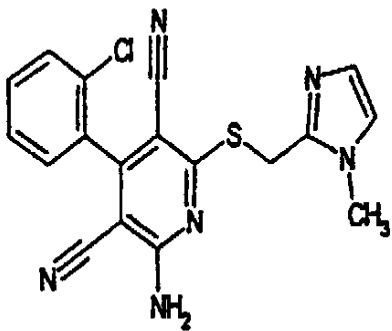
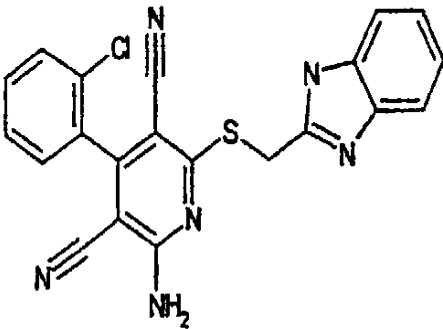
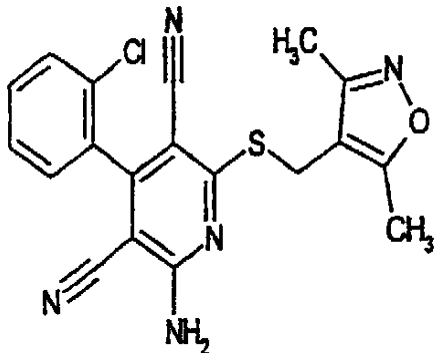
Příklad	Produkt	mol. hmotnost
B102		456
B103		346
B104		382
B105		361

B143		381
B144		417
B145		396
B163		391
B164		427

B219		376
B220		412
B221		391
B260		443

B263		402
B264		439
B265		417
B318		401

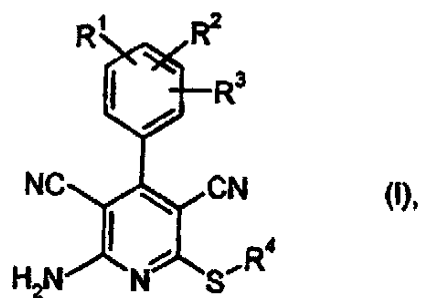
B321		360
B322		396
B323		375
B364		422

B367		381
B368		417
B369		396

5

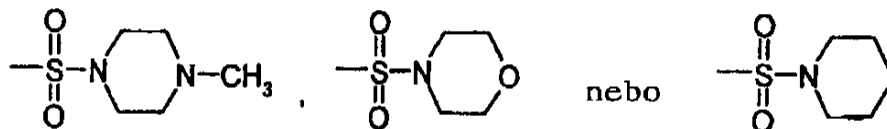
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituované 2-thio-3,5-dikyan-4-aryl-6-aminopyridiny obecného vzorce I



10 ve kterém

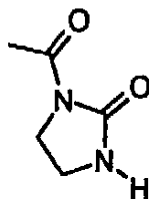
R¹, R² a R³ jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom, hydroxyskupinu, methylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, methoxyskupinu, zbytky vzorců $-O-CH_2-CH_2-OH$, $-O-CH_2-COOH$ nebo $-O-CH_2-CH=CH_2$, atom fluoru, chloru nebo bromu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupiny $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, $-NH-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, nebo $-O-C(O)-C_2H_5$, zbytky vzorců



a $-NH-SO_2CH_3$ nebo $-NH-SO_2C_6H_5$

10 a

R⁴ značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaná hydroxyskupinou, aminoskupinou, skupinou $-C(O)-OCH_3$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)HNCH_3$, $-C(O)-HNC_2H_5$, $-C(O)HNC_6H_5$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHCH_3$, $-NHC(O)NHC_2H_5$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)OC_2H_5$, $-SO_2-NH_2$, $-NH-SO_2-CH_3$, $-NH-SO_2-C_2H_5$ nebo $-OCH_3$, fenylovou skupinou, která může být substituovaná nitroskupinou, kyanoskupinou, atomem fluoru, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, methoxykarbonylovou skupinou nebo p-tolylsulfonfylmethylovou skupinou, pyridylovou, furylovou, imidazolylovou, benzimidazolylovou nebo thiazolylovou skupinou, které mohou být substituované jednou nebo vícekrát methylovou skupinou, nitroskupinou nebo atomem chloru, oxadiazolylovou skupinou, která může být substituovaná fenylovou nebo methoxyfenylovou skupinou, nebo zbytkem vzorce

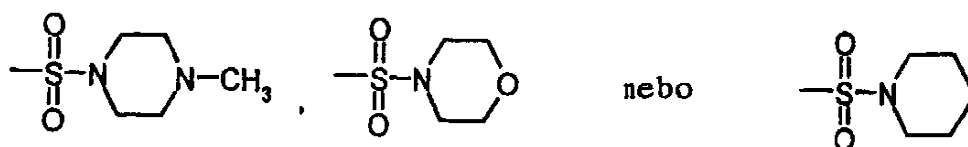


nebo

25 R⁴ značí allylovou skupinu nebo 3,3-dimethylallylovou skupinu, a jejich tautomery, jakož i jejich soli, hydráty a alkoholy, pro použití pro profylaxi a/nebo ošetření onemocnění.

2. Substituované 2-thio-3,5-dikyan-4-aryl-6-aminopyridiny podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

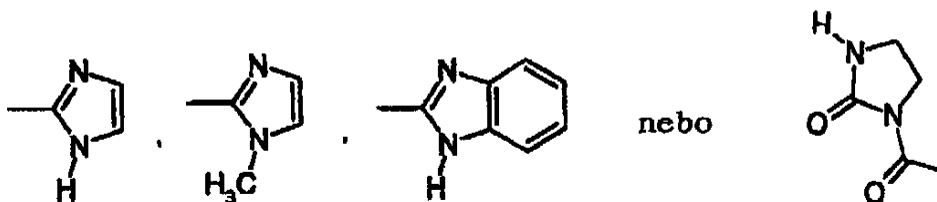
35 R¹, R² a R³ jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom, hydroxyskupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, zbytky vzorců $-O-CH_2-CH_2-OH$, $-O-CH_2-COOH$ nebo $-O-CH_2-CH=CH_2$, atom fluoru nebo chloru, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupiny $-C(O)OH$ nebo $-C(O)OCH_3$, $-NH_2$, $-NH-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, nebo $-O-C(O)-C_2H_5$, zbytky vzorců



a $-NH-SO_2CH_3$ nebo $-NH-SO_2C_6H_5$

a

R⁴ značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaná hydroxyskupinou, aminoskupinou, skupinou -C(O)-OCH₃, -C(O)-NH₂, -C(O)HNCH₃, -C(O)-HNC₂H₅, -C(O)HNC₆H₅, -NHC(O)NH₂,
 5 -NHC(O)NHCH₃, -NHC(O)NHC₂H₅, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)OC₂H₅, -SO₂-NH₂, -NH-SO₂-CH₃, -NH-SO₂-C₂H₅ nebo -OCH₃, fenylovou skupinou, ortho-nitrofenylovou skupinou nebo zbytkem vzorce



nebo

10 R⁴ značí allylovou skupinu,
 a jejich tautomery, jakož i jejich soli, hydráty a alkoholáty,
 pro použití pro profylaxi a/nebo ošetření onemocnění.

15 3. Léčiva nebo farmaceutické přípravky pro profylaxi a/nebo ošetření onemocnění, obzvláště kardiovaskulárních onemocnění, onemocnění urogenitální oblasti, onemocnění dýchacích cest, inflamatorických a neuroinflamatorických onemocnění, diabetes, obzvláště diabetes mellitus, neurodegenerativních onemocnění, bolestivých stavů, rakoviny, jakož i fibrózy jater a cirrhózy jater, **vyznačující se tím**, že obsahují alespoň jeden substituovaný 2-thio-3,5-di-
 20 kyan-4-aryl-6-aminopyridin obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 2.

20 4. Léčiva nebo farmaceutické přípravky podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že obsahují alespoň jeden selektivní adenosin-receptorový ligand obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 2, výhodně selektivní adenosin-A1-, adenosin-A2a- a/nebo adenosin-A2b-receptorový ligand.

25 5. Léčiva podle nároku 3 nebo 4, **vyznačující se tím**, že obsahují dále farmakologicky neškodné nosiče a pomocné látky.

30 6. Použití selektivních adenosin-receptorových ligandů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 2, výhodně selektivních adenosin-A1-, adenosin-A2a- a/nebo adenosin-A2b-receptorových ligandů, pro výrobu léčiv pro profylaxi a/nebo ošetření onemocnění, obzvláště kardiovaskulárních onemocnění, onemocnění urogenitální oblasti, onemocnění dýchacích cest, inflamatorických a neuroinflamatorických onemocnění, diabetes, obzvláště diabetes mellitus, neurodegenerativních onemocnění, bolestivých stavů, rakoviny, jakož i fibrózy jater a cirrhózy
 35 jater.

 Konec dokumentu

40