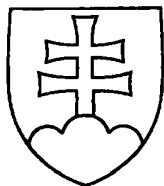


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **22. 12. 1999**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/114 718**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **24. 12. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 4. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US99/30713**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/38666**

(11), (21) Číslo dokumentu:

917-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A61K 31/00

(71) Prihlasovateľ: **METABASIS THERAPEUTICS, INC., San Diego, CA, US;**

(72) Pôvodca: **Erion Mark D., Del Mar, CA, US;**
van Poelje Paul, La Jolla, CA, US;

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Farmaceutický prostriedok obsahujúci kombináciu inhibítora FBPázy a senzibilizátora na inzulín**

(57) Anotácia:
Opisuje sa farmaceutická kompozícia obsahujúca inhibitor FBPázy a senzibilizátor na inzulín a tiež spôsoby liečby diabetu a ochorení reagujúcich na zvýšenú glykemickú kontrolu, zlepšenie citlivosti na inzulín, zníženie hladiny inzulínu alebo zlepšenú sekréciu inzulínu.

SK 917-2001 A3

Farmaceutický prostriedok obsahujúci kombináciu inhibítora FBPázy a senzibilizátora na inzulín

Oblasť techniky

Vynález sa týka kombinovanej terapie prostredníctvom senzibilizátora na inzulín a inhibítora FBPázy pri liečení diabetu a ďalších ochorení, pri ktorých je výhodná kontrola hladiny glukózy v krvi alebo zlepšenie citlivosti na inzulín, zníženie hladiny inzulínu alebo zvýšenie sekrécie inzulínu. Opisujú sa tiež kompozície používané pri takej liečbe.

Doterajší stav techniky

Diabetes mellitus (alebo diabetes) je jedno z najčastejších ochorení dnešného sveta. Diabetickí pacienti sa delia do dvoch skupín, a to na pacientov s *diabetes mellitus* typu I (závislým na inzulíne) a na pacientov s *diabetes mellitus* typu II, ktorý nie je závislý na inzulíne (NIDDM). NIDDM tvorí asi 90% všetkých diabetikov a odhaduje sa, že postihuje 12-14 miliónov dospelých, a to len v USA (6,6% populácie). NIDDM sa vyznačuje ako trvalou hyperglykémiou, tak nadbytočným postprandiálnym vzrastom hladiny glukózy v krvi. NIDDM je spojený s rôznymi dlhodobými komplikáciami, vrátane mikrovaskulárnych ochorení, ako je retinopatia, nefropatia a neuropatia a makrovaskulárnych ochorení, ako sú koronárne ochorenia srdca. Mnohé štúdie na zvieratách ukazujú, že existuje blízky vzťah medzi dlhodobou hyperglykémiou a komplikáciami. Test kontroly a komplikácií diabetu (DCCT) a Štokholmská štúdia demonštrujú prvý krát tento vzťah u človeka tým, že preukazujú, že diabetici závislí na inzulíne s prísnejšou glykemickou kontrolou sú podstatne menej ohrození vývojom a postupom týchto komplikácií. Očakáva sa tiež, že prísnejšia kontrola bude výhodná tiež pre pacientov s NIDDM.

Súčasná liečba používaná na liečenie NIDDM pacientov zahŕňa

ako kontrolu ohrozujúcich faktorov súvisiacich so životným štýlom, tak farmaceutickú liečbu. Prvým spôsobom liečby pacientov s NIDDM je obvykle prísne kontrolovaný režim diéty a cvičenie, pretože veľký počet pacientov s NIDDM má nadváhu alebo je obéznych (67%) a pretože úbytok hmotnosti môže zlepšiť vylučovanie inzulínu, citlivosť na inzulín a viesť k normoglykémii. Kvôli zlému dodržiavaniu a zlej odozve sa normalizácia hladiny glukózy v krvi vyskytuje u menej, ako 30% týchto pacientov. Pacienti s hyperglykémiou nekontrolovanou len diétou sa následne liečia orálnymi hypoglykemikami alebo inzulínom. Donedávna boli sulfonylmočoviny jedinou triedou orálnych hypoglykemických činidiel vhodných pre NIDDM. Liečba sulfonylmočovínami vedie k účinnému zníženiu hladiny glukózy v krvi len u 70% pacientov a len u 40% pacientov po 10 rokoch liečby. Aby sa dosiahla zodpovedajúca glykemická kontrola, pacienti, ktorí nemajú odozvu na diétu a sulfonylmočoviny sa potom liečia denným injekčným podávaním inzulínu.

Aj keď predstavujú sulfonylmočoviny pre pacientov s NIDDM hlavný spôsob liečby, obmedzujú úspech tejto liečby štyri faktory. Ako je uvedené skôr, prvým faktorom je to, že veľká časť NIDDM populácie nemá zodpovedajúcu odozvu na liečbu sulfonylmočovínami (to znamená primárny neúspech) alebo sa stane proti tejto liečbe odolnými (to znamená sekundárny neúspech). K tomuto dochádza najmä u NIDDM pacientov s pokročilým NIDDM, pretože títo pacienti majú závažne zhoršenú sekréciu inzulínu. Po druhé je liečba sulfonylmočovínami spojená so zvýšeným nebezpečením vážnych hypoglykemických príhod. Po tretie je chronická hyperinzulinémia spojená so zvýšením výskytu kardiovaskulárneho ochorenia, aj keď sa tento vzťah považuje za sporný a neoverený. Po štvrté sú sulfonylmočoviny spojené so zvýšením hmotnosti, čo vedie k zhoršeniu periférnej citlivosti na inzulín a môže sa teda urýchliť priebeh ochorenia.

Výsledky štúdie diabetu vo Veľkej Británii tiež ukazujú, že

u pacientov, u ktorých je uskutočňovaná maximálna terapia sulfonylmočovinou, metformínom alebo kombináciou týchto dvoch látok, nebolo možné udržať trvalo normálnu glykémiu počas šiestich rokov trvania štúdie. U.K. Prospective Diabetes Study 16, Diabetes, 44:1249-158 (1995). Z týchto výsledkov ďalej vyplýva potreba nájsť alternatívne spôsoby liečby.

Iná nedávno vyvinutá farmaceutická liečba NIDDM pacientov pôsobí na podporné mechanizmy inzulínovej rezistencie a teda znižuje hladinu glukózy zlepšením pôsobenia inzulínu ako v periférnych, tak pečeneňových väzbových miestach. Saltiel a Olefski, Diabetes 45: 1661-1669 (1996). Uvádza sa teda, že činidlá zlepšujú hospodárenie s glukózou závislou na inzulíne a inhibujú HGO. Tieto činidlá sa súhrnne nazývajú "senzibilizátory na inzulín".

Jednou triedou senzibilizátorov na inzulín sú zlúčeniny obsahujúce tiazolidíndión. O týchto zlúčeninách je známe, že zlepšujú pôsobenie inzulínu, bez toho aby došlo k priamej stimulácii sekrécie inzulínu. Tiazolidíndióny značne znižujú hladinu glukózy na rôznych modeloch obéznych diabetických živočíchov odolných proti inzulínu, vrátane KK-mýši, ob/ob mýši, "cukrových" diabetických obéznych krýs a db/db mýši. Podobné účinky sa zistili u non-genetických diabetických živočíšnych modeloch, vrátane krýs kŕmených fruktózou a krýs kŕmených veľkým množstvom tuku. Zvieracie modely vyznačujúce sa závažnou hypoinzulínémiou, napríklad STZ krysy, nereagujú na tieto činidlá, pokiaľ nie sú liečené inzulínom. O tiazolidíndiónoch je tiež známe, že obnovujú schopnosť inzulínu potlačiť HGO.

Aj keď nie je molekulový cieľ senzibilizátorov na inzulín, a presnejšie analógov tiazolidíndiónu známy, niektoré štúdie naznačujú, že by cieľom mohli byť peroxizómové receptory aktívované proliferátorom (PPAR γ) a teda, že ligandy týchto receptorov budú vhodné ako antihyperglykemické činidlá. Lehmann a kol., J. Biol. Chem., 270: 12953-12956 (1995). PPAR γ sú členy pc skupiny

receptorov steroidných/tyroidných hormónov transkripčných hormónov. Existujú najmenej tri PPAR γ , a to α , β a γ receptory a ukázalo sa, že tiazolidíndióny sú ligandy, ktoré aktivujú β a γ receptory. K väzbe dochádza pri koncentrácii dosiahnutej *in vivo* a niektoré dáta naznačujú, že existuje vzťah medzi väzbovou afinitou PPAR γ a *in vivo* aktivitou. Wilson a kol., J. Med. Chem. 39: 665-668 (1996).

PPAR γ existujú ako heterodiméry s X receptorom retinovej kyseliny (RXR). Stanovilo sa, že korepresný proteín udržiava receptor v neaktívnom stave podobne, ako iné jadrové receptory. Väzba molekúl ku komplexu, to znamená PPAR γ ligandov a/alebo RXR ligandov, môže viesť k disociácii korepresného proteínu a aktivácii receptora, o ktorom sa predpokladá, že interaguje so špecifickou sekvenciou DNA (PPRE) a aktivuje alebo potláča transkripciu génu. Predpokladá sa teda, že RXR ligandy zvyšujú citlivosť na inzulín a sú teda vhodné ako antidiabetiká buď samotné alebo v kombinácii s PPAR γ agonistami, ako je tiazolidíndión. Heyman a kol., WO 97/10819. U myši db/db znižuje kombinácia ligandu RXR a agonistu PPAR γ hladiny glukózy viac, ako každá zložka samotná.

Našli sa iné triedy senzibilizátorov na inzulín (to znamená tie, ktoré nie sú tiazolidíndiónového typu). Napríklad senzibilizátory na inzulín SB 236636 a SB 219994 sú 3-aryl-2-alkoxypropánové kyseliny. O týchto zlúčeninách sa uvádza, že sa viažu k ľudskému PPAR γ s vysokou afinitou. SB 236636 je rovnako účinný, ako tiazolidíndión BRL 49653 ak ide o stimuláciu prenosu glukózy v diferencovaných 3T3-L1 adipocytoch a o zníženie aktivity glukózy u myši ob/ob. Young a kol., Diabetes (1997). Ukázalo sa, že podobne ako iné tiazolidíndióny, tiež SB 236636 viaže s vyššou afinitou k suncovým extraktom Sf9 buniek transfekovaných s plnou dĺžkou hPPAR γ a adipocitov krýs. Táto vyššia väzbová afinita zodpovedá účinnosti *in vivo*.

Niektoré údaje naznačujú, že chronická aktivácia PKC izoenzýmov je zahrnutá do vývoja svalovej rezistencie na inzulín a že senzibilizátory na inzulín môžu potlačiť translokáciu PKC izoenzýmov z cytosolických do časticových frakcií v červených kostrových svaloch a teda aktiváciu PKC. Schmitz-Peiffer a kol., *Am. J. Physiol.* 273: E915-E921 (1997).

Antagonisty angiotenzínu II a inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín môžu byť vhodné pri zvýšení citlivosti na inzulín založenom na potenciálnej interakcii medzi angiotenzínom II a inzulínovými signálnymi systémami. Torlone a kol., *Diabetes Care* 16: 1347-1355 (1993); Howard G. a kol., *Circulation* 93: 1809-1817 (1996); Folli a kol., *J. Clin. Invest.* 100: 2158-2169 (1997); Tamura a kol., WO 97/37688 A2.

Existuje teda niekoľko mechanizmov, pomocou ktorých môžu činidlá pôsobiť ako senzibilizátory na inzulín.

Glukoneogenéza z pyruvátu je vysoko regulovanou biosyntetickou cestou, pri ktorej sa využíva jedenásť enzýmov. Sedem enzýmov katalyzuje vratné reakcie a sú spoločné pre glukoneogenézu a glykolýzu. Štyri enzýmy katalyzujú reakcie jedinečné pre glukoneogenézu. Ide konkrétne o pyruvátkarboxylázu, fosfoenolpyruvátkarboxykinázu, fruktóza-1,6-bisfosfatázu a glukóza-6-fosfatázu. Celkový tok tejto cesty sa kontroluje špecifickými aktivitami týchto enzýmov, enzýmov, ktoré katalyzujú zodpovedajúce kroky riadenia glykolýzy a prostredníctvom dostupnosti substrátu. Dietetické faktory (glukóza, tuk) a hormóny (inzulín, glukagón, glukokortikoidy, epinefrín) súčasne regulujú aktivity enzýmov pri glukoneogenéze a glykolytickej ceste prostredníctvom génovej expresie a posttranslačných mechanizmov.

Opísané sú syntetické inhibitory fruktóza-1,6-bisfosfatázy (ďalej označované ako "FBPáza"). McNeil uvádza, že analóg; fruktóza-2,6-bisfosfátu inhibujú FBPázu väzbou k substrátovému miestu. *J. Am. Chem. Soc.*, 106: 7851-7853 (1984); U.S. patent

č. 4 968 790 (1984). Tieto zlúčeniny sú však relatívne slabé a neinhibujú vznik glukózy v hepatocytoch pravdepodobne následkom zlej penetrácie do buniek.

Gruber uvádza, že niektoré nukleozidy môžu znížiť hladinu glukózy v krvi u živočíchov prostredníctvom inhibície FBPázy. Tieto zlúčeniny prejavujú svoju aktivitu najskôr tým, že sa fosforylujú na zodpovedajúci monofosfát. EP 0 427 799 B1.

Gruber a kol., U.S. patent č. 5 658 889 opisuje použitie inhibítorov AMP miesta FBPázy na liečenie diabetu. Medzinárodné patentové prihlášky WO 98/39344, WO 98/39343 a WO 98/39342 opisujú špecifické inhibítory FBPázy na liečenie diabetu.

Podstata vynálezu

Predložený vynález sa týka kombinovanej terapie a kompozície na liečenie diabetu a ochorení reagujúcich na zlepšenú glykemickú kontrolu alebo zlepšenú periférnu citlivosť na inzulín. Liečba vyžaduje podávanie činidla, ktoré senzibilizuje na inzulín, napríklad agonisty PPAR γ , ligandu RXR alebo iného činidla, o ktorom je známe, že zlepšuje pôsobenie inzulínu, a inhibítora FBPázy buď spolu alebo v rôznom čase tak, že sa dosiahne zlepšenie glykemickej kontroly. V inom aspekte podľa predloženého vynálezu kombinovaná liečba vedie k zníženiu produkcie glukózy v pečeni v porovnaní s produkciou pozorovanou pri dávkach činidla, ktoré senzibilizuje na inzulín znižujúcich hladinu glukózy. Ďalej môže kombinovaná terapia viesť k zlepšeniu v rezistencii na inzulín a/alebo sekrécie inzulínu, ako sa pozoruje pre každé činidlo zvlášť. Ešte ďalším aspektom podľa vynálezu je to, že sa kombinovanou terapiou dosiahnu podobné úspechy, ako pri samostatnej jednej alebo druhej liečbe, ale pri výrazne nižších dávkach.

Predložený vynález sa týka spôsobov a kompozícií na liečenie živočíchov trpiacich NIDDM alebo stavmi spojenými s rezistenciou

na inzulín, pomocou podávania kompozície obsahujúcej farmaceuticky účinné množstvo činidla, ktoré zvyšuje citlivosť na inzulín a farmaceuticky účinného množstva inhibítora FBPázy týmto živočíchom. Kompozície podľa predloženého vynálezu sú prispôsobené na liečenie, zlepšenie alebo prevenciu jedného alebo viacerých symptómov NIDDM. Výhodná kombinácia liečiv bude mať vysokú účinnosť a nízku toxicitu.

Ďalší predmet podľa predloženého vynálezu sa týka spôsobov a kompozícií na liečenie NIDDM pacientov potrebujeúcich inzulín. Kombinovaná liečba znižuje požiadavky na inzulín a súčasne je bezpečnejšia.

Ďalší predmet podľa predloženého vynálezu sa týka spôsobov a kompozícií na liečenie ochorení alebo stavov vyznačujúcich sa rezistenciou na inzulín, vrátane obezity, vysokého tlaku, zhoršenej tolerancie na glukózu a polycystického syndrómu vaječníkov. Pacienti so syndrómom X, ochorením obličiek alebo pankreatitídou, sa môžu tiež účinne liečiť pomocou kombinovanej terapie podľa vynálezu.

Ďalším predmetom podľa vynálezu je použitie senzibilizátora na inzulín na zníženie určitých potenciálnych nepriaznivých účinkov, ktoré môžu byť spojené s liečbou inhibítormi FBPázy, ako je zvýšenie hladiny laktátu a triglyceridu.

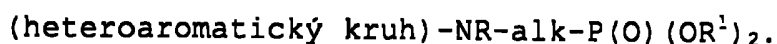
Ďalším predmetom podľa predloženého vynálezu je použitie inhibítora FBPázy na zníženie určitých potenciálnych nepriaznivých účinkov, ktoré môžu byť spojené so senzibilizátormi na inzulín, ako je nárast hmotnosti.

Ďalším predmetom podľa predloženého vynálezu je použitie inhibítora FBPázy v kombinácii s liečbou senzibilizátormi na inzulín, ktorá zahŕňa podávanie činidiel, ktoré zvyšujú endogénne alebo exogénne hladiny inzulínu, ako sú sulfonylmočoviny, inzulín alebo mimetiká inzulínu.

Definícia

Ak nie je uvedené inak, používajú sa v celom rozsahu predloženého vynálezu termíny definované ďalej.

Nomenklatúra skupín X a X³ používaná pri zlúčeninách I a X opisuje skupinu viazanú na fosfonát a končiacu skupinou viazanou na heteroaromatický kruh. Napríklad, keď je X alkylaminoskupina, myslí sa tým nasledujúca štruktúra:



Rovnako sú skupiny A, B, C, D, E, A'', B'', C'', D'', E'', A², L², E² a J² a ďalšie substituenty heteroaromatického kruhu opísané tak, že názov končí skupinou viazanou na heteroaromatický kruh. Všeobecne sú substituenty pomenované tak, že názov končí skupinou v mieste pripojenia.

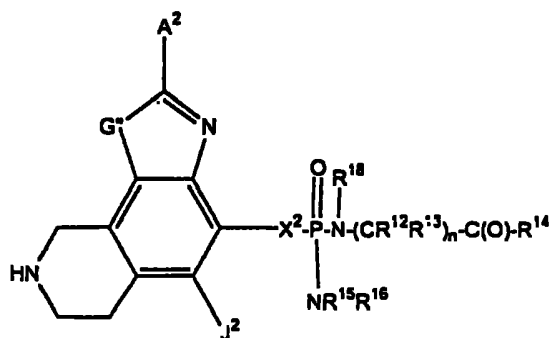
Termín "arylová skupina" znamená aromatické skupiny, ktoré majú 5 až 14 atómov v kruhu a najmenej jeden kruh obsahuje konjugovaný π -elektrónový systém a zahŕňajú karbocyklickú arylovú skupinu, heterocyklickú arylovú skupinu a biarylovú skupinu, pričom všetky tieto skupiny môžu byť prípadne substituované. Medzi vhodné arylové skupiny patrí fenylová skupina a furán-2,5-diyllová skupina.

Karbocyklické arylové skupiny sú skupiny, kde kruhovými atómami aromatického kruhu sú atómy uhlíka. Karbocyklické arylové skupiny zahŕňajú monocyklické karbocyklické arylové skupiny a polycyklické alebo kondenzované zlúčeniny, ako sú prípadne substituované naftylové skupiny.

Heterocyklická arylová skupina alebo heteroarylová skupina sú skupiny obsahujúce 1 až 4 heteroatómy ako kruhové atómy v aromatickom kruhu a zostávajúce kruhové atómy sú atómy uhlíka. Medzi vhodné heteroatómy patrí atóm kyslíka, atóm síry, atóm dusíka a atóm selénu. Medzi vhodné heteroarylové skupiny patrí furanylová skupina, tienylová skupina, pyridylová skupina, pyrily-

lová skupina, *N*-alkylpyrolylová skupina obsahujúca nižšiu alkylovú skupinu, pyridyl-*N*-oxidová skupina, pyrimidylová skupina, pyrazinylová skupina, imidazolylová skupina a podobne, pričom všetky tieto skupiny sú prípadne substituované.

Termín "anelácia" alebo "anelovaný" znamená vznik ďalšej cyklickej skupiny na existujúcej arylovej alebo heteroarylovej skupine. Novo vzniknutý kruh môže byť karbocyklický alebo heterocyklický, nasýtený alebo nenasýtený a obsahuje 2 až 9 nových atómov, z ktorých môžu byť 0 až 3 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry. Anelácia môže obsahovať atómy zo skupiny X ako súčasť novo vzniknutého kruhu. Napríklad výraz " L^2 a E^2 spolu tvorí anelovanú cyklickú skupinu" znamená:



Termín "biarylová skupina" znamená arylovú skupinu obsahujúcu viac, ako jeden aromatický kruh obsahujúci ako kondenzované kruhové systémy, tak arylové skupiny substituované inými arylovými skupinami. Tieto skupiny môžu byť prípadne substituované. Medzi vhodné biarylové skupiny patrí naftylová skupina a bifenylová skupina.

Termín "alicyklický" znamená zlúčeniny, v ktorých sú kombinované vlastnosti alifatických a cyklických zlúčenín. Medzi tieto cyklické zlúčeniny patria aromatické, cykloalkylové a premostené cykloalkylové skupiny, vynález sa však neobmedzuje len na tieto príklady. Cyklická zlúčenina zahŕňa heterocykly. Vhodnými alicyklickými skupinami sú cyklohexenyletylová skupina a cyklo-

hexyletylová skupina. Tieto skupiny môžu byť prípadne substituované.

Termín "prípadne substituovaný" alebo "substituovaný" zahŕňa skupiny substituované jedným až štyrmi substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia alicyklická skupina, hydroxylová skupina, nižšia alkoxyskupina, nižšia aryloxyskupina, perhalogénalkoxyskupina, arylalkoxyskupina, heteroarylová skupina, heteroaryloxyskupina, heteroarylalkylová skupina, heteroarylalkoxyskupina, azidoskupina, aminoskupina, guanidinoskupina, amidinoskupina, atóm halogénu, nižšia alkyltioskupina, oxoskupina, acylalkylová skupina, karboxyesterová skupina, karboxylová skupina, -karboxamidoskupina, nitroskupina, acyloxyskupina, aminoalkylová skupina, alkylaminoarylová skupina, alkylarylová skupina, alkylaminoalkylová skupina, alkoxyarylová skupina, arylaminoskupina, arylalkylaminoskupina, fosfonoskupina, sulfonylová skupina, -karboxamidoalkylarylová skupina, -karboxamidoarylová skupina, hydroxyalkylová skupina, halogénalkylová skupina, alkylaminoalkylkarboxyskupina, aminokarboxamidoalkylová skupina, kyanoskupina, nižšia alkoxyalkylová skupina, nižšia perhalogénalkylová skupina a arylalkyloxyalkylová skupina. "Substituovaná arylová skupina" a "substituovaná heteroarylová skupina" sú výhodne arylová skupina a heteroarylová skupina substituovaná 1 až 3 substituentami. Výhodne sú tieto substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, nižšia perhalogénalkylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina a aminoskupina. Termín "substituovaný" pri opise skupiny R^5 nezahŕňa aneláciu.

Termín "arylalkylová skupina" znamená alkylovú skupinu substituovanú arylovou skupinou. Medzi vhodné arylalkylové skupiny patrí benzylová skupina, pikolylová skupina a podobne a tieto skupiny môžu byť prípadne substituované. Termín "-arylalkyl-" znamená dvojväzbovú skupinu -aryl-alkylén-. "Heteroarylalkylová

skupina" je alkylénová skupina substituovaná heteroarylovou skupinou.

Termín "-alkylaryl-" znamená skupinu -alk-aryl-, kde "alk" je alkylénová skupina. "Nižší -alkylaryl-" je skupina definovaná už skôr, ktorá obsahuje nižšiu alkylénovú skupinu.

Termín "nižšia" znamená podľa predloženého vynálezu v súvislosti s organickou skupinou alebo zlúčeninou to, že táto skupina alebo zlúčenina obsahuje až 10, výhodne až 6 a výhodnejšie jeden až štyri atómy uhlíka. Tieto skupiny môžu byť priame, rozvetvené alebo cyklické.

Termíny "arylamínoskupina" (a) a "arylalkylamínoskupina" (b) znamenajú v tomto poradí skupinu -NRR', kde (a) R je arylová skupina a R' je atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina alebo arylová skupina a (b) R je arylalkylová skupina a R' je atóm vodíka alebo arylalkylová skupina, arylová skupina, alkylová skupina.

Termín "acylová skupina" znamená skupinu -C(O)R, kde R je alkylová skupina alebo arylová skupina.

Termín "estery karboxylových kyselín alebo karboxyestery" znamená skupinu -C(O)OR, kde R je alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina, kde všetky tieto skupiny môžu byť prípadne substituované.

Termín "karboxylová skupina" znamená skupinu -C(O)OH.

Termín "oxoskupina" znamená skupinu =O na alkylovej skupine.

Termín "amínoskupina" znamená skupinu -NRR', kde R a R' sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylova skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina, kde všetky tieto skupiny okrem atómu vodíka môžu byť prípadne substituované; a R a R' môžu tvoriť cyklický

kruhový systém.

Termín "karbonylamínoskupina" a "-karbonylamínoskupina-" znamenajú v tomto poradí skupinu RCONR- a -CONR-, kde každá skupina R je nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina.

Termín "atóm halogénu" alebo "halo" znamená atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu a atóm jódu.

Termín "oxyalkylamino-" znamená skupinu -O-alk-NR-, kde "alk" je alkylénová skupina a R je atóm vodíka alebo alkylová skupina.

Termín "-alkylamínalkylkarboxy-" znamená skupinu -alk-NR--alk-C(O)-O-, kde "alk" je alkylénová skupina a R je atóm vodíka alebo nižšia alkylová skupina.

Termín "-alkylamínokarbonyl-" znamená skupinu -alk-NR-C(O)-, kde "alk" je alkylénová skupina a R je atóm vodíka alebo nižšia alkylová skupina.

Termín "-oxyalkyl-" znamená skupinu -O-alk-, kde "alk" je alkylénová skupina.

Termín "-alkylkarboxyalkyl-" znamená skupinu -alk-C(=O)-O-alk-, kde každá skupina "alk" je nezávisle alkylénová skupina.

Termín "alkylová skupina" znamená nasýtenú alifatickú skupinu zahŕňajúcu priame, rozvetvené a cyklické skupiny. Alkylová skupina môže byť prípadne substituovaná. Medzi vhodné alkylové skupiny patrí metylová skupina, izo-propylová skupina a cyklopropylová skupina.

Termín "cyklická alkylová skupina" alebo "cykloalkylová skupina" znamená alkylovú skupinu, ktorá je cyklická. Medzi vhodné cyklické skupiny patrí norbornylová skupina a cyklopropylová skupina. Tieto skupiny môžu byť substituované.

Termín "heterocyklická" a "heterocyklická alkylová skupina"

znamená cyklické skupiny obsahujúce 3 až 10 atómov, výhodnejšie 3 až 6 atómov, obsahujúce najmenej jeden heteroatóm, výhodne 1 až 3 heteroatómy. Medzi vhodné heteroatómy patrí atóm kyslíka, atóm síry a atóm dusíka. Heterocyklické skupiny môžu byť viazané prostredníctvom atómu dusíka alebo prostredníctvom kruhových atómov uhlíka. Medzi vhodné heterocyklické skupiny patrí pyrolidínová skupina, morfolínskupina, morfolinoetylová skupina a pyridylová skupina.

Termín "fosfonoskupina" znamená skupinu $-PO_3R_2$, kde R je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, aryllová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina.

Termín "sulfonylová skupina" znamená skupinu $-SO_3R$, kde R je atóm vodíka, alkylová skupina, aryllová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina.

Termín "alkenylová skupina" znamená nenasýtenú skupinu, ktorá obsahuje najmenej jednu dvojitú väzbu uhlík-uhlík a zahŕňa priame, rozvetvené alebo cyklické skupiny. Alkenylová skupina môže byť prípadne substituovaná. Medzi vhodné alkenylové skupiny patrí alkylová skupina. "1-alkenylová skupina" znamená alkenylovú skupinu, kde sa dvojitá väzba vyskytuje medzi prvým a druhým atómom uhlíka. Pokiaľ je 1-alkenylová skupina viazaná k inej skupine, napríklad je to substituent W viazaný k cyklickému fosf(oramid)átu, je viazaná k prvému uhlíku.

Termín "alkinylová skupina" znamená nenasýtenú skupinu, ktorá obsahuje najmenej jednu trojitú väzbu uhlík-uhlík a zahŕňa priame, rozvetvené a cyklické skupiny. Alkinylové skupiny môžu byť prípadne substituované. Vhodnou alkinylovou skupinou je etinylová skupina. "1-alkinylová skupina" znamená alkinylovú skupinu, kde sa trojitá väzba vyskytuje medzi prvým a druhým atómom uhlíka. Ak je 1-alkinylová skupina viazaná k inej skupine, napríklad je to substituent W viazaný k cyklickému fosf(oramid)átu, je viazaná k prvému uhlíku.

Termín "alkylénová skupina" znamená dvojväzbovú priamu, rozvetvenú alebo cyklickú nasýtenú alifatickú skupinu.

Termín "-cykloalkylén-COOR³" znamená dvojväzbovú cyklickú alkylovú skupinu alebo heterocyklickú skupinu obsahujúcu 4 až 6 atómov v kruhu, s 0 až 1 heteroatómom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm dusíka a atóm síry. Cyklická alkylová skupina alebo heterocyklická skupina je substituovaná skupinou -COOR³.

Termín "acyloxyskupina" znamená esterovú skupinu -O-C(O)R, kde R je atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina alebo alicyklická skupina.

Termín "aminoalkyl-" znamená skupinu NR₂-alk-, kde "alk" je alkylénová skupina a R je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina.

Termín "-alkyl(hydroxy)-" znamená skupinu OH okrem alkylovej skupiny. Ak je takto definovaná skupina X, -CH₂ je v polohe α vzhľadom na atóm fosforu.

Termín "alkylaminoalkyl-" znamená skupinu alkyl-NR-alk, kde každá skupina "alk" je nezávisle alkylénová skupina a R je atóm vodíka alebo nižšia alkylová skupina. "Nižší alkylaminoalkyl-" znamená skupinu, kde každá alkylénová skupina je nižšia alkylénová skupina.

Termín "arylaminoalkyl-" znamená skupinu aryl-NR-alk-, kde "alk" je alkylénová skupina a R je atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina. V "nižší arylaminoalkyl-", je alkylénovcu skupinou nižšia alkylénová skupina.

Termín "alkylaminoarylová skupina" znamená skupinu alkyl-NR-

-aryl-, kde "aryl" je dvojitá skupina a R je atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina. V "nižšej alkylaminoarylovej skupine" je alkylénovou skupinou nižšia alkylová skupina.

Termín "alkyloxyarylová skupina" znamená arylovú skupinu substituovanú alkyloxyskupinou. V "nižšej alkyloxyarylovej skupine" je alkylovou skupinou nižšia alkylová skupina.

Termín "aryloxyalkylová skupina" znamená alkylovú skupinu substituovanú aryloxyskupinou.

Termín "arylalkyloxyalkylová skupina" znamená skupinu aryl-alk-O-alk-, kde "alk" je alkylénová skupina. "Nižšia arylalkyloxyalkylová skupina" znamená takú skupinu, kde alkylénové skupiny sú nižšie alkylénové skupiny.

Termín "-alkoxyskupina-" alebo "-alkyloxyskupina-" znamená skupinu -alk-O-, kde "alk" je alkylénová skupina. Termín "alkoxy-" znamená skupinu alkyl-O-.

Termín "-alkoxyalkyl-" alebo "-alkyloxyalkyl-" znamená skupinu -alk-O-alk-, kde každá skupina "alk" je nezávisle vybraná z alkylénových skupín. V skupine "nižší -alkoxyalkyl-" je každá alkylénová skupina nižšia alkylénová skupina.

Termíny "alkyltio-" a "-alkyltio-" znamenajú skupiny alkyl-S- a -alk-S-, v tomto poradí, kde "alk" je alkylénová skupina.

Termín "-alkyltioalkyl-" znamená skupinu -alk-S-alk-, kde každá skupina "alk" je nezávisle vybraná z alkylénových skupín. V skupine "nižší -alkyltioalkyl-" je každá alkylénová skupina nižšia alkylénová skupina.

Termín "alkoxykarbonyloxy-" znamená skupinu alkyl-O-C(O)-O-.

Termín "aryloxykarbonyloxy-" znamená skupinu aryl-O-C(O)-O-.

Termín "alkyltiokarbonyloxy-" znamená skupinu alkyl-S-C(O)-O- .

Termín "-alkoxykarbonylamino-" znamená skupinu $\text{-alk-O-C(O)-NR}^1\text{-}$, kde "alk" je alkylénová skupina a R^1 je atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina.

Termín "-alkylaminokarbonylamino-" znamená skupinu $\text{-alk-NR}^i\text{-C(O)-NR}^1\text{-}$, kde "alk" je alkylénová skupina a R^i je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina.

Termíny "amidoskupina" alebo "karboxamidoskupina" znamenajú skupinu $\text{NR}_2\text{-C(O)-}$ a $\text{RC(O)-NR}^i\text{-}$, kde R a R^i sú atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina. Termíny nezahŕňajú močovinu, -NRC(O)-NR- .

Termíny "karboxamidoalkylarylová skupina" a "karboxamidoarylová skupina" znamenajú skupinu $\text{aryl-alk-NR}^1\text{-C(O)-}$, a $\text{-NR}^1\text{-C(O)-alk-}$, v tomto poradí, kde "aryl" je arylová skupina a "alk" je alkylénová skupina, R^1 a R je atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina.

Termíny "-alkylkarboxamido-" alebo "-alkylkarbonylamino-" znamenajú skupinu -alk-C(O)N(R)- , kde "alk" je alkylénová skupina a R je atóm vodíka alebo nižšia alkylová skupina.

Termín "-alkylaminokarbonyl-" znamená skupinu -alk-NR-C(O)- , kde "alk" je alkylénová skupina a R je atóm vodíka alebo nižšia alkylová skupina.

Termín "aminokarboxamidoalkyl-" znamená skupinu $\text{NR}_2\text{-C(O)-N(R)-alk-}$, kde R je alkylová skupina alebo atóm vodíka a "alk" je alkylénová skupina. "Nižší aminokarboxamidoalkyl-" znamená také skupiny, kde "alk" je nižšia alkylénová skupina.

Termín "tiokarbonátová skupina" znamená skupinu $-O-C(S)-O-$ buď v reťazci alebo v cyklickej skupine.

Termín "hydroxyalkylová skupina" znamená alkylovú skupinu substituovanú jednou hydroxylovou skupinou.

Termín "halogénalkylová skupina" znamená alkylovú skupinu substituovanú jedným atómom halogénu vybraným zo skupiny, ktorú tvorí atóm jódu, atóm chlóru, atóm brómu, atóm fluóru.

Termín "kyanoskupina" znamená skupinu $-C\equiv N$.

Termín "nitroskupina" znamená skupinu $-NO_2$.

Termín "acylaalkylová skupina" znamená skupinu $alkyl-C(O)-alk-$, kde "alk" je alkylénová skupina.

Termín "heteroarylaalkylová skupina" znamená alkylovú skupinu substituovanú heteroarylovou skupinou.

Termín "1,1-dihalogénalkyl-" znamená skupinu X, kde poloha 1 a teda atómy halogénu sú α k atómu fosforu.

Termín "perhalogeno" znamená skupiny, kde každá väzba C-H v alifatickej alebo aromatickej skupine je nahradená väzbou C-halogén. Medzi vhodné perhalogenoskupiny patrí skupina $-CF_3$ a skupina $-CFCl_2$.

Termín "guanidinoskupina" znamená skupinu $-NR-C(NR_2)_2$ a tiež skupinu $-N=C(NR_2)_2$, kde každá skupina R je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinyllová skupina, arylová skupina a alicyklická skupina, kde všetky tieto skupiny okrem atómu vodíka sú prípadne substituované.

Termín "amidinoskupina" znamená skupinu $-C(NR)-NR_2$, kde každá skupina R je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinyllová skupina,

na, arylová skupina a alicyklická skupina, kde všetky tieto skupiny okrem atómu vodíka sú prípadne substituované.

Termín "2-tiazolylová skupina" alebo "2-oxazolylová skupina" alebo "2-selenozolylová skupina" znamená zodpovedajúcu zásadu a pripojenie skupiny X v polohe 2 heterocyklu.

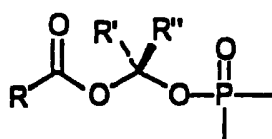
Termín "farmaceuticky prijateľná soľ" zahŕňa soli zlúčenín všeobecného vzorca I a ich preliečiv odvodených od kombinácie zlúčeniny podľa predloženého vynálezu a organickej alebo anorganickej kyseliny alebo zásady. Medzi vhodné kyseliny patrí kyselina chlorovodíková.

Termín "preliečivo" znamená podľa predloženého vynálezu akúkoľvek zlúčeninu, ktorá po podávaní do biologického systému generuje "liečebnú" látku (biologicky aktívnu zlúčeninu ako výsledok spontánnej chemickej reakcie (reakcií), enzýmovo katalyzovanej chemickej reakcie (reakcií), a/alebo metabolickej chemickej reakcie (reakcií)). Štandardné preliečivá vznikajú s použitím skupín viazaných k funkčným skupinám, napríklad k hydroxylovej skupine, tiolovej skupine, karboxylovej skupine alebo skupine R_2N- , asociovaných s inhibítorom FBPázy a štiepia sa *in vivo*. Medzi štandardné preliečivá patria estery karboxylátu, kde skupinou je alkylová skupina, arylová skupina, aryalkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a tiež estery hydroxyly, tiolu a aminorov, kde viazanou skupinou je acylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, fosfát alebo sulfát, vynález sa však neobmedzuje len na tieto príklady. Skupiny sú uvedené len formou príkladov a odborník pracujúci v tejto oblasti môže pripraviť iné známe druhy preliečiv. Tieto preliečivá zlúčenín I a X patria do rozsahu podľa predloženého vynálezu. Preliečivá musia podliehať určitej forme chemickej transformácie, pričom vzniká zlúčenina, ktorá je biologicky aktívna alebo je prekursorom biologicky aktívnej zlúčeniny. V niektorých prípadoch je preliečivo biologicky aktívne, obvykle menej, ako liečivo samotné a slúži na zlepšenie účinnos-

ti alebo bezpečnosti prostredníctvom zlepšenej orálnej biologickej využiteľnosti, farmakodynamického polčasu rozpadu, a tak ďalej.

Termín "esterové preliečivo" znamená podľa vynálezu nasledujúce skupiny a kombinácie týchto skupín, vynález sa však neobmedzuje len na tieto príklady:

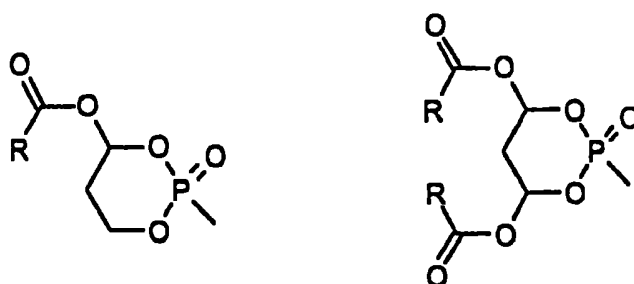
[1] Acyloxyalkylestery, ktoré sú opísané v literatúre (Farquhar a kol., J. Pharm. Sci. 72, 324-325 (1983)) a majú vzorec A



Vzorec A

kde R, R' a R'' sú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, alkylarylová skupina a alicyklická skupina; (pozri Medzinárodné patentové prihlášky WO 90/19155; WO 90/10636).

[2] Ďalšími acyloxyalkylestermi sú také zlúčeniny, v ktorých je alicyklický kruh tvorený tak, ako je uvedené vo vzorci B. Ukázalo sa, že tieto estery generujú nukleotidy obsahujúce fosfor vo vnútri buniek prostredníctvom predpokladanej postupnosti reakcií začínajúcich deesterifikáciou s pokračujúcich sériou eliminačných reakcií (napríklad Freed a kol., Biochem. Pharm. 38: 3193-3198 (1989)).



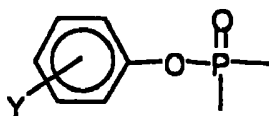
Vzorec B

kde R je atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, alkylarylová skupina, alkoxyskupina, aryloxyskupina, alkyltio skupina,

aryltioskupina, alkylaminoskupina, arylaminoskupina, cykloalkylová skupina alebo alicyklická skupina.

[3] Ďalšia trieda týchto dvojnásobných esterov je známa ako alkyloxykarbonyloxymetylestery, ako je uvedené vo vzorci A, kde R je alkoxyskupina, aryloxyskupina, alkyltioskupina, aryltioskupina, alkylaminoskupina a arylaminoskupina; R' a R'' sú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, alkyl-arylová skupina a alicyklická skupina, a bola študovaná v oblasti laktámových antibiotík (Tatsuo Nishimura a kol., J. Antibiotics, 1987, 40(1), 81-90; prehľad pozri Ferres, H., Drugs of Today, 1983, 19, 499). Nedávno Cathy, M.S., a kol. (abstrakt z AAPS Western Regional Meeting, apríl, 1997) preukázal, že tieto alkyloxykarbonyloxymetylesterové preliečivá na (9-[(R)-2-fosfonmetoxy]propyl]adeníne (PMPA) sú u psov biologicky využiteľné až do 30%.

[4] Arylestery sa tiež používajú ako fosfonátové preliečivá (napríklad Erion, DeLambert a kol., J. Med. Chem. 37: 496, 1994; Serafinowska a kol., J. Med. Chem. 38: 1372, 1995). Fenylové a tiež mono- a polysubstituované fenylové precestery generujú materskú fosfónovú kyselinu pri štúdiách uskutočňovaných na zvieratách a človeku (vzorec C). Opísaný je ďalší prístup, kde Y je ester karboxylovej skupiny v polohe orto vzhľadom na fosfonát. Khamnei a Torrence, J. Med. Chem.; 39: 4109-4115 (1996).

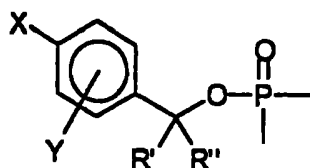


Vzorec C

kde Y je atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, alkyl-arylová skupina, alkoxyskupina, acyloxyskupina, atóm halogénu, aminoskupina, alkoxykarbonylová skupina, hydroxylová skupina, kyancskupina a alicyklická skupina.

[5] Uvádza sa tiež, že benzylestery generujú materskú fosfónovú kyselinu. V niektorých prípadoch, s použitím substituentov v po-

lohe para, sa môže urýchliť hydrolýza. Benzylové analógy so 4-acyloxy alebo 4-alkyloxyskupinami [vzorec D, X = H, OR alebo O(CO)R alebo O(CO)OR] môžu generovať 4-hydroxyzlúčeninu pôsobením enzýmov, napríklad oxidáz, esteráz a tak ďalej, ľahšie. Príklady tejto triedy preliečiv sú opísané v Mitchell a kol., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345 (1992); Brook a kol., WO 91/19721.

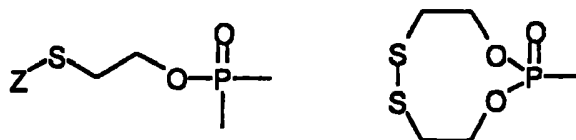


Vzorec D

kde X a Y sú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, alkylarylová skupina, alkoxyskupina, acyloxy-skupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, perhalogénalkylová skupina, atóm halogénu alebo alkyloxykarbonylová skupina; a

R' a R'' sú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, alkylarylová skupina, atóm halogénu a alicyklická skupina.

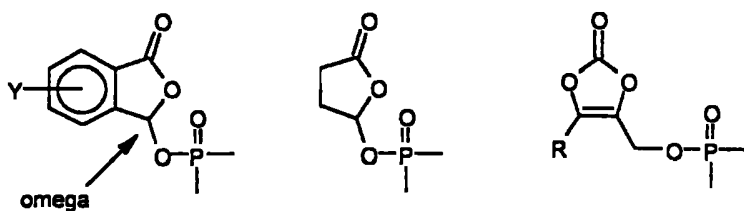
[6] Opísané sú fosfonátové proestery obsahujúce tioskupinu, ktoré sú vhodné na doručenie inhibítorov FEPázy do hepatocytov. Ako je zrejmé zo vzorca E, obsahujú tieto proestery chránenú tioetylovú skupinu. Môže byť esterifikovaný jeden alebo viac atómov kyslíka fosfonátu. Pretože mechanizmus, ktorý vedie k deesterifikácii vyžaduje vznik voľného tiolátu, je možné použiť rôzne ochranné skupiny. Disulfid sa napríklad redukuje procesom sprostredkovaným reduktázou (Puech a kol., Antiviral Res., 22:155-174 (1993)). Tioestery budú tiež po hydrolýze sprostredkovanej esterázou generovať voľné tioláty. Benzaria, a kol., J. Med. Chem., 39:4953 (1996). Sú tiež možné cyklické analógy a ukázalo sa, že uvoľňujú fosfonát v izolovaných hepatocytoch krýs. Tieto cyklické disulfidy uvedené ďalej neboli skôr opísané a sú nové.



Vzorec E

kde Z je alkylkarbonylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina alebo alkyltioskupina.

Medzi ďalšie príklady vhodných preliečív patrí trieda proesterov, ktorej príklady sú uvedené v Biller a Magnin (U.S. Patent č. 5 157 027); Serafinowska a kol., (J. Med. Chem. 38, 1372 (1995)); Starrett a kol., (J. Med. Chem. 37, 1857 (1994)); Martin a kol., J. Pharm. Sci. 76, 180 (1987); Alexander a kol., Collect. Czech. Chem. Commun, 59, 1853 (1994)); a EPO patentovej prihláške 0 632 048 A1. Niektoré opísané štruktúrne triedy sú prípadne substituované, a patria medzi ne kondenzované laktóny viazané v polohe ω (vzorca E-1 a E-2) a prípadne substituované 2-oxo-1,3-dioxolény viazané prostredníctvom metylénovej skupiny k atómu kyslíka na fosfore (vzorec E-3), ako sú:



3-ftalidyl
E-1

2-oxotetrahydrofuran-5-yl
E-2

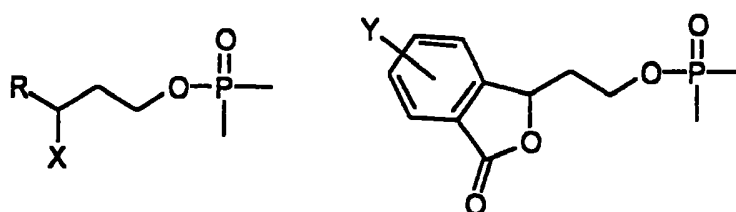
2-oxo-4,5-didehydro-1,3-dioxolánmetyl
E-3

kde R je atóm vodíka, alkyllová skupina, cykloalkyllová skupina alebo alicyklická skupina; a

kde Y je atóm vodíka, alkyllová skupina, aryllová skupina, alkylarylová skupina, kyanoskupina, alkoxyskupina, acyloxyskupina, atóm halogénu, aminoskupina, alicyklická skupina a alkoxykarbonylová skupina.

Preliečivá vzorca E-3 sú príkladom "prípadne substituovanej alicyklickej skupiny, kde cyklická skupina obsahuje karbonát alebo tiokarbonát".

[7] Na doručenie inhibítorov FBPázy do hepatocytov sa môžu použiť tiež proestery propylfosfonátu. Tieto proestery obsahujú hydroxylovú skupinu a hydroxylové deriváty v polohe 3 propylovej skupiny sú uvedené vo vzorci F. Skupiny R a X môžu tvoriť cyklický kruhový systém, ako je uvedené vo vzorci F. Môže byť esterifikovaný jeden alebo viac atómov kyslíka.



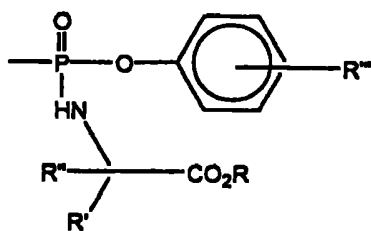
Vzorec F

kde R je alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina;

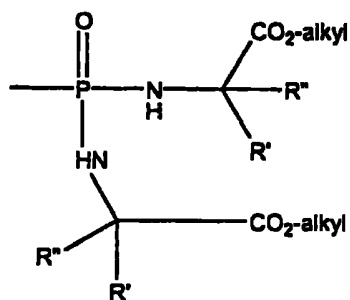
X je atóm vodíka, alkylkarbonyloxyskupina, alkyloxykarbonyloxy-skupina; a

Y je alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, alkoxy-skupina, alkylaminoskupina, alkyltioskupina, atóm halogénu, atóm vodíka, hydroxylová skupina, acyloxy-skupina, aminoskupina.

[8] Ako fosfátové preliečivá sa vynášli deriváty fosforamidátu (napríklad McGuigan a kol., J. Med. Chem., 1999, 42: 393 a odkazy tu citované) a fosfonátové preliečivá (Bischofberger a kol., US 5 798 340 a odkazy tu citované) a majú vzorce G a H.



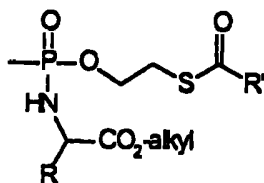
Vzorec G



Vzorec H

Ako fosfonátové preliečivá sa tiež študovali cyklické fosforamidáty, pretože sa predpokladá, že budú stabilnejšie v porovnaní s necyklickými fosforamidátmi (napríklad Starrett a kol., J. Med. Chem., 1994, 37: 1857).

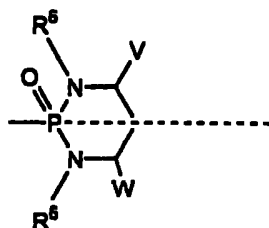
Ďalší typ nukleotidového preliečiva je uvedený ako kombinácia *S*-acyl-2-tioetylesteru a fosforamidátu (Eggen a kol., Nucleosides & Nucleotides, 1999, 18, 981), ako je uvedené vo vzorci J.



Vzorec J

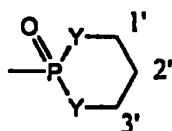
Ďalšie preliečivá môžu byť založené na zlúčeninách známych z literatúry a sú to napríklad substituované etyly, napríklad bis(trichlóretyl)estery ako je uvedené v McGuigan, a kol. Bioorg Med. Chem. Lett., 3: 1207-1210 (1993)), a fenylové a benzylové kombinované nukleotidestery, ako je uvedené v Meier, C. a kol., Bioorg. Med. Chem. Lett., 7:99-104 (1997).

Štruktúra

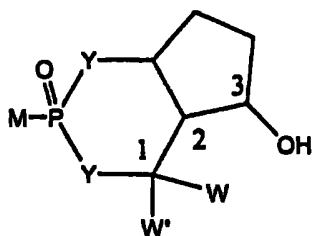


má rovinu symetriu prechádzajúcu cez dvojitzú väzbu fosfor-kyslík, kde $R^5=R^6$, $V=W$, $W'=H$, a V a W sú buď obidve otočené hore alebo obidve otočené dole. To isté platí o štruktúrach, kde každá skupina $-NR^6$ je nahradená skupinou $-O-$.

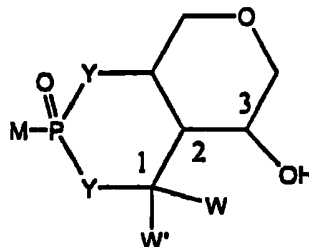
Termín "cyklický 1',3'-propánester", "cyklický 1,3-propánester", "cyklický 1',3'-propanylester" a "cyklický 1,3-propanylester" znamená nasledujúcu štruktúru:



Výraz "V a Z sú spolu viazané prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina obsahujúca 5 až 7 atómov, prípadne obsahujúca 1 heteroatóm, substituované hydroxylovou skupinou, acyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou alebo aryl-oxycarbonyloxyskupinou viazanou k atómu uhlíka, ktorý je tri atómy od obidvoch skupín Y viazaných k fosforu" zahŕňa nasledujúce skupiny:

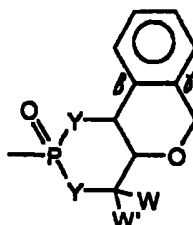


a

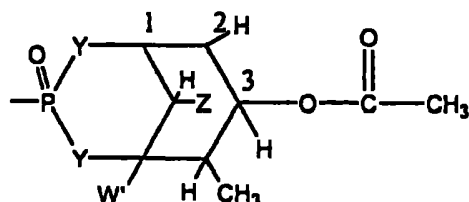


Štruktúra uvedená skôr (vľavo) má ďalšie 3 atómy uhlíka, ktoré tvoria päťčlennú cyklickú skupinu. Tieto cyklické skupiny musia mať opísanú substitúciu, aby sa mohli oxidovať.

Výraz "V a Z sú spolu viazané prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, obsahujúca prípadne jeden heteroatóm, ktorá je kondenzovaná k arylovej skupine viazanej v β a γ polohe k Y viazanej k fosforu" zahŕňajú nasledujúce skupiny:



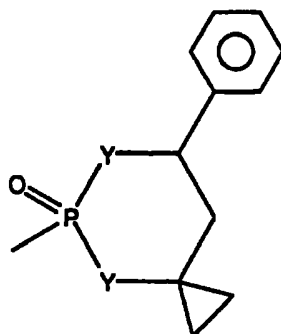
Výraz "V a W sú spolu viazané prostredníctvom ďalších 3 atómov uhlíka, pričom vzniká prípadne substituovaná cyklická skupina obsahujúca 6 atómov uhlíka a substituovaná jedným substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkyltiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, viazané k jednému z uvedených ďalších atómov uhlíka, ktorý je tri atómy od Y viazané k fosforu" zahŕňa nasledujúcu skupinu:



Uvedená štruktúra má acyloxysubstituent, ktorý je tri atómy uhlíka od Y a prípadný substituent, skupinu CH_3 , na novom, šesťčlennom kruhu. V každej z nasledujúcich polôh musí byť prítomný najmenej jeden atóm vodíka: uhlík viazaný k Z; obidva atómy uhlíka v polohe α vzhľadom na uhlík označený číslom "3"; a atóm uhlíka viazaný k " $\text{CC}(\text{O})\text{CH}_3$ ".

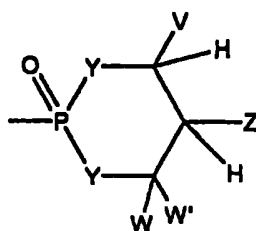
Výraz "W a W' sú spolu viazané prostredníctvom ďalších 2 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca 0 až 2 heteroatómy a V musí byť arylová skupina, substituovaná

arylová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina" zahŕňajú nasledujúce štruktúry:



Štruktúra obsahuje ako V arylovú skupinu a spiro-kondenzovanú cyklopropylovú skupinu ako W a W'.

Termín "cyklický fosf(oramid)át" znamená skupinu



kde Y je nezávisle skupina -O- alebo skupina -NR^ε-. Atóm uhlíka viazaný k V musí obsahovať C-H väzbu. Atóm uhlíka viazaný k Z musí tiež obsahovať C-H väzbu.

Termín "zlepšujúci" znamená zvyšujúci alebo zlepšujúci špecifickú vlastnosť.

Termín "zlepšená orálna biologická využiteľnosť" znamená zvýšenie absorpcie dávky materského liečiva alebo preliečiva (ktoré nie je podľa vynálezu) najmenej o 50% z gastrointestinálneho traktu. Výhodnejšie je táto hodnota najmenej 100%. Meranie orálnej biologickej využiteľnosti znamená obvykle meranie hladiny preliečiva, liečiva alebo metabolitu liečiva v krvi, tkanive alebo moči po orálnom podaní v porovnaní s meraniami uskutočnenými po systémovom podávaní.

Termín "materské liečivo" znamená akúkoľvek zlúčeninu, ktorá

poskytuje rovnakú biologicky aktívnu zlúčeninu. Formou materského liečiva je $M-X-P(O)(OH)_2$ a štandardné preliečivá, ako sú estery.

Termín "metabolit liečiva" znamená akúkoľvek zlúčeninu produkovanú *in vivo* alebo *in vitro* z materského liečiva, ktorá môže obsahovať biologicky aktívne liečivo.

Termín "farmakodynamický polčas rozpadu" znamená čas po podávaní liečiva alebo preliečiva, za ktorý sa pozoruje úbytok jednej polovici meranej farmakologickej odozvy. Farmakodynamický polčas rozpadu sa zlepši, keď sa polčas rozpadu zvýši výhodne o najmenej 50%.

Termín "farmakokinetický polčas rozpadu" znamená čas po podávaní liečiva alebo preliečiva, za ktorý sa pozoruje úbytok jednej polovici koncentrácie liečiva v plazme alebo tkanive.

Termín "terapeutický index" znamená pomer dávky liečiva alebo preliečiva, ktorý poskytne terapeuticky prospešnú odozvu vzhľadom na dávku, ktorá poskytne nežiaducu odozvu, ako je smrť, zvýšenie ukazovateľov, ktoré naznačujú toxicitu a/alebo farmakologické vedľajšie účinky.

Termín "biologicky aktívne liečivo alebo činidlo" znamená chemický objekt, ktorý poskytuje biologický účinok. Aktívne liečivá alebo činidlá teda zahŕňajú zlúčeniny, ktoré sú ako $M-X-P(O)(OH)_2$ biologicky aktívne.

Termín "terapeuticky účinné množstvo" znamená množstvo, ktoré má akýkoľvek výhľadný účinok pri liečení ochorenia alebo stavu.

Inhibitory FBPázy používané podľa predloženého vynálezu sú zlúčeniny, ktoré inhibujú aktivitu humánnej FBPázy (príklad A), inhibujú produkciu glukózy z hepatocytov (príklady C a D), znižujú hladinu glukózy u hladných zvierat (príklady E a F) a zni-

žujú hladinu glukózy v krvi na zvieracích modeloch diabetu (príklady N až T).

Senzibilizátory na inzulín používané podľa predloženého vynálezu sú zlúčeniny, ktoré menia odozvu tela na endogénny alebo exogénny inzulín alebo molekuly podobné inzulínu. Táto odozva môže zahŕňať zlepšenie hospodárenia s glukózou v celom tele, zníženie hepatického uvoľňovania glukózy, zvýšenie glykogenézy sprostredkovanej inzulínom a ďalšie prejavy zlepšenia periférnej rezistencie na inzulín. V niektorých prípadoch inzulínové senzibilizátory používané podľa predloženého vynálezu môžu tiež znížiť obeh triglyceridov a/alebo voľných mastných kyselín, môžu zvýšiť HDL hladiny cholesterolu, môžu znížiť hyperinzulinémiu alebo môžu zlepšiť pankreatickú inzulínovú sekrečnú odozvu. Medzi príklady inzulínových senzibilizátorov patria zlúčeniny, ktoré aktivujú alebo sú agonisty receptorov PPAR γ , sú ligandy RXR, ktoré aktivujú transkripčnú aktivitu heterodiméra RXR:PPAR γ alebo sú zlúčeniny, ktoré dosahujú zvýšenie inzulínovej senzitivity prostredníctvom modulácie aktivity enzýmov v bunkových signálnych dráhach súvisiacich s aktiváciou receptora inzulínu. Medzi enzýmy v týchto dráhach patrí proteínkináza C, tyrozínfosfatáza, PI-3-kináza, MAP kináza a ďalšie. Inzulínové senzibilizátory používané podľa predloženého vynálezu majú afinitu k PPAR γ 1, PPAR γ 2, a/alebo iným izoformám zo skupiny PPAR γ a obsahujú buď tiazolidíndiónovú kruhovú štruktúru, modifikovanú tiazolidíndiónovú kruhovú štruktúru alebo majú štruktúru, ktorá nie je podobná tiazolidíndiónom (napríklad 3-aryl-2-alkoxypropánové kyseliny). Inzulínové senzibilizátory zahŕňajú zlúčeniny s afinitou k RXR α , RXR β , RXR γ a/alebo iným izoformám receptora RXR a sú to buď retinoidy, ako je 9-cis-retínová kyselina a jej analógy, rexinoidy, ako sú analógy (tetrametyltetrahydronaftyl)-karbonylbenzoovej kyseliny alebo sú to zlúčeniny z iných štruktúrnych tried. Inzulínové senzibilizátory podľa predloženého vy-

nálezu typicky vykazujú aktivitu pri testoch, ktoré sú vhodné na charakterizáciu zlúčenín pôsobiacich ako inzulínové senzibilizátory. Medzi také testy patrí napríklad: (a) PPAR γ väzbový test; (b) RXR alebo RXR-PPAR γ aktivačný test (napríklad test kotransfekcie alebo *cis-trans* test); (c) inzulínové signálne testy, ako sú testy, pri ktorých sa meria fosforylácia/expresia receptora alebo signálneho proteínu; (d) adipocytový väzbový test; (e) test absorpcie glukózy v adipocytoch alebo L6 myocytoch; (f) test diferenciácie adipocytov s použitím akumulácie triglyceridu, oxidácie glukózy alebo exprese génu metabolizmu tukov/sacharidov; (g) testy sekrécie inzulínu v bunkách β ostrovčekov alebo perfundovanej slinivky brušnej; (h) histologický test pankreatických ostrovčekov; (i) *in vivo* testy hospodárenia s glukózou; (j) testy celkovej telesnej citlivosti na inzulín s použitím *in vivo* hyperinzulinemickej-glukózovej svorkovej techniky; (k) testy hepatického uvoľňovania glukózy s použitím značenia alebo NMR techník; a (l) znižovanie antihyperglykemickej aktivity a/alebo aktivity triglycerid/mastná kyselina na zvieracích modeloch diabetu, ako sú KK, ob/ob alebo db/db myši alebo ZDF krysy.

Podrobný opis vynálezu

Predložený vynález sa týka kombinovanej terapie a kompozície na liečenie diabetu a ochorení reagujúcich na zvýšenie glykemickej kontroly alebo zníženie hladiny inzulínu. Kombinovaná terapia zahŕňa podávanie jedného alebo viacerých inhibítorov FBPázy a jedného alebo viacerých činidiel o ktorých je známe, že podporujú pôsobenie inzulínu, to znamená činidiel senzibilizujúcich na inzulín. Medzi známe senzibilizátory na inzulín patria tiazolidindióny, agonisty PPAR γ , ligandy RXR a inhibítory systému RAX alebo pôsobenie angiotenzínu II. Terapia je vhodná na liečenie ochorení vyznačujúcich sa hyperglykémiou, oslabenou toleranciou proti glukóze alebo rezistenciou na inzulín. Medzi také ochorenia patrí diabetes, obezita, vysoký krvný tlak,

zniženie tolerancie proti glukóze a polycystický syndróm vaječníkov, pankreatitída a ochorenie obličiek.

V niektorých prípadoch kombinovaná terapia poskytuje spôsob zlepšenia glykemickej kontroly. Kombinovaná terapia poskytuje zlepšenú liečbu jedného alebo viacerých z týchto ochorení vzhľadom na liečbu každým činidlom zvlášť. Kombinovaná liečba poskytuje spôsob zlepšenia glykemickej kontroly u NIDDM pacientov vzhľadom na výsledky dosiahnuté každým činidlom zvlášť. Kombinovaná terapia môže viesť k zníženiu hepatického uvoľňovania glukózy v porovnaní s výsledkami pozorovanými pri dávkach inzulínového senzibilizačného činidla znižujúcich hladínú glukózy. Ďalej môže kombinovaná terapia viesť k zlepšeniu odolnosti proti inzulínu a/alebo sekrécii inzulínu v porovnaní s výsledkami pozorovanými u unhibítorov FBPázy. V iných prípadoch má kombinácia inzulínového senzibilizátora s inhibítorom FBPázy, alebo naopak, bezvýznamný vplyv na glykémiu, ale vedie k zlepšeniu liečby pomocou minimalizácie potenciálnych nežiaducich farmakologických vplyvov, ktoré sú niekedy spojené s liečbou inhibítormi FBPázy a senzibilizátormi na inzulín. Napríklad, FBPázová liečba môže byť spojená so zvýšením hladiny laktátu, triglyceridov, voľných mastných kyselín alebo s potenciálnymi vedľajšími účinkami vyplývajúcimi z vylučovania inhibítora obličkami. O liečke senzibilizátormi na inzulín je známe, že je spojená s nárastom hmotnosti, zvýšením hladiny enzýmov v pečeni a znížením hematokritu. Ešte ďalší aspekt podľa predloženého vynálezu spočíva v tom, že sa pomocou kombinovanej terapie dosiahnu podobné úspechy, ako sa pozorujú pri liečbe jedným alebo druhým činidlom samotným, ale pri značne nižších dávkach. Nižšie dávky zlepšujú alebo eliminujú vedľajšie účinky a/alebo toxicitu spojenú s jednotlivými liečebnými činidlami. Kombinovaná terapia sa uskutočňuje podávaním činidiel pacientovi buď oddelene alebo súčasne.

Najvýhodnejšie je podávanie obidvoch činidiel súčasne buď

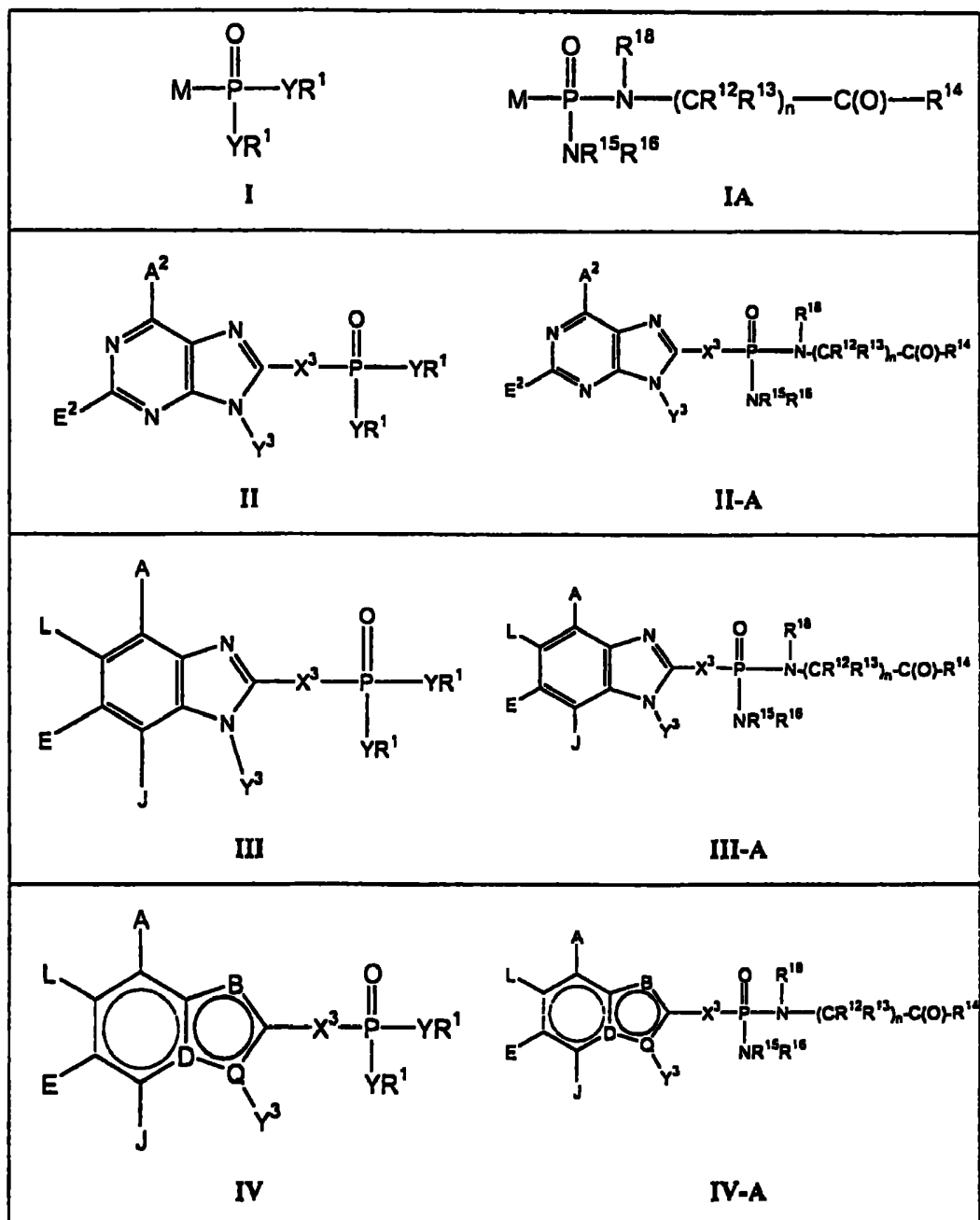
v jednej tobolke alebo vo forme oddelených tabletiiek. Ďalším výhodným uskutočnením je podávanie obidvoch činidiel pri jedle (tesne pred jedlom alebo tesne po jedle). Ďalším výhodným uskutočnením je podávanie inzulínového senzibilizátora v priebehu jedla a inhibítora FBPázy v čase, keď sa neje, ako napríklad na lôžku.

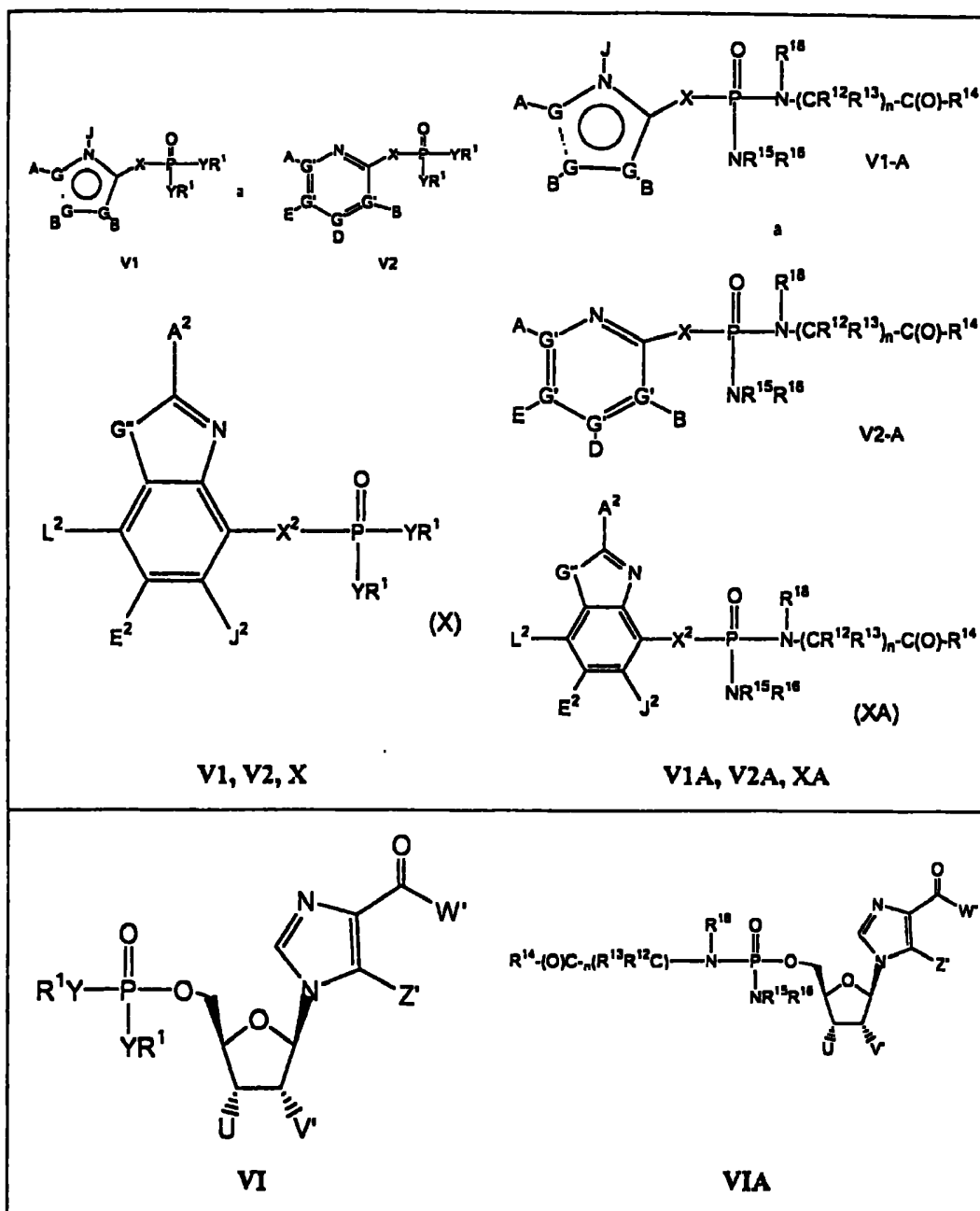
Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu pri liečbe podávať akýmkoľvek vhodným spôsobom, vrátane orálneho, rektálneho, nazálneho, miestneho, vaginálneho, parenterálneho (vrátane subkutánneho, intramuskulárneho, vnútrožilového a intradermálneho) a transdermálneho podávania. Výhodné je orálne podávanie.

Predložený vynález sa týka spôsobov a prostriedkov na liečenie pacienta s NIDDM alebo s ochorením súvisiacim s rezistenciou na inzulín, pomocou podávania kompozície obsahujúcej farmaceuticky účinné množstvo činidla, ktoré zlepšuje citlivosť na inzulín a farmaceuticky účinného množstva inhibítora FBPázy tomuto pacientovi. Kompozícia podľa predloženého vynálezu je vhodná na liečenie, zlepšenie alebo prevenciu jedného alebo viacerých symptémov NIDDM. Výhodná kombinácia liečiv bude mať vysokú účinnosť a nízku toxicitu, čo sa môže určiť pomocou štandardných farmaceutických postupov na bunkových kultúrach alebo na experimentálnych zvieracích modeloch, napríklad pomocou určenia LD₅₀ a ED₅₀.

Výhodné inhibítory FBPázy podľa predloženého vynálezu sú zlúčeniny, ktoré inhibujú aktivitu enzýmu, čo sa určí pomocou *in vitro* inhibičných štúdií (príklady A-D). V niektorých prípadoch môže byť na generovanie inhibítora FBPázy potrebná *in vivo* metabolická aktivácia zlúčeniny. Táto trieda zlúčenín môže byť neaktívna pri *screene* inhibície enzýmu (príklad A), môže alebo nemusí byť aktívna v hepatocytoch (príklady C a D), ale je aktívna *in vivo*, čo je možné dokázať znížením hladiny glukózy u normálnych, hladných krýs (príklady E a F) a/alebo na zvieracích modeloch diabetu (príklady N až T).

Aj keď sa predložený vynález neobmedzuje na nasledujúce štruktúry, majú inhibítory FBPázy všeobecne nasledujúce vzorce:



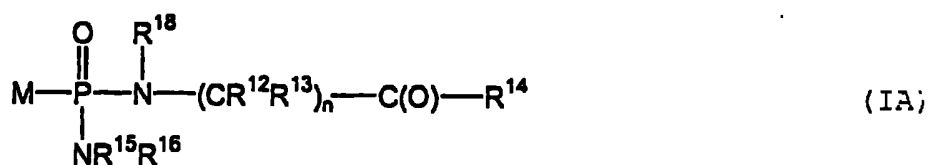


Výhodné zlúčeniny

Vhodné alkylové skupiny zahŕňajú skupiny obsahujúce 1 až 20 atómov uhlíka. Vhodné arylové skupiny zahŕňajú skupiny obsahujúce 1 až 20 atómov uhlíka. Vhodné arylalkylové skupiny zahŕňajú skupiny, ktoré obsahujú 2 až 21 atómov uhlíka. Vhodné acyloxy-skupiny zahŕňajú skupiny obsahujúce 1 až 20 atómov uhlíka. Vhodné alkylénové skupiny zahŕňajú skupiny obsahujúce 1 až 20 atómov uhlíka. Vhodné alicyklické skupiny zahŕňajú skupiny obsahujúce 3

až 20 atómov uhlíka. Vhodné heteroarylové skupiny zahŕňajú skupiny obsahujúce 1 až 20 atómov uhlíka a 1 až 4 heteroatómy, výhodne nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka, atóm fosforu a atóm síry. Vhodné heteroalicyklické skupiny zahŕňajú skupiny obsahujúce 2 až 20 atómov uhlíka a 1 až 5 heteroatómov, výhodne nezávisle od seba vybraných zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka, atóm fosforu a atóm síry.

Výhodné sú nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca IA:



kde sa zlúčeniny všeobecného vzorca Ia *in vivo* alebo *in vitro* prevedú na M-PO_3^{2-} , čo je inhibítor fruktóza-1,6-bisfosfatázy a n je celé číslo 1 až 3;

R^{15} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina alebo spolu s R^{12} je viazaná prostredníctvom 1 až 4 atómov uhlíka, pričom vzniká cyklická skupina;

R^{12} a R^{13} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia arylalkylová skupina, kde všetky skupiny sú prípadne substituované alebo R^{12} a R^{13} sú spolu viazané prostredníctvom 2 až 6 atómov uhlíka, pričom vzniká cyklická skupina;

každá skupina R^{14} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{OR}^{17}$, skupina $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$, skupina $-\text{NHR}^{17}$ a skupina $-\text{SR}^{17}$;

R^{18} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia arylalkylová skupina alebo spolu so skupinou R^{15} je viazaná prostredníctvom 2 až 6 atómov, prípadne zahŕňajúcich 1 heteroatóm vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm dusíka a atóm síry;

R^{16} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)R^{14}$, nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia arylalkylová skupina alebo spolu so skupinou R^{15} je viazaná prostredníctvom 2 až 6 atómov, prípadne zahŕňajúcich jeden heteroatóm vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm dusíka a atóm síry;

každá skupina R^{17} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina a nižšia arylalkylová skupina alebo spolu R^{17} a R^{17} na atóme dusíka je viazaná prostredníctvom 2 až 6 atómov prípadne zahŕňajúcich jeden heteroatóm vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm dusíka a atóm síry;

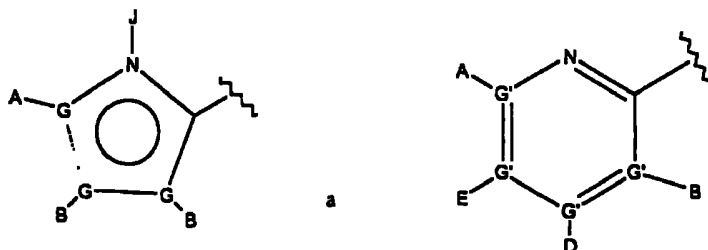
a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Výhodnejšie sú inhibitory FBPázy, kde $M-PO_3^{2-}$ má IC_{50} na izolovanom humánnom enzýme FBPázy nižšie alebo rovné $5 \mu M$. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, ktoré sa viažu k AMP väzbovému miestu FBPázy.

V jednom aspekte sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca Ia alebo všeobecného vzorca I, kde X je skupina F^5-X-

kde

R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí



kde:

každá skupina G je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm uhlíka, atóm dusíka, atóm kyslíka, atóm síry a atóm selénu a kde len jedna zo skupín G môže byť atóm kyslíka, atóm síry alebo atóm selénu a najviac jedna skupina G je atóm dusíka;

každá skupina G' je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm uhlíka a atóm dusíka a kde maximálne dve skupiny G' sú atóm dusíka;

A je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atóm halogénu, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-SO_2R^3$, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, perhalogénalkylová skupina, halogénalkylová skupina, arylová skupina, skupina $-CH_2OH$, skupina $-CH_2NR^4_2$, skupina $-CH_2CN$, skupina $-CN$, skupina $-C(S)NH_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, skupina $-N_3$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$, skupina $-NHAc$, a nula;

každá skupina B a D je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-CN$, skupina $-NR^5_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogénalkylová skupina, atóm halogénu, nitroskupina a nula, pričom všetky skupiny, okrem atómu vodíka, kyanoskupiny, perhalogénalkylovej skupiny, nitroskupiny a atómu halogénu, sú prípadne substituované;

E je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CN$, skupina $-NR^3_2$, skupina $-NO_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogénalkylová skupina, atóm halogénu a nula, kde všetky skupiny okrem atómu vodíka, kyanoskupiny, perhalogénalkylovej skupiny a atómu halogénu sú prípadne substituované;

J je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a nula;

X je prípadne substituovaná mostíková skupina, ktorá spája R^5 s atómom fosforu prostredníctvom 2 až 4 atómov, vrátane 0 až 1 heteroatómu vybraného zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry, okrem toho, keď X je močovina alebo karbamát, ide o 2 heteroatómy, mostík sa meria ako najkratšia cesta

medzi R^5 a atómom fosforu, a kde atóm viazaný na atóm fosforu je atóm uhlíka a kde X je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -alkyl(hydroxy)-, skupina -alkinyl-, skupina -heteroarylaryl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -1,1-dihalogénalkyl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyloxy-, skupina -alkyltioalkyl-, skupina -alkyltio-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -karbonyloxyalkyl-, skupina -alkoxykarbonylamino- a skupina -alkylaminokarbonylamino, kde všetky tieto skupiny sú prípadne substituované; s výhradou, že X nie je substituovaná skupinou $-COOR^2$, skupinou $-SO_3H$ alebo skupinou $-PO_3R^2_2$;

R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, aryllová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina alebo spolu R^4 a R^1 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

každá skupina R^9 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina alebo spolu R^9 a R^9 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^{12} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, aryllová skupina, skupina $-NR^2_2$, a skupina $-OR^2$;

a s výhradou, že:

- 1) keď G' je atóm dusíka, potom príslušné A, B, D alebo E je nula;
- 2) najmenej jedna skupina A a B alebo A, B, D a E nie je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka alebo nula;
- 3) keď R^5 je šesťčlenný kruh, potom X nie je žiadny dvojatómový mostík, prípadne substituovaná skupina -alkyloxy- alebo prípadne substituovaná skupina -alkyltio-;
- 4) keď G je atóm dusíka, potom príslušné A alebo B nie je atóm halogénu alebo skupina priamo viazaná na G prostredníctvom hete-

roatomu;

5) keď X nie je skupina -heteroaryl-, potom R^5 nie je substituovaná dvoma alebo viacerými arylovými skupinami;

a ich farmaceuticky prijateľné preliečivá a soli.

Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde keď R^5 je 2-tiazolylová skupina, 2-oxazolylová skupina alebo 2-selenazolylová skupina, a X je skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyltioalkyl-, skupina -alkyloxy-, alebo skupina -alkyltio-, potom A nie je skupina $-CONH_2$ a B nie je atóm vodíka. Výhodné sú tiež také zlúčeniny, kde keď R^5 je 2-tiazolylová skupina, 2-oxazolylová skupina, alebo 2-selenazolylová skupina, potom X nie je skupina -alkyloxyalkyl-, skupina -alkyltioalkyl-, skupina -alkyloxy-, alebo skupina -alkyltio-.

Výhodne majú zlúčeniny všeobecného vzorca Ia $IC_{50} \leq 50 \mu M$ pri produkcii glukózy na izolovaných hepatocytoch krýs.

Medzi výhodnejšie skupiny R^5 patrí pyrolylová skupina, imidazolylová skupina, oxazolylová skupina, tiazolylová skupina, izotiazolylová skupina, 1,2,4-tiadiazolylová skupina, pyrazolylová skupina, izoxazolylová skupina, 1,2,3-oxadiazolylová skupina, 1,2,4-oxadiazolylová skupina, 1,2,5-oxadiazolylová skupina, 1,3,4-oxadiazolylová skupina, 1,2,4-tiadiazolylová skupina, 1,3,4-tiadiazolylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina, pyridazinylová skupina, 1,3,5-triazinylová skupina, 1,2,4-triazinylová skupina a 1,3-selenazolylová skupina, kde všetky tieto skupiny obsahujú najmenej jeden substituent. Výhodne R^5 nie je 2-tiazolylová skupina alebo 2-oxazolylová skupina.

V jednom aspekte sú výhodné skupiny R^5 substituované nasledujúcimi skupinami:

A je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atóm halogénu, alkylová skupina

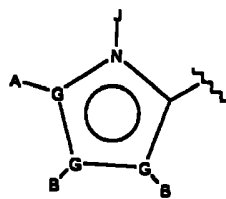
obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, perhalogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina, skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$, skupina $-\text{CH}_2\text{NR}^4_2$, skupina $-\text{CH}_2\text{CN}$, skupina $-\text{CN}$, skupina $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, skupina $-\text{OR}^4$, skupina $-\text{SR}^4$, skupina $-\text{N}_3$, skupina $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^4_2$, skupina $-\text{NHAc}$, a nula;

každá skupina B a D je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, skupina $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CN}$, skupina $-\text{NR}^{11}_2$, skupina $-\text{OR}^3$, skupina $-\text{SR}^3$, perhalogénalkylová skupina, atóm halogénu, a nula, kde všetky tieto skupiny okrem atómu vodíka, kyano-skupiny, perhalogénalkylovej skupiny a atómu halogénu sú prípadne substituované;

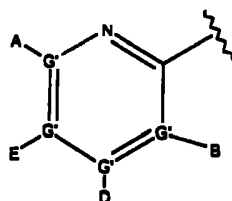
E je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina, alicyklická skupina obsahujúca 4 až 6 atómov uhlíka, alkoxyalkylová skupina, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CONR}^{11}_2$, skupina $-\text{CN}$, skupina $-\text{NR}^{11}_2$, skupina $-\text{OR}^3$, skupina $-\text{SR}^3$, perhalogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, a nula, kde všetky tieto skupiny okrem atómu vodíka, kyanoskupiny, perhalogénalkylovej skupiny a atómu halogénu sú prípadne substituované; a

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 2 atómy uhlíka.

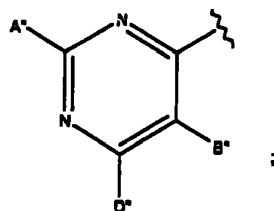
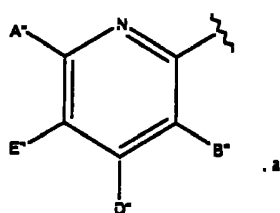
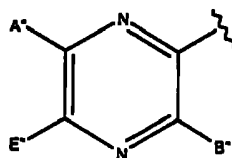
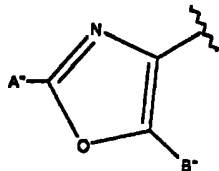
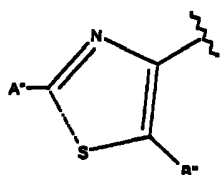
V inom aspekte sú výhodné zlúčeniny, kde R^5 je:



V inom aspekte sú výhodné zlúčeniny, kde R^5 je:



Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:



kde A'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO-R^3$, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina

obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, alkynylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, perhalogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina, skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$, skupina $-\text{CH}_2\text{NR}^4_2$, skupina $-\text{CH}_2\text{CN}$, skupina $-\text{CN}$, skupina $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, skupina $-\text{OR}^3$, skupina $-\text{SR}^3$, skupina $-\text{N}_3$, skupina $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^4_2$ a skupina $-\text{NHAc}$;

B" a D" sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, skupina $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CN}$, skupina $-\text{NR}^9_2$, skupina $-\text{OR}^3$, skupina $-\text{SR}^3$, perhalogénalkylová skupina a atóm halogénu, kde všetky tieto skupiny okrem atómu vodíka, kyanoskupiny, perhalogénalkylovej skupiny a atómu halogénu sú prípadne substituované;

E" je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, alkynylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, alicyklická skupina obsahujúca 4 až 6 atómov uhlíka, alkoxyalkylová skupina, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CONR}^4_2$, skupina $-\text{CN}$, skupina $-\text{NR}^9_2$, skupina $-\text{OR}^3$, skupina $-\text{SR}^3$, perhalogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, a atóm halogénu, kde všetky tieto skupiny okrem atómu vodíka, kyanoskupiny, perhalogénalkylovej skupiny a atómu halogénu sú prípadne substituované; a

každá skupina R^4 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 2 atómy uhlíka.

Zvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca V-1A a všeobecného vzorca V-2A, kde

A" je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí aminoskupina, skupina $-\text{CONH}_2$, atóm halogénu, metylová skupina, trifluórmetylová skupina, skupina $-\text{CH}_2$ -halogén, kyanoskupina, metoxyskupina, skupina

$-\text{SCH}_3$ a atóm vodíka;

B'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, skupina $-\text{SR}^3$, skupina OR^3 a skupina $-\text{NR}^9_2$;

D'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{NR}^9_2$, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, atóm halogénu, kyanoskupina a skupina $-\text{SR}^3$;

X je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{heteroaryl}-$, skupina $-\text{alkoxykarbonyl}-$ a skupina $-\text{alkylaminokarbonyl}-$, kde všetky tieto skupiny sú substituované;

R^{18} a R^{15} sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a metylová skupina;

R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

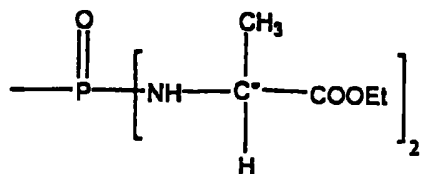
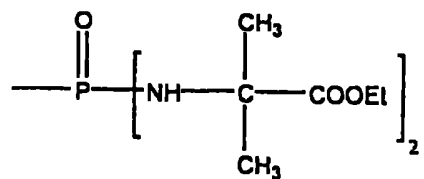
každá skupina R^{12} a R^{13} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, izo-propylová skupina, izo-butyllová skupina, a benzylová skupina alebo sú spolu R^{12} a R^{13} viazané prostredníctvom 2 až 5 atómov uhlíka, pričom vzniká cykloalkylová skupina;

n je 1;

R^{14} je skupina $-\text{CR}^{17}$;

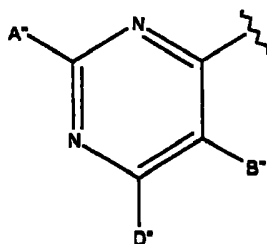
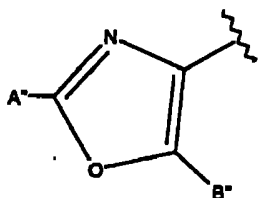
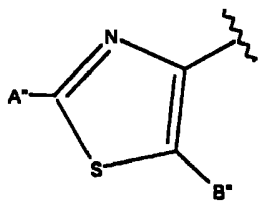
R^{16} je skupina $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_n-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{14}$; a

R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, fenylová skupina a benzylová skupina. Najvýhodnejšie sú zlúčeniny obsahujúce

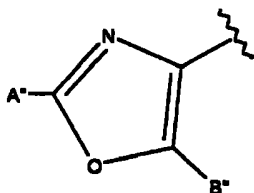
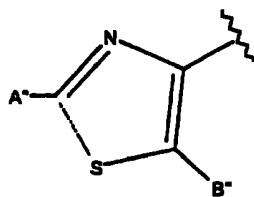


kde C* má stereochemiu S.

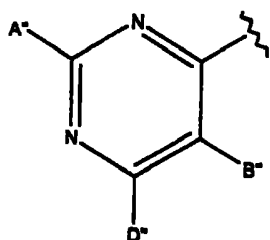
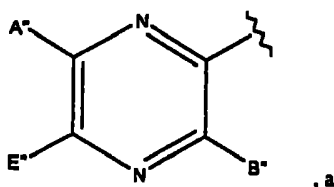
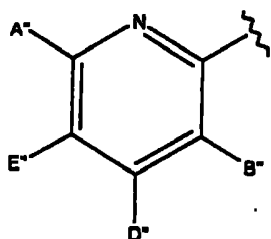
Zvlášť výhodné sú tiež také zlúčeniny, kde R⁵ je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:



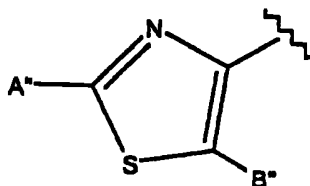
Zvlášť výhodné sú tiež také zlúčeniny, kde R⁵ je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:



Zvlášť výhodné sú tiež také zlúčeniny, kde R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:



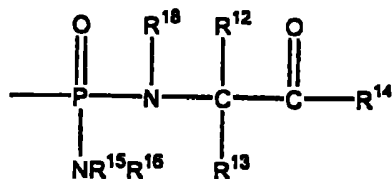
V jednom zvlášť výhodnom aspekte je R^5



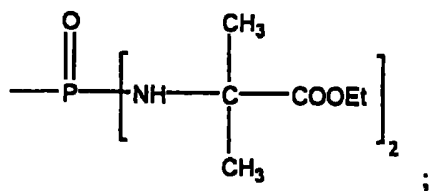
X je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí metylénoxykarbonylová skupina a furán-2,5-diylová skupina a ich farmaceuticky prijateľné soli. Výhodnejšie sú také zlúčeniny, kde A'' je aminoskupina, X je furán-2,5-diylová skupina a B'' je skupina $-S(CH_2)_2CH_3$; kde A'' je aminoskupina, X je furán-2,5-diylová skupina a B'' je skupina

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; kde A'' je aminoskupina, X je furán-2,5-diylová skupina a B'' je skupina $-\text{COOEt}$; kde A'' je aminoskupina, X je furán-2,5-diylová skupina a B'' je skupina $-\text{SMe}$; alebo kde A'' je aminoskupina, X je metylénoxykarbonylová skupina a B'' je skupina $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

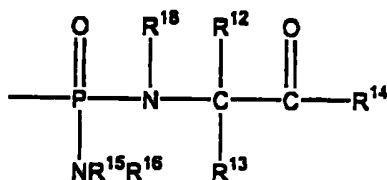
Najvýhodnejšie sú také tiazoly, kde A'' je aminoskupina, X je furán-2,5-diylová skupina, B'' je skupina $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ a kde



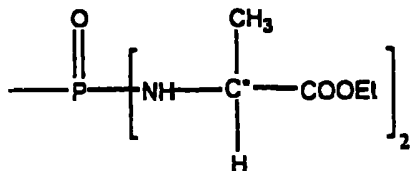
je



alebo, kde

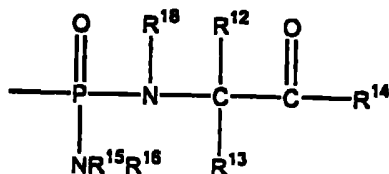


je

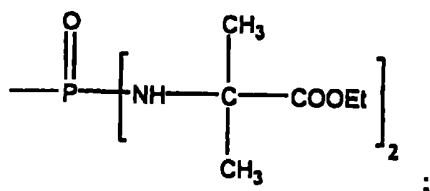


kde C^* má stereochemiu S.

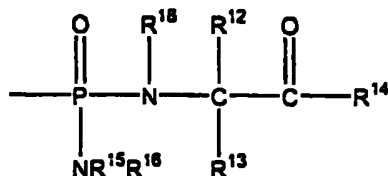
Najvýhodnejšie sú také tiazoly, kde A'' je aminoskupina, X je furán-2,5-diylová skupina, B'' je skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ a kde



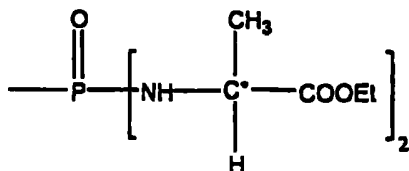
je



alebo

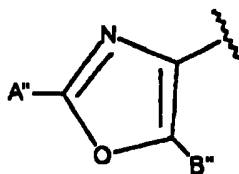


je



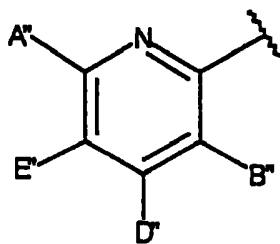
kde C* má stereochémiu S.

V inom výhodnom aspekte je R⁵



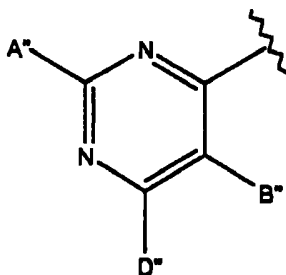
X je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí furán-2,5-diolová skupina a metylénoxykarbonylová skupina, A'' je aminoskupina a ich farmaceuticky prijateľné soli a preliečivá. Výhodnejšie sú také zlúčeniny, kde X je furán-2,5-diolová skupina a B'' je skupina -SCH₂CH₂CH₃.

V inom výhodnom aspekte je R^5



A'' je aminoskupina, E'' a D'' sú atóm vodíka, B'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí cyklopropylová skupina a *n*-propylová skupina, X je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylénoxykarbonylová skupina a furán-2,5-diylová skupina a ich farmaceuticky prijateľné soli.

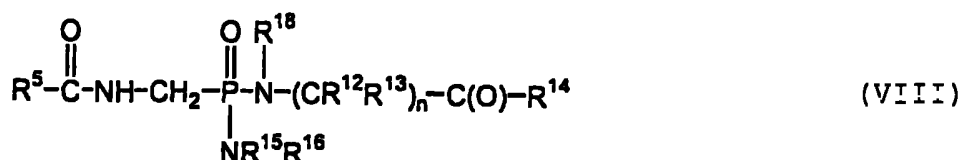
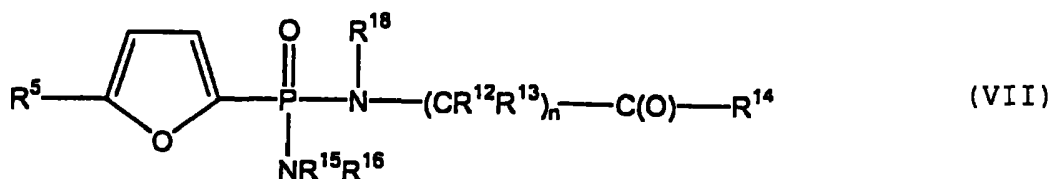
V inom výhodnom aspekte je R^5



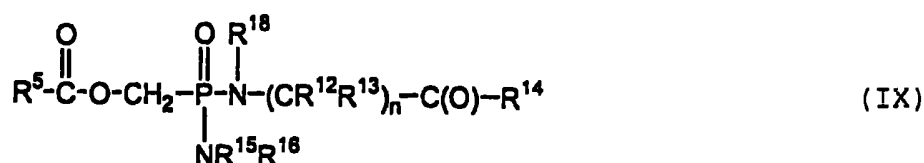
A'' je aminoskupina, D'' je atóm vodíka, B'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí *n*-propylová skupina a cyklopropylová skupina, X je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí furán-2,5-diylová skupina a metylénoxykarbonylová skupina a ich farmaceuticky prijateľné soli a preliečivá.

Medzi výhodné skupiny patrí skupina -heteroaryl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alkylaminokarbonyl- a skupina -alkoxykarbonyl-. Výhodnejšia je skupina -heteroaryl- a skupina -alkoxykarbonyl-.

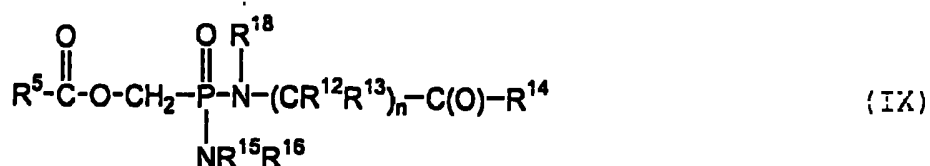
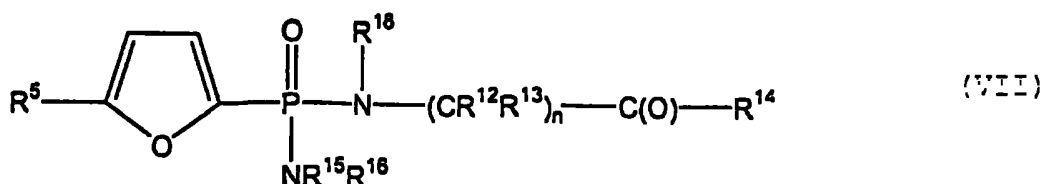
Zlúčeniny všeobecného vzorca IA sú výhodné.



a



Výhodnejšie sú zlúčeniny všeobecného vzorca VII alebo IX:



Výhodnými skupinami A'' sú aminoskupina, skupina $-\text{CONH}_2$, atóm halogénu, metylová skupina, trifluórmetylová skupina, skupina $-\text{CH}_2\text{---}$ halogén, kyanoskupina, metoxyskupina, skupina $-\text{SCH}_3$, a atóm vodíka.

Výhodnejšími skupinami A'' sú aminoskupina, atóm chlóru, atóm brómu a metylová skupina.

Výhodnými skupinami B'' sú atóm vodíka, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, skupina $-\text{SR}^3$, skupina $-\text{NR}^9_2$

a skupina $-OR^3$. Výhodnejšie je to atóm vodíka, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-C(O)SR^3$, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alicyklická skupina, atóm halogénu, heteroarylová skupina a skupina $-SR^3$.

Medzi výhodné skupiny D'' patrí atóm vodíka, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, atóm halogénu, skupina NR^9_2 a skupina $-SR^3$. Výhodnejšie je to atóm vodíka, skupina $-C(O)OR^3$, nižšia alkylová skupina, alicyklická skupina a atóm halogénu.

Výhodnými skupinami E'' sú atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, nižšia alicyklická skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, skupina $C(O)OR^3$, skupina $-SR^3$ a skupina $-CONR^4_2$. Výhodnejšie je to atóm vodíka, atóm brómu a atóm chlóru.

Výhodnými skupinami R^{18} sú atóm vodíka, metylová skupina a etylová skupina. Výhodnejšie je to atóm vodíka a metylová skupina. Zvlášť výhodne je to atóm vodíka.

Výhodnými zlúčeninami sú také zlúčeniny, kde R^{12} a R^{13} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, *n*-propylová skupina, *izo*-propylová skupina, *n*-butylová skupina, *izo*-butylová skupina, skupina $-CH_2CH_2-SCH_3$, fenylová skupina a benzylová skupina alebo sú spolu R^{12} a R^{13} viazané prostredníctvom 2 až 5 atómov uhlíka, pričom vzniká cykloalkylová skupina. Výhodnejšie je každá skupina R^{12} a R^{13} vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, *izo*-propylová skupina, *izo*-butylová skupina a benzylová skupina alebo sú spolu R^{12} a R^{13} viazané prostredníctvom 2 až 5 atómov uhlíka, pričom vzniká cykloalkylová skupina. Výhodnejšie sú také zlúčeniny, kde každá skupina R^{12} a R^{13} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, *izo*-propylová skupina a benzylová skupina alebo sú spolu R^{12} a R^{13} viazané prostredníctvom 4 atómov

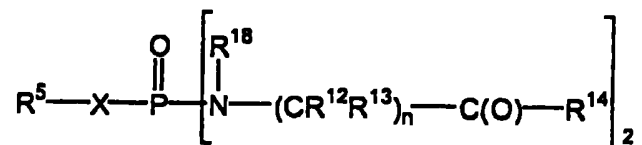
uhlíka, pričom vzniká cyklopentylová skupina. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde R^{12} a R^{13} sú obidve atóm vodíka, obidve metylová skupina alebo R^{12} je atóm vodíka a R^{13} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, izo-propylová skupina a benzylová skupina. Najvýhodnejšie sú zlúčeniny, kde n je 1 a R^{12} je atóm vodíka, potom R^{12} a R^{13} má stereochemiu S .

Výhodne je n celé číslo 1 až 2. Výhodnejšie je n 1.

Medzi výhodné zlúčeniny patria tie zlúčeniny, kde každá skupina R^{14} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-OR^{17}$ a skupina $-SR^{17}$; a R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí prípadne substituovaná metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, terc-butylová skupina a benzylová skupina. Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde každá skupina R^{14} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-OR^{17}$; a R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a benzylová skupina. Najvýhodnejšie sú také zlúčeniny, kde R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí etylová skupina a benzylová skupina.

Výhodné sú zlúčeniny, kde R^{15} nie je atóm vodíka. Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde R^{15} a R^{16} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina a nižšia arylalkylová skupina, alebo sú spolu R^{15} a R^{16} viazané pomocou 2 až 6 atómov, prípadne zahŕňajúcich 1 heteroatóm vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm dusíka a atóm síry. Výhodnejšie sú také zlúčeniny, kde R^{15} a R^{16} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo sú spolu R^{15} a R^{16} viazané prostredníctvom 2 až 6 atómov, prípadne zahŕňajúcich 1 heteroatóm vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm dusíka a atóm síry. V jednom aspekte sú zvlášť výhodné zlúčeniny, kde skupina $-NR^{15}R^{16}$ je cyklický amín. Zvlášť výhodné sú také zlúčeniny, kde skupina $-NR^{15}R^{16}$ je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí morfolinylová skupina a pyrrolidinylová skupina.

Výhodné sú také zlúčeniny, kde R^{16} je skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-$ $-C(O)-R^{14}$. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, ktoré majú vzorec:



Výhodnejšie sú také zlúčeniny, kde n je 1. Zvlášť výhodné sú také zlúčeniny, kde keď R^{12} a R^{13} nie sú rovnaké, potom skupina $H_2N-CR^{12}R^{13}-C(O)-R^{14}$ je esterová skupina, alebo tioesterová skupina prírodnej aminokyseliny; a R^{14} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-OR^{17}$ a $-SR^{17}$.

Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde n je 1 a kde

R^{18} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina a etylová skupina;

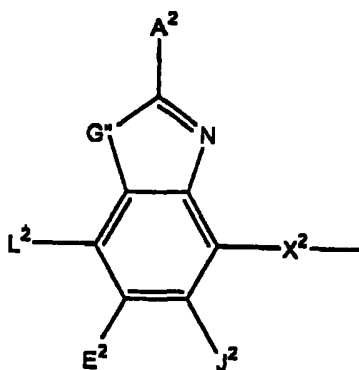
R^{12} a R^{13} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, izo-propylová skupina, izo-butylová skupina a benzylová skupina, alebo sú spolu viazané prostredníctvom 2 až 5 atómov uhlíka, pričom vzniká cykloalkylová skupina;

R^{14} je skupina OR^{17} ;

R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, terc-butylová skupina a benzylová skupina; a

R^{15} a R^{16} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina a nižšia arylalkylová skupina alebo sú spolu R^{15} a R^{16} viazané prostredníctvom 2 až 6 atómov, prípadne zahŕňajúcich 1 heteroatóm vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka a atóm dusíka.

V jednom aspekte sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca IA, kde M je



kde

G'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-O-$ a skupina $-S-$;
 A^2 , L^2 , E^2 a J^2 sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-NR^4$, skupina $-NO_2$, atóm vodíka, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-C(O)NR^4$, atóm halogénu, skupina $-COR^{11}$, skupina $-SO_2R^3$, guanidinylová skupina, amidinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkyloxyalkylová skupina, skupina $-SCN$, skupina $-NHSO_2R^3$, skupina $-SO_2NR^4$, skupina $-CN$, skupina $-S(O)R^3$, perhalogénacylová skupina, perhalogénalkylová skupina, perhalogénalkoxy skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka a nižšia alicyklická skupina, alebo spolu L^2 a E^2 alebo E^2 a J^2 tvoria anelovanú cyklickú skupinu;

X^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-CR^2_2-$, skupina $-CF_2-$, skupina $-OCR^2_2-$, skupina $-SCR^2_2-$, skupina $-O-C(O)-$, skupina $-S-C(O)-$, skupina $-O-C(S)-$; a skupina $-NR^{15}CR^2_2-$; a kde atómom viazaným na atóm fosforu je atóm uhlíka; s výhradou, že X^2 nie je substituovaná skupinou $-COOR^2$, skupinou $-SO_3H$, alebo skupinou $-PO_3R^2_2$;

R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^1 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí

atóm vodíka a alkylová skupina, alebo spolu R^4 a R^4 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

každá skupina R^9 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina, alebo spolu R^3 a R^9 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^{11} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2$ a skupina $-OR^2$;

R^{19} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina, atóm vodíka a skupina $-COR^2$; a ich farmaceuticky prijateľné preliečivá a soli. Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde G'' je skupina $-S-$. Najvýhodnejšie sú zlúčeniny, kde A^2 , L^2 , E^2 a J^2 sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-NR^{12}_2$, skupina $-S-C\equiv N$, atóm halogénu, skupina $-OR^3$, hydroxylová skupina, skupina $-alkyl(OH)$, arylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina, skupina $-SR^3$, nižšia perhalogénalkylová skupina a alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka alebo spolu L^2 a E^2 tvoria anelovanú cyklickú skupinu. Výhodnejšie A^2 , L^2 , E^2 a J^2 sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-NR^{12}_2$, skupina $-S-C\equiv N$, atóm halogénu, nižšia alkoxyskupina, hydroxylová skupina, nižšia skupina $alkyl(hydroxy)$, nižšia arylová skupina a alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka alebo spolu L^2 a E^2 tvoria anelovanú cyklickú skupinu.

Najvýhodnejšie patrí medzi skupiny A^2 skupina $-NH_2$, atóm vodíka, atóm halogénu a alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka.

Najvýhodnejšie sú skupiny L^2 a E^2 nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-S-C\equiv N$, nižšia alkoxyskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, nižšia skupina $alkyl(hydroxy)$, nižšia arylová skupina a atóm halogénu alebo spolu L^2 a E^2 tvoria anelovanú cyklickú skupinu obsahujúcu ďalšie 4 atómy uhlíka.

Najvýhodnejšími skupinami J^2 sú atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka.

Medzi výhodné skupiny X^2 patrí skupina $-CF_2-$, skupina $-CH_2-$, skupina $-OC(O)-$, $-OCH_2-$, skupina $-SCH_2-$, skupina $-NHCH_2-$ a skupina $-N(C(O)CH_3)-CH_2-$. Najvýhodnejšie je to skupina $-OCH_2-$, skupina $-SCH_2-$ a skupina $-N(C(O)CH_3)-CH_2-$. Najvýhodnejšia je skupina $-OCH_2-$.

Jeden výhodný aspekt podľa predloženého vynálezu zahŕňa zlúčeniny, kde A^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-NH_2$, skupina $-CH_3$, $-Cl$ a $-Br$;

L^2 je atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, atóm halogénu, nižšia alkyloxyskupina, hydroxylová skupina, skupina $-alkenylén-OH$, alebo spolu s E^2 tvoria cyklickú skupinu zahŕňajúcu arylovú skupinu, cyklickú alkylovú skupinu, heteroarylové skupiny, heterocyklickú alkylovú skupinu;

E^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, atóm halogénu, skupina SCN , nižšia alkyloxykarbonylová skupina, nižšia alkyloxyskupina, alebo spolu s L^2 tvoria cyklickú skupinu zahŕňajúcu arylovú skupinu, cyklickú alkylovú skupinu, heteroarylovú skupinu, alebo heterocyklickú alkylovú skupinu;

J^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm halogénu a nižšia alkylová skupina;

G'' je skupina $-S-$;

X^2 je skupina $-OCH_2-$;

a ich farmaceuticky prijateľné soli a preliečivá. Výhodnejšie sú také zlúčeniny, kde

R^{13} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina a etylová skupina;

R^{12} a R^{13} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, izo-propylová skupina, izo-bu-

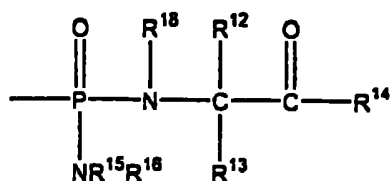
tylová skupina a benzylová skupina, alebo sú spolu viazané prostredníctvom 2 až 5 atómov uhlíka, pričom vzniká cykloalkylová skupina;

R^{14} je skupina $-OR^{17}$;

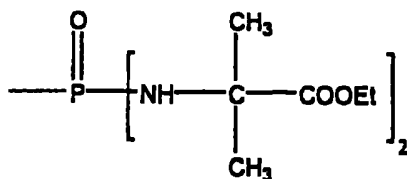
R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, terc-butylová skupina a benzylová skupina; a

R^{15} a R^{16} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina a nižšia arylalkylová skupina alebo sú spolu R^{15} a R^{16} viazané prostredníctvom 2 až 6 atómov prípadne zahŕňajúcich jeden heteroatóm vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka a atóm dusíka.

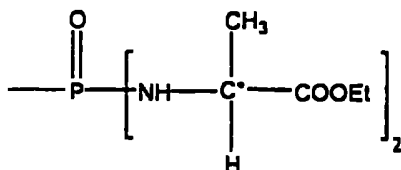
Výhodné sú také zlúčeniny, kde A^2 je aminoskupina, L^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí etylová skupina a atóm chlóru, E^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-SCN$, skupina $-Et$ a $-Br$ a J^2 je atóm vodíka. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde



je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí



a



kde C^* má stereochemiu S.

Výhodnou skupinou R^{18} je atóm vodíka, metylová skupina a etylová skupina. Zvlášť výhodne je to atóm vodíka a metylová skupina. Zvlášť výhodne je to atóm vodíka.

Medzi výhodné zlúčeniny patria tie, kde každá skupina R^{12} a R^{13} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, *n*-propylová skupina, *izo*-propylová skupina, *n*-butylová skupina, *izo*-butylová skupina, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SCH}_3$, fenylová skupina a benzylová skupina alebo sú spolu R^{12} a R^{13} viazané prostredníctvom 2 až 5 atómov uhlíka, pričom vzniká cykloalkylová skupina. Výhodnejšie je každá skupina R^{12} a R^{13} nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, *izo*-propylová skupina, *izo*-butylová skupina a benzylová skupina, alebo sú spolu R^{12} a R^{13} viazané prostredníctvom 2 až 5 atómov uhlíka, pričom vzniká cykloalkylová skupina. Výhodnejšie sú také zlúčeniny, kde každá skupina R^{12} a R^{13} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, *izo*-propylová skupina a benzylová skupina, alebo sú spolu R^{12} a R^{13} viazané prostredníctvom 4 atómov uhlíka, pričom vzniká cyklopentylová skupina. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde R^{12} a R^{13} sú obidve atóm vodíka, obidve metylová skupina, alebo R^{12} je atóm vodíka a R^{13} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, *izo*-propylová skupina a benzylová skupina. Najvýhodnejšie sú zlúčeniny, kde keď *n* je 1, a R^{12} je atóm vodíka, potom je atóm uhlíka viazaný na R^{12} a R^{13} má stereochemiu *S*.

Výhodne je *n* celé číslo 1 až 2. Výhodnejšie je *n* 1.

Medzi výhodné zlúčeniny patria tie, kde každá skupina R^{14} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{OR}^{17}$ a skupina $-\text{SR}^{17}$; a R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí prípadne substituovaná metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, *terc*-butylová skupina a benzylová skupina. Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde každá skupina R^{14} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina

a benzylová skupina. Najvýhodnejšie sú zlúčeniny, kde R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí etylová skupina a benzylová skupina.

Výhodné sú zlúčeniny, kde R^{15} nie je atóm vodíka. Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde R^{15} a R^{16} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina a nižšia arylalkylová skupina alebo sú spolu R^{15} a R^{16} viazané prostredníctvom 2 až 6 atómov prípadne zahŕňajúcich 1 heteroatóm vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm dusíka a atóm síry. Výhodnejšie sú také zlúčeniny, kde R^{15} a R^{16} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo sú spolu R^{15} a R^{16} viazané prostredníctvom 2 až 6 atómov prípadne zahŕňajúcich 1 heteroatóm vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm dusíka a atóm síry. V jednom aspekte sú zvlášť výhodné zlúčeniny, kde $-NR^{15}R^{16}$ je cyklický amin. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde $-NR^{15}R^{16}$ je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí morfolinylová skupina a pyrrolidinylová skupina.

Výhodné sú zlúčeniny, kde R^{16} je skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C^1C^2-R^{14}$. Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde n je 1, a kde

R^{18} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina a etylová skupina;

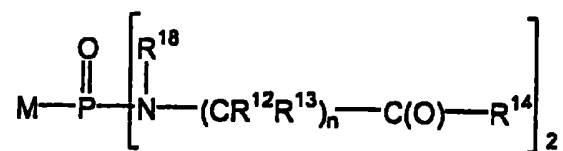
R^{12} a R^{13} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, izo-propylová skupina, izo-butylová skupina a benzylová skupina alebo sú spolu viazané prostredníctvom 2 až 5 atómov uhlíka, pričom vzniká cykloalkylová skupina;

R^{14} je skupina $-OR^{17}$;

R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, terc-butylová skupina a benzylová skupina; a

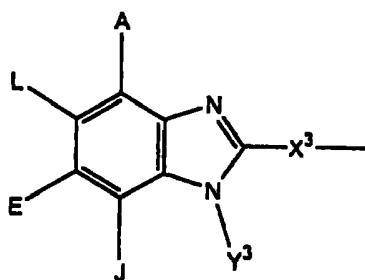
R^{15} a R^{16} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí

nižšia alkylová skupina a nižšia arylalkylová skupina alebo sú spolu R^{15} a R^{16} viazané prostredníctvom 2 až 6 atómov, prípadne zahŕňajúcich 1 heteroatóm vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka a atóm dusíka. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny vzorca



Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde n je 1. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde keď R^{12} a R^{13} nie sú rovnaké, potom skupina $H_2N-CR^{12}R^{13}-C(O)-R^{14}$ je ester, alebo tioester prírodnej aminokyseliny; a R^{14} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-OR^{17}$ a skupina $-SR^{17}$.

V jednom aspekte sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca IA alebo všeobecného vzorca I, kde M je



kde

A , E a L sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-NR^5_2$, skupina $-NO_2$, atóm vodíka, skupina $-CR^7$, skupina $-SR^7$, skupina $-C(O)NR^4_2$, atóm halogénu, skupina $-COR^{11}$, skupina $-SO_2R^3$, guanidínová skupina, amidínová skupina, skupina $-NHSO_2R^4_2$, skupina $-SO_2NR^4_2$, skupina $-CN$, sulfoxidová skupina, perhalogénacylová skupina, perhalogénalkylová skupina, perhalogénalkoxyskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka a nižšia alicyklická skupina, alebo spolu A a L tvoria cyklickú skupinu alebo spolu L a E tvoria

cyklickú skupinu alebo spolu E a J tvoria cyklickú skupinu vrátane arylovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny a heterocyklickej skupiny;

J je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-NR^8_2$, skupina $-NO_2$, atóm vodíka, skupina $-OR^7$, skupina $-SR^7$, skupina $-C(O)NR^4_2$, atóm halogénu, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-CN$, sulfonylová skupina, sulfoxidová skupina, perhalogénalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, perhalogénalkoxyskupina, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, aminoalkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina a arylalkylová skupina, alebo spolu s Y tvoria cyklickú skupinu vrátane arylovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny a heterocyklickej alkylovej skupiny;

X^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-alkyl(hydroxy)-$, skupina $-alkyl-$, skupina $-alkinyl-$, skupina $-aryl-$, skupina $-karbonylalkyl-$, skupina $-1,1-dihalogénalkyl-$, skupina $-alkoxyalkyl-$, skupina $-alkyloxy-$, skupina $-alkyltioalkyl-$, skupina $-alkyltio-$, skupina $-alkylaminokarbonyl-$, skupina $-alkylkarbonylamino-$, skupina $-alicyklic-$, skupina $-arylalkyl-$, skupina $-alkylaryl-$, skupina $-alkoxykarbonyl-$, skupina $-karbonyloxyalkyl-$, skupina $-alkoxykarbonylamino-$, a skupina $-alkylaminokarbonylamino-$, kde všetky tieto skupiny sú prípadne substituované; s výhradou, že X^3 nie je substituovaná skupinou $-COOR^2$, $-SO_3H$ alebo $-PO_3R^2_2$;

Y^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, aryloxyalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^3$, skupina $-S(O)_2R^3$, skupina $-C(O)-R^{12}$, skupina $-CONHR^3$, skupina $-NR^2_2$, a skupina $-OR^3$, kde všetky tieto skupiny okrem atómu vodíka sú prípadne substituované;

R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová

skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina alebo R^4 a R^4 spolu tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia arylalkylová skupina a nižšia alicyklická skupina.

R^7 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alicyklická skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia arylová skupina a skupina $-C(O)R^{10}$;

R^8 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia alicyklická skupina, skupina $-C(O)R^{10}$, alebo spolu tvoria bidentátnu alkylovú skupinu;

každá skupina R^9 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina, alebo spolu R^5 a R^3 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^{10} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, skupina $-NH_2$, nižšia arylová skupina a nižšia perhalogénalkylová skupina;

R^{11} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2$ a skupina $-OR^2$; a ich farmaceuticky prijateľné preliečivá a soli; s výhradou, že:

a) keď X^3 je alkylová skupina alebo alkénová skupina, potom A je skupina $-N(R^6)_2$;

b) X^3 nie je alkylaminoskupina a alkylaminoalkylová skupina substituovaná esterom fosfónovej kyseliny alebo fosfónovou kyselinou; a

c) A, L, E, J a Y^3 môžu spolu tvoriť 0 až 2 cyklické skupiny.

Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde X^3 nie je skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyloxy-, skupina -alkyltioalkyl- a skupina -al-

kyltio-. Zvlášť výhodné sú s ďalšou výnimkou zlúčeniny, kde keď X^3 je arylová skupina alebo alkylarylová skupina, uvedená arylová skupina alebo alkylarylová skupina nie je 1,4 viazaná prostredníctvom šesťčlenného aromatického kruhu.

Zvlášť výhodnými benzimidazolovými zlúčeninami sú tie, kde A, L a E sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-NR^8$, skupina $-NO_2$, hydroxylová skupina, atóm halogénu, skupina $-OR^7$, alkylaminokarbonylová skupina, skupina $-SR^7$, nižšia perhalogénalkylová skupina a alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka alebo spolu E a J tvoria cyklickú skupinu; a kde J je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, nižšia hydroxyalkylová skupina, skupina $-NR^8$, nižšia R^8-N -alkylová skupina, nižšia halogénalkylová skupina, nižšia perhalogénalkylová skupina, nižšia alkenylová skupina, nižšia alkinylová skupina, nižšia arylová skupina, heterocyklická skupina a alicyklická skupina; a kde Y je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alicyklická skupina a nižšia alkylová skupina; kde X^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -heteroaryl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alkylaminokarbonyl- a skupina -alkoxykarbonyl-. Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde

R^{18} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina a etylová skupina;

R^{12} a R^{13} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, izo-propylová skupina, izo-butylová skupina a benzylová skupina alebo sú spolu viazané prostredníctvom 2 až 5 atómov uhlíka, pričom vzniká cykloalkylová skupina;

R^{14} je skupina $-OR^{17}$;

R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, terc-butylová skupina a benzylová skupina; a

R^{15} a R^{16} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí

nižšia alkylová skupina a nižšia arylalkylová skupina alebo sú spolu R^{15} a R^{16} viazané prostredníctvom 2 až 6 atómov vrátane prípadne jedného heteroatómu vybraného zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka a atóm dusíka. Najvýhodnejšie sú zlúčeniny, kde A je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, aminoskupina, atóm fluóru a metylová skupina;

L je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm fluóru, metoxyskupina, atóm chlóru a metylová skupina;

J je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, haloalkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, R^8N -alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alicyklická skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka;

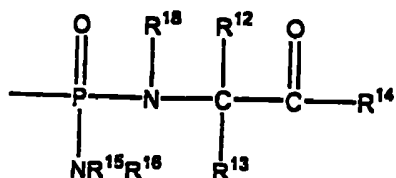
X^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-CH_2OCH_2-$, skupina -metylénoxykarbonyl- a skupina -furán-2,5-diyl-; a

Y je nižšia alkylová skupina.

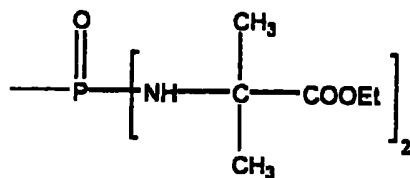
Výhodnejšie sú tiež také benzimidazoly, kde A je skupina $-NH_2$, L je $-F$, E je atóm vodíka, J je etylová skupina, Y je izo-butylová skupina a X^3 je skupina -furán-2,5-diyl-; alebo

kde A je skupina $-NH_2$, L je $-F$, E je atóm vodíka, J je N,N-dimetylaminopropyllová skupina, Y je izo-butylová skupina a X^3 je skupina -furán-2,5-diyl-.

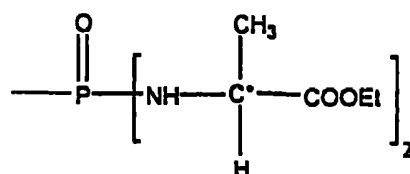
Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde



je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí



a

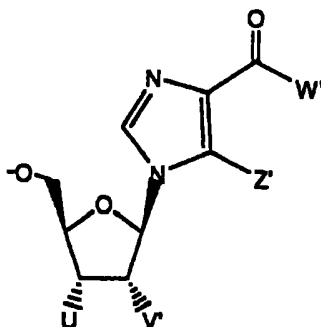


kde C* má stereochemiu S.

Výhodne je orálna biologická využiteľnosť najmenej 5%. Výhodnejšie je orálna biologická využiteľnosť najmenej 10%.

Preliečivá všeobecného vzorca IA môžu mať okolo fosforu dve izomérne formy. Výhodné je, keď fosfor nie je chirálny. Výhodné tiež je, keď v aminoskupinách viazaných na fosfor nie je žiadne chirálne centrum. Výhodné tiež je, keď n je 1 a R¹² je atóm vodíka, potom atóm uhlíka viazaný na R¹² a R¹³ má stereochemiu S.

V inom výhodnom aspekte sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo IA, kde M je



kde

Z' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina alebo atóm halogénu,

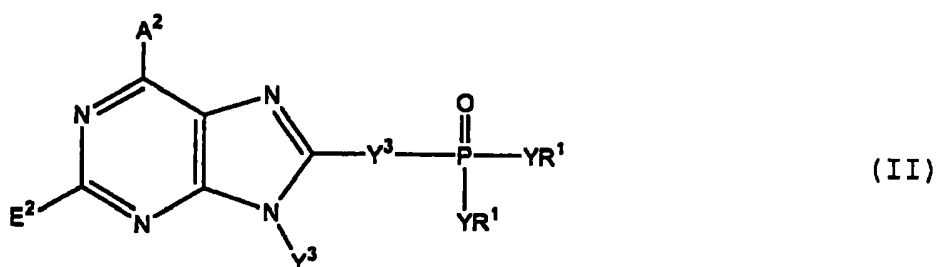
U a V' sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm

vodíka, hydroxylová skupina, acyloxy skupina alebo keď spolu tvoria nižší cyklický kruh obsahujúci najmenej jeden atóm kyslíka;

W' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí aminoskupina a nižšia alkylaminoskupina;

a ich farmaceuticky prijateľné soli.

V inom aspekte sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca II



kde

A² je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -NR⁸, skupina NHSO₂R³, skupina -OR⁵, skupina -SR⁵, atóm halogénu, nižšia alkyllová skupina, skupina -CON(R⁴)₂, guanidínová skupina, amidínová skupina, atóm vodíka a perhalogénalkylová skupina;

E² je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkyltio skupina, nižšia perhalogénalkylová skupina, nižšia alkyllová skupina, nižšia alkenylová skupina, nižšia alkinylová skupina, nižšia alkoxy skupina, skupina -CN a skupina -NR⁷;

X³ je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -alkyl(hydroxy)-, skupina -alkyl-, skupina -alkinyl-, skupina -aryl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -1,1-dihalogénalkyl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyloxy-, skupina -alkyltioalkyl-, skupina -alkyltio-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alicyklic-, skupina -arylalkyl-, skupina -alkylaryl-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -karbonyloxyalkyl-, skupina -alkoxykarbonylamino- a skupina -alkylaminokarbonylamino-, kde všetky tieto skupiny sú prípadne substituované;

s výhradou, že X^3 nie je substituovaná skupinou $-\text{COOR}^2$, skupinou $-\text{SO}_3\text{H}$ alebo skupinou $-\text{PO}_3\text{R}^2$;

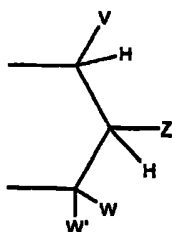
Y^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, aryloxyalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{S}(\text{C})_2\text{R}^3$, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$, skupina $-\text{CONHR}^3$, skupina $-\text{NR}^3$ a skupina $-\text{CR}^3$, kde všetky tieto skupiny okrem atómu vodíka sú prípadne substituované;

Y je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{O}-$ a skupina $-\text{NR}^6-$;

keď Y je skupina $-\text{O}-$, potom R^1 viazaná na skupinu $-\text{O}-$ je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, prípadne substituovaná arylová skupina, prípadne substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát alebo tiokarbonát, prípadne substituovaná alkylarylová skupina, skupina $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{OC}(\text{O})\text{NR}^2$, skupina $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$, skupina $-\text{C}(\text{R}^2)_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{C}(\text{R}^2)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, skupina $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{CC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{alkyl}-\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{alkyl}-\text{S}-\text{S}-\text{alkylhydroxylová}$ skupina a $-\text{alkyl}-\text{S}-\text{S}-\text{S}-\text{alkylhydroxylová}$ skupina;

keď Y je skupina $-\text{NR}^6-$, potom R^1 viazaná na skupinu $-\text{NR}^6-$ je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{COOR}^3$, skupina $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{COOR}^3$, skupina $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{O})\text{SR}$ a skupina $-\text{cykloalkylén}-\text{COOR}^3$;

alebo keď každá skupina Y je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{O}-$ a skupina $-\text{NR}^6-$, potom spolu R^1 a R^1 sú skupina $-\text{alkyl}-\text{S}-\text{S}-\text{alkyl}-$, pričom vzniká cyklická skupina alebo sú R^1 a R^1 spolu



kde

V, W a W' sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkinylová skupina; alebo

V a Z sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina obsahujúca 5 až 7 atómov, prípadne 1 heteroatóm, substituované hydroxylovou skupinou, acyloxy-skupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou alebo aryloxykarbonyloxyskupinou, viazané na atóm uhlíka, ktorý je 3 atómy od skupín Y viazaných na atóm fosforu; alebo

V a Z sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina prípadne obsahujúca 1 heteroatóm, ktorá je kondenzovaná k arylovej skupine v β a γ polohách vzhľadom na skupinu Y viazanú na fosfor;

V a W sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 3 atómov uhlíka, pričom vzniká prípadne substituovaná cyklická skupina obsahujúca 6 atómov uhlíka a substituovaná jedným substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, acyloxy-skupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkyltiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, viazané na jeden z uvedených atómov uhlíka, ktorý je tri atómy od Y viazané na fosfor;

Z a W sú viazané prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca jeden heteroatóm a V musí byť arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina;

W a W' sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 2 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca 0 až 2 heteroatómy a V musí byť arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina;

Z je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{SR}^2$, skupina $-\text{CHR}^2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2$ arylová skupina, skupina $-\text{CH}(\text{aryl})\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{NR}^2_2$, skupina $-\text{OCCR}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{SCOR}^3$, skupina $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ arylová skupina, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^2$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$;

p je celé číslo 2 alebo 3;

q je celé číslo 1 alebo 2;

s výhradou, že:

a) V, Z, W, W' nie sú všetky atóm vodíka; a

b) keď Z je skupina $-\text{R}^2$, potom najmenej jedna zo skupín V, W a W' nie je atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina alebo alicyklická skupina;

R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina, alebo spolu R^4 a R^4 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^6 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižšia acylová skupina;

R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia arylalkylová skupina a nižšia alicyklická skupina;

R^7 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alicyklická skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia arylová skupina a skupina $-(\text{CO})\text{R}^{1c}$;

R^8 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka,

nižšia alkylová skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia alicyklická skupina, skupina $-C(O)R^{10}$ alebo spolu tvoria bidentáttnu alkylovú skupinu;

R^9 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina;

R^{10} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, aminoskupina, nižšia arylová skupina a nižšia perhalogénalkylová skupina; a

R^{11} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2$, a skupina $-OR^2$; a

ich farmaceuticky prijateľné preliečivá a soli.

Medzi výhodné skupiny A^2 vo všeobecnom vzorci II patrí skupina $-NR^8$, nižšia alkylová skupina, nižšia perhalogénalkylová skupina, nižšia alkoxyskupina a atóm halogénu. Zvlášť výhodné sú skupina $-NR^8$ a atóm halogénu. Výhodná je najmä skupina $-NR^8$. Najvýhodnejšia je aminoskupina.

Medzi výhodné skupiny E^2 vo všeobecnom vzorci II patrí atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia perhalogénalkylová skupina, skupina $-CN$, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina a nižšia alkyltio skupina. Medzi zvlášť výhodné skupiny E^2 patrí atóm vodíka, skupina $-SMe$, skupina $-Et$ a skupina $-Cl$. Zvlášť výhodný je atóm vodíka a skupina $-SCH_3$.

Medzi výhodné skupiny X^3 vo všeobecnom vzorci II patrí skupina $-alkyl-$, skupina $-alkinyl-$, skupina $-alkoxyalkyl-$, skupina $-alkyltio-$, skupina $-aryl-$, skupina $-1,1-dihalogénalkyl-$, skupina $-karbonylalkyl-$, skupina $-heteroaryl-$, skupina $-alkylkarbonylamino-$ a skupina $-alkylaminokarbonyl-$. Zvlášť výhodná je skupina $-alkyl-$ substituovaná 1 až 3 substituentami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu a hydroxylová skupina. Výhodné sú najmä skupina $-alkylaminokarbonyl-$, skupina $-alkoxyalkyl-$ a skupina $-heteroaryl-$. Výhodnou skupinou $-alkoxyalkyl-$ je skupina $-metoxymetyl-$. Výhodnou skupinou $-heteroaryl-$ je sku-

pina -furán-2,5-diyl-, ktorá je prípadne substituovaná.

Medzi výhodné skupiny Y^3 vo všeobecnom vzorci II patrí arylalkylová skupina, alicyklická skupina, alkylová skupina a arylová skupina, kde všetky tieto skupiny sú prípadne substituované. Zvlášť výhodná je nižšia alkylová skupina. Medzi zvlášť výhodné skupiny Y^3 patrí (2-naftyl)metylová skupina, cyklohexyletylová skupina, fenyletylová skupina, nonylová skupina, cyklohexylpropylová skupina, etylová skupina, cyklopropylmetylová skupina, cyklobutylmetylfenylová skupina, (2-metyl)propylová skupina, neopentylová skupina, cyklopropylová skupina, cyklopentylová skupina, (1-imidazolyl)propylová skupina, 2-etoxybenzylová skupina, 1-hydroxy-2,2-dimetylpropylová skupina, 1-chlór-2,2-dimetylpropylová skupina, 2,2-dimetylbutylová skupina, 2-(spiro-3',3'-dimetylcyklohex-4-enyl)propylová skupina a 1-metyleneopentylová skupina. Zvlášť výhodná je neopentylová skupina a izo-butylová skupina.

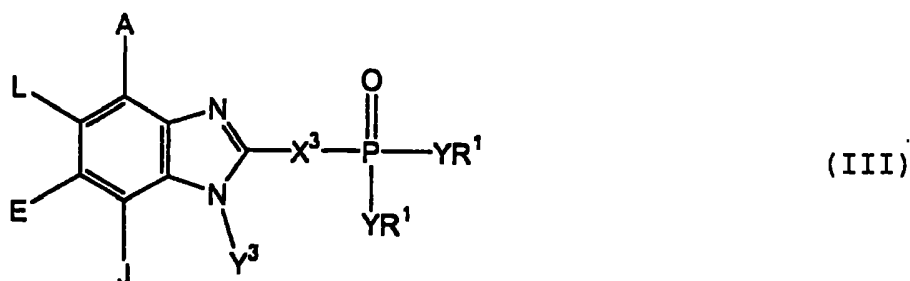
Výhodnými skupinami R^4 a R^7 sú atóm vodíka a nižšia alkylová skupina. Zvlášť výhodný je atóm vodíka a metylová skupina.

V inom výhodnom aspekte je A^2 skupina $-NR^3_2$ alebo atóm halogénu, E^2 je atóm vodíka, atóm halogénu, kyanoskupina, nižšia alkylová skupina, nižšia perhalogénalkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, alebo nižšia alkyltioskupina, X^3 je skupina -alkyl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkinyl-, skupina -1,1-dihalogénalkyl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -alkyl(OH)-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkyltio-, skupina -aryl-, alebo skupina -heteroaryl-, a R^4 a R^7 je atóm vodíka alebo nižšia alkylová skupina. Zvlášť výhodné sú také zlúčeniny, kde Y^3 je arylalkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina alebo alkylová skupina.

V inom výhodnom aspekte je A^2 skupina $-NR^3_2$, E^2 je atóm vodíka, atóm chlóru alebo metyltioskupina a X^3 je prípadne substituovaná skupina -furán-2,5-diyl-, alebo skupina -alkoxyalkyl-.

Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde A^2 je aminoskupina, X^3 je skupina -furán-2,5-diyl-, alebo skupina -metoxymetyl-, a Y^3 je nižšia alkylová skupina. Najvýhodnejšie sú zlúčeniny, kde E^2 je atóm vodíka, X^3 je skupina -furán-2,5-diyl-, a Y^3 je neopentylová skupina; zlúčeniny, kde E^2 je skupina -SCH₃, X^3 je skupina -furán-2,5-diyl-, a Y^3 je izo-butylová skupina; a zlúčeniny, kde E^2 je atóm vodíka, X^3 je skupina -furán-2,5-diyl- a Y^3 je 1-(3-chlór-2,2-dimetyl)propylová skupina. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde R^1 je skupina -CH₂O-C(O)-C(CH₃)₃.

V inom aspekte sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca III



kde

A, E a L sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí skupina -NR⁸₂, nitro-skupina, atóm vodíka, skupina -OR⁷, skupina -SR⁷, skupina -C(O)NR⁴₂, atóm halogénu, skupina -COR¹¹, skupina -SO₂R³, guanidínová skupina, amidínová skupina, skupina -NHSO₂R⁵, skupina -SO₂R⁴₂, kyanoskupina, sulfoxidová skupina, perhalogénacylová skupina, perhalogénalkylová skupina, perhalogénalkoxyskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka a nižšia alicyklická skupina, alebo spolu A a L tvoria cyklickú skupinu alebo spolu L a E tvoria cyklickú skupinu alebo spolu E a J tvoria cyklickú skupinu vrátane arylovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny a heterocyklickej skupiny;

J je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -NR³₂, nitroskupina, atóm vodíka, skupina -OR⁷, skupina -SR⁷, skupina -C(O)-NR⁴₂, atóm halogénu, skupina -C(O)R¹¹, kyanoskupina, sulfonylová skupina,

sulfoxidová skupina, perhalogénalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, perhalogénalkoxyskupina, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, aminoalkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina a arylalkylová skupina, alebo spolu s Y tvoria cyklickú skupinu, vrátane arylovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny a heterocyklickej alkylovej skupiny;

X^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -alkyl(hydroxy)-, skupina -alkyl-, skupina -alkinyl-, skupina -aryl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -1,1-dihalogénalkyl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyloxy-, skupina -alkyltioalkyl-, skupina -alkyltio-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alicyklic-, skupina -arylalkyl-, skupina -alkylaryl-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -karbonyloxyalkyl-, skupina -alkoxykarbonylamino- a skupina -alkylaminokarbonylamino-, kde všetky tieto skupiny sú prípadne substituované; s výhradou, že X^3 nie je substituovaná skupinou $-COOR^2$, $-SO_3H$ alebo $-PO_3R^2_2$;

Y^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, aryloxyalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^3$, skupina $-S(O)_2R^3$, skupina $-C(O)-R^{11}$, skupina $-CONHR^3$, skupina $-NR^2_2$ a skupina $-OR^3$, kde všetky tieto skupiny okrem atómu vodíka sú prípadne substituované;

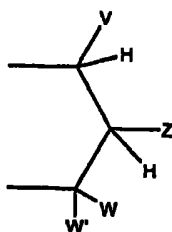
Y je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-O-$, a skupina $-NR^6-$;

keď Y je skupina $-O-$, potom R^1 viazaná na $-O-$ je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, prípadne substituovaná arylová skupina, prípadne substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát alebo tiokarbonát, prípadne substituovaná -alkylarylová skupina, skupina $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$, skupina $-NR^2-C(O)-R^3$, skupina $-C(R^2)_2-$

$-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{C}(\text{R}^2)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, skupina $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{alkyl}-\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{alkyl}-\text{S}-\text{S}-\text{alkylhydroxyskupina}$ a $-\text{alkyl}-\text{S}-\text{S}-\text{S}-\text{alkylhydroxyskupina}$;

keď Y je skupina $-\text{NR}^6-$, potom R^1 viazaná na $-\text{NR}^6-$ je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-\text{[C}(\text{R}^2)_2\text{]}_q-$, $-\text{COOR}^3$, skupina $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{COOR}^3$, skupina $-\text{[C}(\text{R}^2)_2\text{]}_q-\text{C}(\text{O})\text{SR}$ a skupina $-\text{cykloalkylén}-\text{COOR}^3$;

alebo keď každá skupina Y je nezávisle vybraná z $-\text{O}-$ a $-\text{NR}^6-$, potom spolu R^i a R^j sú skupina $-\text{alkyl}-\text{S}-\text{S}-\text{alkyl}-$, pričom vzniká cyklická skupina, spolu R^1 a R^1 sú



kde

V, W a W' sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkinylová skupina; alebo

V a Z sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina obsahujúca 5 až 7 atómov, prípadne 1 heteroatóm, substituované hydroxylovou skupinou, acyloxy-skupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou alebo aryloxykarbonyloxyskupinou, viazané na atóm uhlíka, ktorý je 3 atómy od skupín Y viazaných na atóm fosforu; alebo

V a Z sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina prípadne obsahujúca 1 heteroatóm, ktorá je kondenzovaná k arylovej skupine v β a γ polohách vzhľadom na skupinu Y viazanú na fosfor;

V a W sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 3 atómov uhlíka,

pričom vzniká prípadne substituovaná cyklická skupina obsahujúca 6 atómov uhlíka a substituovaná jedným substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkyltiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, viazané na jeden z uvedených atómov uhlíka, ktorý je tri atómy od Y viazané na fosfor;

Z a W sú viazané prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca jeden heteroatóm a V musí byť arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina;

W a W' sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 2 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca 0 až 2 heteroatómy a V musí byť arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina;

Z je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{SR}^2$, skupina $-\text{CHR}^2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{arylová}$ skupina, skupina $-\text{CH}(\text{aryl})\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{NR}^2_2$, skupina $-\text{OCOR}^3$, skupina $-\text{CCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{SCOR}^3$, skupina $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NHarylová}$ skupina, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^2$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$;

p je celé číslo 2 alebo 3;

q je celé číslo 1 alebo 2;

s výhradou, že:

a) V, Z, W, W' nie sú všetky atóm vodíka; a

b) keď Z je skupina $-\text{R}^2$, potom najmenej jedna zo skupín V, W a W' nie je atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina alebo alicyklická skupina;

R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každý skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina, alebo spolu R^4 a R^4 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^6 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižšia acylová skupina;

R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia arylalkylová skupina a nižšia alicyklická skupina;

R^7 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alicyklická skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia arylová skupina a skupina $-(CO)R^{12}$;

R^8 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia alicyklická skupina, skupina $-C(O)R^{10}$ alebo spolu tvoria bidentáttnu alkylovú skupinu;

R^9 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina;

R^{10} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, aminoskupina, nižšia arylová skupina a nižšia perhalogénalkylová skupina; a

R^{11} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2$ a skupina $-OR^2$; a

ich farmaceuticky prijateľné preliečivá a soli.

Medzi výhodné skupiny A, I a E vo všeobecnom vzorci III patrí atóm vodíka, skupina $-NR^8$, nitroskupina, hydroxylová skupina, alkylaminokarbonylová skupina, atóm halogénu, skupina $-OR^7$, skupina $-SR^7$, nižšia perhalogénalkylová skupina a alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alebo spolu E a J tvoria cyk-

lickú skupinu. Tieto cyklické skupiny môžu byť aromatické skupiny, cyklické alkylové skupiny alebo heterocyklické alkylové skupiny a môžu byť prípadne substituované. Medzi vhodné aromatické skupiny patrí tiazólová skupina. Medzi zvlášť výhodné skupiny A, L a E patrí skupina $-NR^8_2$, atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, nižšia alkoxy skupina, nižšia perhalogénalkylová skupina a nižšia alkylová skupina.

Výhodnými skupinami A vo všeobecnom vzorci III sú skupina $-NR^8_2$, atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia perhalogénalkylová skupina a nižšia alkylová skupina.

Výhodnými skupinami L a E vo všeobecnom vzorci III sú atóm vodíka, nižšia alkoxy skupina, nižšia alkylová skupina a atóm halogénu.

Výhodnými skupinami J vo všeobecnom vzorci III sú atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, nižšia hydroxyalkylová skupina, skupina $-NR^8_2$, nižšia R^8-N -alkylová skupina, nižšia halogénalkylová skupina, nižšia perhalogénalkylová skupina, nižšia alkenylová skupina, nižšia alkinyllová skupina, nižšia arylová skupina, heterocyklická skupina a alicyklická skupina alebo spolu s Y tvoria cyklickú skupinu. Táto cyklická skupina môže byť aromatická skupina, cyklická alkylová skupina, alebo heterocyklická skupina a môže byť prípadne substituovaná. Medzi zvlášť výhodné skupiny J patrí atóm vodíka, atóm halogénu a nižšia alkylová skupina, nižšia hydroxyalkylová skupina, skupina $-NR^8_2$, nižšia R^8 -alkylová skupina, nižšia halogénalkylová skupina, nižšia alkenylová skupina, alicyklická skupina a arylová skupina. Zvlášť výhodné sú alicyklická skupina a nižšia alkylová skupina.

Výhodnými skupinami X^3 vo všeobecnom vzorci III sú skupina -alkyl-, skupina -alkinyl-, skupina -aryl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyltio-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -1,1-dihalogénalkyl-, skupina -karbonylalkyl- a skupina -alkyl(OH). Zvlášť výhodná je skupina

-heteroaryl-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -1,1-dihalogénalkyl- a skupina -alkoxyalkyl-. Zvlášť výhodná je tiež skupina -heteroaryl-, skupina -alkylaminokarbonyl- a skupina -alkoxyalkyl-. Výhodná je najmä skupina -metylaminokarbonyl-, skupina -metoxymetyl- a skupina -furán-2,5-diyl-.

V inom výhodnom aspekte, keď X^3 je arylová skupina alebo alkyloarylová skupina, nie sú tieto skupiny viazané 1,4 prostredníctvom šesťčlenného aromatického kruhu.

Medzi výhodné skupiny Y^3 vo všeobecnom vzorci III patrí atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina, arylová skupina a alicyklická skupina, kde všetky tieto skupiny okrem atómu vodíka sú prípadne substituované. Zvlášť výhodné sú nižšia alkylová skupina a alicyklická skupina.

Medzi výhodné skupiny R^1 a R^7 patrí atóm vodíka a nižšia alkylová skupina.

V jednom výhodnom aspekte zlúčenín všeobecného vzorca III sú A, L a E nezávisle od seba atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, nižšia alkoxyskupina, nižšia perhalogénalkylová skupina a skupina $-NR^8_2$; X^3 je skupina -aryl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyl-, skupina -alkyltio-, skupina -1,1-dihalogénalkyl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -alkyl(hydroxy)-, skupina -alkylaminokarbonyl- a skupina -alkylkarbonylamino-; a každá skupina R^1 a R^7 je nezávisle atóm vodíka a nižšia alkylová skupina.

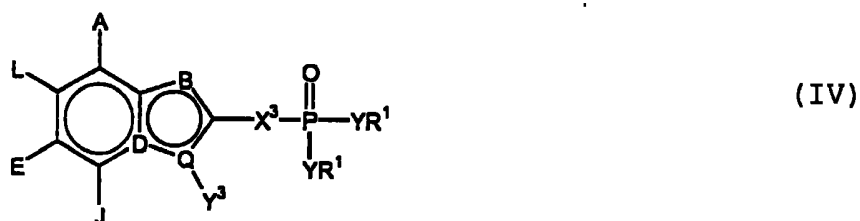
Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde A, L a E sú nezávisle od seba atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, atóm halogénu a skupina $-NR^6_2$; J je atóm vodíka, atóm halogénu, halogénalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, R^6_2N -alkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, heterocyklická skupina a alicyklická skupina alebo spolu s Y^3 tvoria cyklickú skupinu; a X^3 je skupina -heteroaryl-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -1,1-dihalogénalkyl- a skupina -alkoxyalkyl-. Zvlášť výhod-

né sú zlúčeniny, kde A je atóm vodíka, aminoskupina, atóm fluóru a metylová skupina, L je atóm vodíka, atóm fluóru, metoxy-skupina, atóm chlóru a metylová skupina, E je atóm vodíka a atóm chlóru, J je atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, R^8N -alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alicyklická skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, X^3 je skupina $-CH_2OCH_2-$ a skupina -furán-2,5-diyl-, a Y^3 je nižšia alkylová skupina. Najvýhodnejšie sú nasledujúce zlúčeniny a ich soli, a preliečivá a ich soli:

- 1) A je aminoskupina, L je atóm fluóru, E je atóm vodíka, J je atóm vodíka, Y^3 je izo-butylová skupina a X^3 je skupina -furán-2,5-diyl-;
 - 2) A, L a J sú atóm vodíka, E je atóm chlóru, Y^3 je izo-butylová skupina a X^3 je skupina -furán-2,5-diyl-;
 - 3) A je aminoskupina, L je atóm fluóru, E a J sú atóm vodíka, Y^3 je cyklopropylmetylová skupina a X^3 je skupina -furán-2,5-diyl-;
 - 4) A je aminoskupina, L je atóm fluóru, E je atóm vodíka, J je etylová skupina, Y^3 je izo-butylová skupina a X^3 je skupina -furán-2,5-diyl-;
 - 5) A je metylová skupina, L je atóm chlóru, E a J sú atóm vodíka, Y^3 je izo-butylová skupina a X^3 je skupina -furán-2,5-diyl-;
 - 6) A je aminoskupina, L je atóm fluóru, E je atóm vodíka, J je atóm chlóru, Y^3 je izo-butylová skupina a X^3 je skupina -furán-2,5-diyl-;
 - 7) A je aminoskupina, L je atóm fluóru, E je atóm vodíka, J je atóm brómu, Y^3 je izo-butylová skupina a X^3 je skupina $-CH_2OCH_2-$;
- a
- 8) A, L, E a J sú metylová skupina, Y^3 je cyklopropylmetylová skupina a X^3 je skupina -furán-2,5-diyl-.

Zvlášť výhodné sú také zlúčeniny, kde A je aminoskupina, L je atóm fluóru, E je atóm vodíka, J je brómpropylová skupina, brómbutylová skupina, chlórbutylová skupina, cyklopropylová skupina, hydroxypropylová skupina alebo N,N-dimetylaminopropylová skupina a X^3 je skupina -furán-2,5-diyl-. Výhodné je preliečivo, kde R^1 je pivaloyloxymetylová skupina alebo jej hydrochlorid.

V inom aspekte sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca IV



kde:

B je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -NH-, skupina -N= a skupina -CH=;

D je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina =C- a -N-;

Q je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí =C- a -N- s výhradou,

že keď B je skupina -NH-, potom Q je skupina -C= a D je skupina

-C=, keď B je skupina -CH=, potom Q je -N- a D je -C=, keď B je -N=, potom D je -N- a Q je -C=;

A, E a L sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-NR^6_2$, nitro-skupina, atóm vodíka, skupina $-OR^7$, skupina $-SR^7$, skupina $-C(O)NR^4_2$, atóm halogénu, skupina $-COR^{11}$, skupina $-SO_2R^3$, guanidin-skupina, amidinoskupina, skupina $-NHSO_2R^5$, skupina $-SO_2NR^4_2$, kyanoskupina, sulfoxidová skupina, perhalogénacylová skupina, perhalogénalkylová skupina, perhalogénalkoxyskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka a nižšia alicyklická skupina, alebo spolu A a L tvoria cyklickú skupinu alebo spolu L a E tvoria cyklickú skupinu, alebo spolu E a J tvoria cyklickú skupinu, vrátane ary-

lovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny a heterocyklickej skupiny;

J je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-NR^8_2$, nitroskupina, atóm vodíka, skupina $-OR^7$, skupina $-SR^7$, skupina $-C(O)NR^4_2$, atóm halogénu, skupina $-C(O)R^{11}$, kyanoskupina, sulfonylová skupina, sulfoxidová skupina, perhalogénalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, perhalogénalkoxyskupina, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, aminoalkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina a arylalkylová skupina, alebo spolu s Y tvoria cyklickú skupinu, vrátane arylovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny a heterocyklickej alkylovej skupiny;

X^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-alkyl(hydroxy)-$, skupina $-alkyl-$, skupina $-alkinyl-$, skupina $-aryl-$, skupina $-karbonylalkyl-$, skupina $-1,1-dihalogénalkyl-$, skupina $-alkoxyalkyl-$, skupina $-alkyloxy-$, skupina $-alkyltioalkyl-$, skupina $-alkyltio-$, skupina $-alkylaminokarbonyl-$, skupina $-alkylkarbonylamino-$, skupina $-alicyklic-$, skupina $-arylalkyl-$, skupina $-alkylaryl-$, skupina $-alkoxykarbonyl-$, skupina $-karbonyloxyalkyl-$, skupina $-alkoxykarbonylamino-$ a skupina $-alkylaminokarbonylamino-$, kde všetky tieto skupiny sú prípadne substituované; s výhradou, že X^3 nie je substituovaná skupinou $-COOR^2$, $-SO_3H$ alebo $-PO_3R^2$;

Y^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, aryloxyalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^3$, skupina $-S(O)_2R^3$, skupina $-C(O)-R^{12}$, skupina $-CONHR^3$, skupina NR^2_2 a skupina $-OR^3$, kde všetky skupiny okrem atómu vodíka sú prípadne substituované;

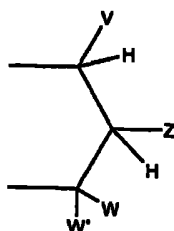
Y je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-O-$ a skupina $-NR^6-$;

keď Y je skupina $-O-$, potom R^1 viazaná na $-O-$ je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, prí-

padne substituovaná arylová skupina, prípadne substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát alebo tiokarbonát, prípadne substituovaná -alkylarylová skupina, skupina $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$, skupina $-NR^2-C(O)-R^3$, skupina $-C(R^2)_2-CC(O)-R^3$, skupina $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$, skupina $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$, skupina -alkyl-S-C(O)R³, -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina a -alkyl-S-S-S-alkylhydroxylová skupina;

keď Y je skupina $-NR^6-$, potom R¹ viazaná na $-NR^6-$ je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-[C(R^2)_2]_q-$, $-COOR^3$, skupina $-C(R^4)_2COOR^3$, skupina $-(C(R^2)_2)_q-C(O)SR$ a skupina -cykloalkylén-COOR³;

alebo keď každá skupina Y je nezávisle vybraná z -O- a $-NR^6-$, potom spolu R¹ a R² sú skupina -alkyl-S-S-alkyl-, pričom vzniká cyklická skupina alebo spolu R¹ a R¹ sú skupina



kde

V, W a W' sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkyllová skupina, arylalkyllová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenyllová skupina a 1-alkinyllová skupina; alebo

V a Z sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina obsahujúca 5 až 7 atómov, prípadne 1 heteroatóm, substituované hydroxylovou skupinou, acyloxy-skupinou, alkoxykarbonyloxy-skupinou alebo aryloxykarbonyloxy-skupinou, viazané na atóm uhlíka, ktorý je 3 atómy od skupiny Y viazaných na atóm fosforu; alebo

V a Z sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina prípadne obsahujúca 1 heteroatóm,

ktorá je kondenzovaná k arylovej skupine v β a γ polohách vzhľadom na skupinu Y viazanú na fosfor;

V a W sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 3 atómov uhlíka, pričom vzniká prípadne substituovaná cyklická skupina obsahujúca 6 atómov uhlíka a substituovaná jedným substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkyltiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, viazané na jeden z uvedených atómov uhlíka, ktorý je tri atómy od Y viazané na fosfor;

Z a W sú viazané prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca jeden heteroatóm a V musí byť arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina;

W a W' sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 2 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca 0 až 2 heteroatómy a V musí byť arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina;

Z je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{SR}^2$, skupina $-\text{CHR}^2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2$ arylová skupina, skupina $-\text{CH}(\text{aryl})\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2_2)\text{OH}$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{NR}^2_2$, skupina $-\text{OCOR}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{SCOR}^3$, skupina $-\text{SCC}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCC}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ arylová skupina, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^2$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$;

p je celé číslo 2 alebo 3;

q je celé číslo 1 alebo 2;

s výhradou, že:

a) V, Z, W, W' nie sú všetky atómy vodíka; a

b) keď Z je skupina $-\text{R}^2$, potom najmenej jedna zo skupín V, W a W'

nie je atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina alebo alicyklická skupina;

R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každý skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina, alebo spolu R^4 a R^4 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^6 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižšia acylová skupina;

R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia arylalkylová skupina a nižšia alicyklická skupina;

R^7 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alicyklická skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia arylová skupina a skupina $-CO)R^{11}$;

R^8 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia alicyklická skupina, skupina $-C(O)R^{10}$ alebo spolu tvoria bidentáttnu alkylovú skupinu;

R^9 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina;

R^{10} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, aminoskupina, nižšia arylová skupina a nižšia perhalogénalkylová skupina;

R^{11} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2$ a skupina $-OR^2$; a

ich farmaceuticky prijateľné preliečivá a soli.

Medzi výhodné skupiny A, L a E vo všeobecnom vzorci IV patrí atóm vodíka, skupina $-NR^2$, nitroskupina, hydroxylová skupina,

atóm halogénu, skupina $-OR^7$, alkylaminokarbonylová skupina, skupina $-SR^7$, nižšia perhalogénalkylová skupina a alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alebo spolu E a J tvoria cyklickú skupinu. Tieto cyklické skupiny môžu byť aromatické skupiny alebo cyklické alkylové skupiny a môžu byť prípadne substituované. Vhodnou aromatickou skupinou je tiazolová skupina. Zvlášť výhodne sú skupiny A, L a E skupina $-NR^8_2$, hydroxylová skupina, atóm halogénu, nižšia alkoxy skupina, nižšia perhalogénalkylová skupina a nižšia alkylová skupina.

Medzi výhodné skupiny A vo všeobecnom vzorci IV patrí skupina $-NR^8_2$, nižšia alkylová skupina, atóm vodíka, atóm halogénu a nižšia perhalogénalkylová skupina.

Výhodnými skupinami L a E vo všeobecnom vzorci IV sú atóm vodíka, nižšia alkoxy skupina, nižšia alkylová skupina a atóm halogénu.

Výhodnými skupinami J vo všeobecnom vzorci IV sú atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, nižšia hydroxyalkylová skupina, skupina $-NR^8_2$, nižšia R^8_2N -alkylová skupina, nižšia halogénalkylová skupina, nižšia perhalogénalkylová skupina, nižšia alkenylová skupina, nižšia alkinylová skupina, nižšia arylová skupina, heterocyklická skupina a alicyklická skupina alebo spolu s Y^3 tvoria cyklickú skupinu. Táto cyklická skupina môže byť aromatická skupina alebo cyklická alkylová skupina a môže byť prípadne substituovaná. Medzi zvlášť výhodné skupiny J patrí atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, nižšia hydroxyalkylová skupina, skupina $-NR^8_2$, nižšia R^8_2N -alkylová skupina, nižšia halogénalkylová skupina, nižšia alkenylová skupina, alicyklická skupina a arylová skupina.

Výhodnými skupinami X^3 vo všeobecnom vzorci IV sú skupina -alkyl-, skupina -alkinyl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyltio-, skupina -aryl-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -1,1-dihalogénalkyl-, skupina

-karbonylalkyl- a skupina -alkyl(OH)-. Zvlášť výhodná je skupina -1,1-dihalogénalkyl-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkoxyalkyl- a skupina -heteroaryl-. Medzi skupiny, ktoré sú zvlášť výhodné, patrí skupina -heteroaryl-, skupina -alkylamino-karbonyl- a skupina -alkoxyalkyl-. Najvýhodnejšia je skupina -metylaminokarbonyl-, skupina -metoxymetyl- a skupina -furán-2,5-diyl.

V jednom výhodnom aspekte X^3 nie je skupina -(alkyl)amino-karbonyl- obsahujúca v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka.

Výhodné skupiny Y^3 vo všeobecnom vzorci IV sú atóm vodíka, alkylová skupina, aryllová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina, kde všetky tieto skupiny okrem atómu vodíka môžu byť prípadne substituované. Zvlášť výhodnou skupinou Y^3 je nižšia alkylová skupina a alicyklická skupina.

Výhodnými skupinami R^4 a R^4 sú atóm vodíka a nižšia alkylová skupina.

V jednom výhodnom aspekte je vo všeobecnom vzorci IV, B skupina NH, D je skupina -C= a Q je skupina -C=. V inom výhodnom aspekte je B skupina -N=, D je skupina -N- a Q je skupina -C=.

V inom výhodnom aspekte vo všeobecnom vzorci IV sú A, L a E nezávisle od seba skupina $-NR^8_2$, nižšia alkylová skupina, nižšia perhalogénalkylová skupina, nižšia alkoxy skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina alebo atóm vodíka, X^3 je skupina -aryl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyl-, skupina -alkyltio-, skupina -1,1-dihalogénalkyl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -alkyl-(hydroxy)-, skupina -alkylaminokarbonyl- a skupina -alkylkarbonylamino- a každá skupina R^i a R^i je nezávisle atóm vodíka alebo nižšia alkylová skupina. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde A, L a E sú nezávisle od seba atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, atóm halogénu a skupina $-NR^8_2$; J je atóm vodíka, atóm halogénu, halogénalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, $-R^8_2N$ -alkylová

skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, heterocyklická skupina a alicyklická skupina, alebo spolu s Y^3 tvoria cyklickú skupinu; a X^3 je skupina -heteroaryl-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -1,1-dihalogénalkyl- a skupina -alkoxyalkyl-. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde A je atóm vodíka, aminoskupina, atóm fluóru alebo metylová skupina, L je atóm vodíka, atóm fluóru, metoxyskupina alebo metylová skupina, E je atóm vodíka alebo atóm chlóru, J je atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, R^2N -alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alicyklická skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, X^3 je skupina $-CH_2OCH_2-$, alebo skupina -furan-2,5-diyl-; a Y^3 je nižšia alkylová skupina. Výhodné sú zlúčeniny, kde

B je skupina NH, D je skupina $\begin{array}{c} | \\ -C= \end{array}$ a Q je skupina $\begin{array}{c} | \\ -C= \end{array}$ alebo kde
B je skupina -N=, D je skupina $\begin{array}{c} | \\ -N- \end{array}$ a Q je skupina $\begin{array}{c} | \\ -C= \end{array}$.

Najvýhodnejšie sú zlúčeniny, kde:

1) A je aminoskupina, L je atóm fluóru, E je atóm vodíka, J je atóm vodíka, Y^3 je izo-butyllová skupina a X^3 je skupina -furan-2,5-diyl-;

2) A je aminoskupina, L je atóm fluóru, E je atóm vodíka, J je atóm chlóru, Y^3 je izo-butyllová skupina a X^3 je skupina -furan-2,5-diyl-;

3) A je atóm vodíka, L je atóm vodíka, E je atóm chlóru, J je atóm vodíka, B je skupina -NH, D je skupina $\begin{array}{c} | \\ -C= \end{array}$, Q je skupina $\begin{array}{c} | \\ -C= \end{array}$ a Y^3 je izo-butyllová skupina; a

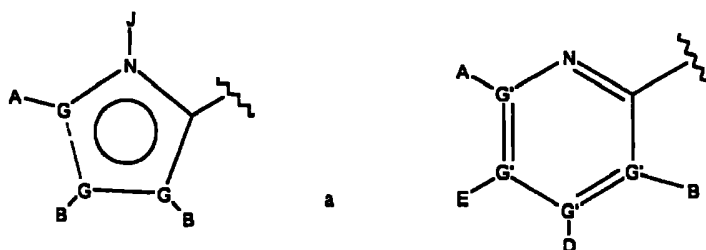
4) A je metylová skupina, L je atóm vodíka, E je atóm vodíka, J je atóm vodíka, B je skupina -N=, D je skupina $\begin{array}{c} | \\ -N- \end{array}$, Q je skupina $\begin{array}{c} | \\ -C= \end{array}$ a Y^3 je izo-butyllová skupina.

Zvlášť výhodné sú také zlúčeniny, kde R^1 je skupina $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

Iným zvlášť výhodným aspektom sú zlúčeniny, kde A, L a E sú atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, atóm halogénu alebo skupina $-\text{NR}^8$, J je atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, heterocyklická skupina alebo alicyklická skupina, alebo spolu s Y^3 tvoria cyklickú skupinu a X^3 je skupina -heteroaryl-, skupina -alkylaminokarbonyl- alebo skupina -alkoxyalkyl-.

V inom aspekte sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca V, kde M je skupina R^5-X , kde

R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí



kde:

každá skupina G je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm uhlíka, atóm dusíka, atóm kyslíka, atóm síry a atóm selénu a kde len jedna zo skupín G môže byť atóm kyslíka, atóm síry alebo atóm selénu a najviac jedna skupina G je atóm dusíka;

každá skupina G' je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm uhlíka a atóm dusíka a kde maximálne dve skupiny G' sú atóm dusíka;

A je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-\text{NR}^1$, skupina $-\text{CONR}^2$, skupina $-\text{CO}_2\text{R}^3$, atóm halogénu, skupina $-\text{S}(\text{O}, \text{R}^3)$, skupina $-\text{SO}_2\text{R}^3$, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, perhalogénalkylová skupina, halogénalkylová skupina, arylová skupina, skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$, skupina $-\text{CH}_2\text{NR}^4$, skupina $-\text{CH}_2\text{CN}$, skupina $-\text{CN}$, skupina $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, skupina $-\text{OR}^3$, skupina $-\text{SR}^3$, skupi-

na $-N_3$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$, skupina $-NHAc$, a nula;

každá skupina B a D je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-CN$, skupina $-NR^5_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogénalkylová skupina, atóm halogénu, nitroskupina a nula, pričom všetky skupiny, okrem atómu vodíka, kyanoskupiny, perhalogénalkylovej skupiny, nitroskupiny a atómu halogénu, sú prípadne substituované;

E je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CN$, skupina $-NR^5_2$, skupina $-NO_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogénalkylová skupina, atóm halogénu a nula, kde všetky skupiny okrem atómu vodíka, kyanoskupiny, perhalogénalkylovej skupiny a atómu halogénu sú prípadne substituované;

J je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a nula;

X je prípadne substituovaná mostíková skupina, ktorá spája R^5 s atómom fosforu prostredníctvom 2 až 4 atómov, vrátane 0 až 1 heteroatómu vybraného zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry, okrem toho, keď X je močovina alebo karbamát, ide o 2 heteroatómy, mostík sa meria ako najkratšia cesta medzi R^5 a atómom fosforu, a kde atóm viazaný na atóm fosforu je atóm uhlíka a kde X je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-alkyl(hydroxy)-$, skupina $-alkinyl-$, skupina $-heteroaryl-$, skupina $-karbonylalkyl-$, skupina $-1,1-dihalogénalkyl-$, skupina $-alkoxyalkyl-$, skupina $-alkyloxy-$, skupina $-alkyltioalkyl-$, skupina $-alkyltio-$, skupina $-alkylamínokarbonyl-$, skupina $-alkylkarbonylamino-$, skupina $-alkoxykarbonyl-$, skupina $-karbonylalkoxyalkyl-$, skupina $-alkoxykarbonylamino-$ a skupina $-alkylamínokarbonylamino-$, kde všetky tieto skupiny sú prípadne substituované;

s výhradou, že X nie je substituovaná skupinou $-\text{COOR}^2$, skupinou $-\text{SO}_3\text{R}^1$ alebo skupinou $-\text{PO}_3\text{R}^1$;

R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina alebo spolu R^4 a R^4 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

každá skupina R^5 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina alebo spolu R^5 a R^5 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^{11} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-\text{NR}^2$ a skupina $-\text{CR}^2$;

a s výhradou, že:

- 1) keď G' je atóm dusíka, potom príslušné A, B, D alebo E sú nula;
- 2) najmenej jedna skupina A a B alebo A, B, D a E nie je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka alebo nula;
- 3) keď R^5 je šesťčlenný kruh, potom X nie je žiadny dvojatómový mostík, prípadne substituovaná skupina -alkyloxy- alebo prípadne substituovaná skupina -alkyltio-;
- 4) keď G je atóm dusíka, potom príslušné A alebo B nie je atóm halogénu alebo skupina priamo viazaná na G prostredníctvom heteroatómu;
- 5) keď X nie je skupina -heteroaryl-, potom R^5 nie je substituovaná dvoma alebo viacerými arylovými skupinami;

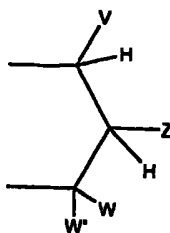
Y je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{O}-$ a skupina $-\text{NR}^6$;

ak Y je skupina $-\text{O}-$, potom R^6 viazaná na skupinu $-\text{C}-$ je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, prípadne substituovaná arylová skupina, prípadne substituovaná

alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát alebo tiokarbonát, prípadne substituovaná -alkylarylová skupina, skupina $-C(R^1)_2OC(O)NR^2$, skupina $-NR^2-C(O)-R^3$, skupina $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$, skupina $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$, skupina $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$, skupina -alkyl-S-C(O)R³, -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina a -alkyl-S-S-S-alkylhydroxylová skupina;

ak Y je skupina $-NR^6-$, potom Rⁱ viazaná na skupinu $-NR^6-$ je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$, skupina $-C(R^1)_2COOR^3$, skupina $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR$ a skupina -cykloalkylén-COOR³;

alebo keď každá skupina Z je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -O- a skupina $-NR^6-$, potom sú spolu Rⁱ a Rⁱ skupina -alkyl-S-S-alkyl-, pričom vzniká cyklická skupina alebo sú spolu Rⁱ a Rⁱ skupina



kde

V, W a W' sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, aryllová skupina, substituovaná aryllová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenyllová skupina a 1-alkinyllová skupina; alebo

V a Z sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina obsahujúca 5 až 7 atómov, prípadne 1 heteroatóm, substituované hydroxylovou skupinou, acyloxy-skupinou, alkoxykarbonyloxy-skupinou alebo aryloxykarbonyloxy-skupinou, viazané na atóm uhlíka, ktorý je 3 atómy od skupín V viazaných na atóm fosforu; alebo

V a Z sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina prípadne obsahujúca 1 heteroatóm, ktorá je kondenzovaná k arylovej skupine v β a γ polohách vzhľadom na skupinu Y viazanú na fosfor;

V a W sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 3 atómov uhlíka, pričom vzniká prípadne substituovaná cyklická skupina obsahujúca 6 atómov uhlíka a substituovaná jedným substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkyltiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, viazané na jeden z uvedených atómov uhlíka, ktorý je tri atómy od Y viazané na fosfor;

Z a W sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca jeden heteroatóm a V musí byť arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina;

W a W' sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 2 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca 0 až 2 heteroatómy a V musí byť arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina;

Z je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{SR}^2$, skupina $-\text{CHR}^2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{arylová}$ skupina, skupina $-\text{CH}(\text{aryl})\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{NR}^2_2$, skupina $-\text{OCOR}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{SCOR}^3$, skupina $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NHarylová}$ skupina, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^2$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$;

p je celé číslo 2 alebo 3;

q je celé číslo 1 alebo 2;

s výhradou, že:

a) V, Z, W, W' nie sú všetky atóm vodíka; a

b) keď Z je skupina $-R^2$, potom najmenej jedna zo skupín V, W a W' nie je atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina alebo alicyklická skupina;

R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina, spolu R^1 a R^4 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^6 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižšia acylová skupina;

V jednom výhodnom aspekte zlúčenín všeobecného vzorca V-1 a V-2,

A'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí aminoskupina, skupina $-\text{CONH}_2$, atóm halogénu, metylová skupina, trifluórmetylová skupina, skupina $-\text{CH}_2$ -halogén, kyanoskupina, metoxyskupina, skupina $-\text{SCH}_3$ a atóm vodíka;

B'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, skupina $-\text{SR}^3$, skupina OR^3 a skupina $-\text{NR}^9$;

D'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{NR}^9$, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, atóm halogénu a skupina $-\text{SR}^3$;

E'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, nižšia alicyklická skupina

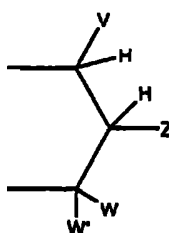
na, atóm halogénu, kyanoskupina, skupina $-C(O)OR^3$ a skupina $-SR^3$;

X je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-alkyl(hydroxy)-$, skupina $-alkyl-$, skupina $-alkynyl-$, skupina $-aryl-$, skupina $-karbonylalkyl-$, skupina $-1,1-dihalogénalkyl-$, skupina $-alkoxyalkyl-$, skupina $-alkyloxy-$, skupina $-alkyltioalkyl-$, skupina $-alkyltio-$, skupina $-alkylaminokarbonyl-$, skupina $-alkylkarbonylamino-$, skupina $-alicyklic-$, skupina $-arylalkyl-$, skupina $-alkylaryl-$, skupina $-alkoxykarbonyl-$, skupina $-karbonyloxyalkyl-$, skupina $-alkoxykarbonylamino-$ a skupina $-alkylaminokarbonylamino-$, kde všetky tieto skupiny sú prípadne substituované;

keď obidve skupiny Y sú $-O-$, potom R^2 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí prípadne substituovaná arylová skupina, prípadne substituovaná benzylová skupina, skupina $-C(R^2)_2OC(O)R^3$, skupina $C(R^2)_2OC(O)OR^3$ a atóm vodíka; alebo

keď jedna skupina Y je $-O-$, potom R^1 viazaná na $-O-$ je prípadne substituovaná arylová skupina; a druhá skupina Y je $-NR^5-$, potom R^2 viazaná na $-NR^5-$ je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-C(R^4)_2COOR^3$ a skupina $-C(R^2)_2COOR^3$; alebo

keď Y je $-O-$ alebo $-NR^5-$, potom spolu R^2 a R^1 sú



kde

V, W a W' sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina; alebo

V a W sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 3 atómov uhlíka,

pričom vzniká prípadne substituovaná cyklická skupina obsahujúca 6 atómov uhlíka a substituovaná jedným substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkyltiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, viazané na jeden z uvedených atómov uhlíka, ktorý je tri atómy od Y viazané na fosfor;

Z a W sú spolu viazané prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca jeden heteroatóm a V musí byť arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina;

W a W' sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 2 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca 0 až 2 heteroatómy a V musí byť arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina;

Z je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{SR}^2$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{CH}_{2,p}-\text{OR}^2$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$;

p je celé číslo 2 alebo 3;

s výhradou, že:

a) V, Z, W, W' nie sú všetky atóm vodíka; a

b) keď Z je skupina $-\text{R}^2$, potom najmenej jedna zo skupín V, W a W' nie je atóm vodíka, alkyllová skupina, arylalkyllová skupina alebo alicyklická skupina;

c) obidve skupiny Y nie sú skupina $-\text{NR}^6-$;

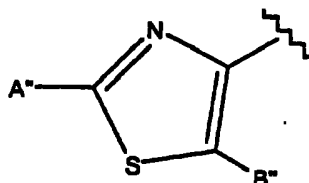
R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkyllová skupina, arylová

skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

R^6 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a nižšia alkylová skupina.

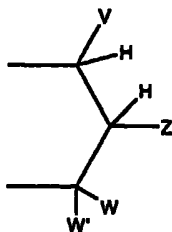
V jednom zvlášť výhodnom aspekte sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde M je skupina R^5-X a R^5 je



X je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylénoxykarbonylová skupina a furán-2,5-diylová skupina; a ich farmaceuticky prijateľné soli a preliečivá. Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde keď Y je skupina $-O-$, potom R^1 viazaná na $-O-$ je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, prípadne substituovaná fenylová skupina, skupina $-CH_2OC(O)-tBu$, skupina $-CH_2OC(O)Et$ a skupina $-CH_2OC(O)-iPr$;

keď Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 viazaná na $-NR^6-$ je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-C(F^1)_2CCOR^3$, skupina $-C(R^4)_2COOR^3$, alebo

keď Y je skupina $-O-$ alebo skupina $-NR^6-$ a najmenej jedna skupina Y je $-O-$, potom R^1 a R^1 sú spolu skupina



kde

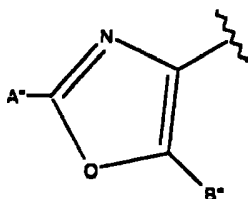
V je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí prípadne substituovaná aryllová skupina a prípadne substituovaná heterocarylová skupina; a Z, W' a W sú atóm vodíka; a

R^6 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a nižšia alkyllová skupina.

Najvýhodnejšie sú nasledujúce zlúčeniny a ich soli:

- 1) A'' je aminoskupina, X je furán-2,5-diylová skupina a B'' je skupina $-CH_2-CH(CH_3)_2$;
- 2) A'' je aminoskupina, X je furán-2,5-diylová skupina a B'' je skupina $-COOEt$;
- 3) A'' je aminoskupina, X je furán-2,5-diylová skupina a B'' je skupina $-SCH_3$;
- 4) A'' je aminoskupina, X je furán-2,5-diylová skupina a B'' je skupina $-SCH_2CH_2SCH_3$;
- 5) A'' je aminoskupina, X je metylénoxykarbonylová skupina a B'' je skupina $-CH(CH_3)_2$.

V inom aspekte sú zvlášť výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde M je skupina R^5-X- , R^5 je skupina



X je furán-2,5-diylová skupina a metylénoxykarbonylová skupina a A'' je aminoskupina; najmenej jedna skupina Y je skupina $-O-$; a ich farmaceuticky prijateľné soli a preliečivá;

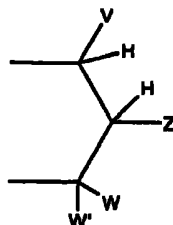
zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde

keď Y je skupina $-O-$, potom každá skupina R^i je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, prípadne substituovaná fenyllová skupina, skupina $-CH_2OC(O)-tBu$, skupina $-CH_2OC(O)Et$ a skupina $-CH_2OC(O)-iPr$;

alebo keď Y je skupina $-N\overline{F}^i-$, potom každá skupina R^i je nezávisle

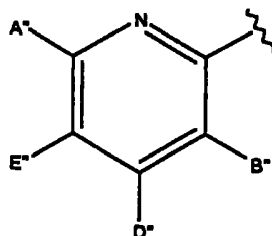
vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$ a skupina $-C(R^4)_2COOR^3$;

alebo keď Y je nezávisle vybraná z $-O-$ a $-NR^6-$, potom spolu R^1 a R^1 sú



kde V je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí prípadne substituovaná arylová skupina a prípadne substituovaná heteroarylová skupina; a Z, W' a W sú atóm vodíka. Zvlášť výhodné sú také zlúčeniny, kde B'' je skupina $-SCH_2CH_2CH_3$.

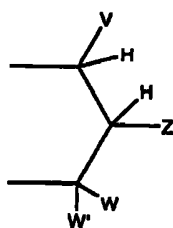
V inom aspekte sú zvlášť výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde M je skupina R^5-X- a R^5 je skupina



A'' je aminoskupina, E'' a D'' sú atóm vodíka, B'' je *n*-propylová skupina a cyklopropylová skupina, X je furán-2,5-dylová skupina a metylénoxykarbonylová skupina; najmenej jedna skupina Y je $-O-$; a ich farmaceuticky prijateľné soli a preliečivá. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, prípadne substituovaná fenylová skupina, skupina $-CH_2OC(O)-tBu$, skupina $CH_2OC(O)Et$ a skupina $-CH_2OC(O)-iPr$, alebo keď Y je skupina $-NR^6-$, potom každá skupina R^1 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$ a skupina $-C(R^4)_2COOR^3$;

alebo keď každá skupina Y je nezávisle vybraná z $-O-$ a $-NR^6-$

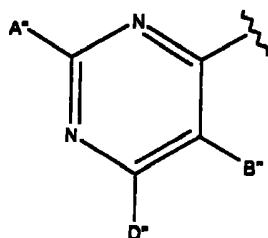
a najmenej jedna skupina Y je -O-, potom spolu R¹ a R¹ sú skupina



kde

V je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí prípadne substituovaná arylová skupina a prípadne substituovaná heteroarylová skupina; a Z, W' a W sú atóm vodíka.

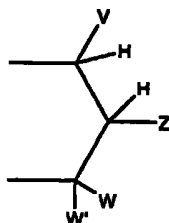
V inom aspekte sú zvlášť výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde M je skupina R⁵-X- a R⁵ je skupina



A'' je aminoskupina, D'' je atóm vodíka, B'' je *n*-propylová skupina a cyklopropylová skupina, X je furán-2,5-diyllová skupina a metylénoxykarbonylová skupina; najmenej jedna skupina Y je -O-; a ich farmaceuticky prijateľné soli a preliečivá. Zvlášť výhodné sú také zlúčeniny, kde keď Y je skupina -O-, potom R¹ je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, prípadne substituovaná fenyllová skupina, skupina CH₂OC(O)-tBu, skupina -CH₂OC(O)Et a skupina -CH₂OC(O)-iPr;

alebo keď jedna skupina Y je skupina -O- a jej zodpovedajúca skupina R¹ je -fenylová skupina, zatiaľ čo druhá skupina Y je skupina -NH- a jej zodpovedajúca skupina R¹ je skupina -CH(Me)-C(O)OEt, alebo

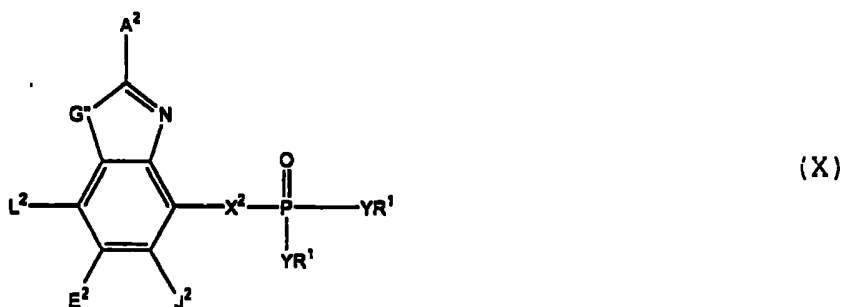
keď najmenej jedna skupina Y je skupina -O-, potom R¹ a R¹ sú spolu skupina



kde

V je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí prípadne substituovaná arylová skupina a prípadne substituovaná heteroarylová skupina; a Z, W' a W sú atóm vodíka.

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca X:



kde:

G² je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -C- a skupina -S-;

A², L², E² a J² sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí skupina -NR⁴², skupina -NO₂, atóm vodíka, skupina -OR², skupina -SR², skupina -C(O)NR⁴², atóm halogénu, skupina -COR¹¹, skupina -SO₂R³, guanidinylová skupina, amidinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkyloxyalkylová skupina, skupina -SCN, skupina -NHSO₂R⁹, skupina -SO₂NR⁴², skupina -CN, skupina -S(O)R³, perhalogénacylová skupina, perhalogénalkylová skupina, perhalogénalkoxyskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka a nižšia alicyklická skupina, alebo spolu L² a E² alebo E² a J² tvoria anelovanú cyklickú skupinu;

X^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-CR^2_2-$, skupina $-CF_2-$, skupina $-OCR^2_1-$, skupina $-SCR^2_2-$, skupina $-O-C(O)-$, skupina $-S-C(O)-$, skupina $-O-C(S)-$ a skupina $-NR^{19}CR^2_2-$ a kde atómom viazaným na atóm fosforu je atóm uhlíka; s výhradou, že X^2 nie je substituovaná skupinou $-COOR^2$, skupinou $-SO_3H$ alebo skupinou $-PO_3R^2_2$;

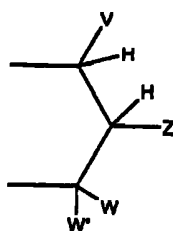
R^{19} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina, atóm vodíka a skupina $-COR^2$; a

Y je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-O-$ a skupina $-NR^5-$;

keď Y je skupina $-O-$, potom R^1 viazaná na skupinu $-O-$ je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, prípadne substituovaná arylová skupina, prípadne substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát alebo tiokarbonát, prípadne substituovaná skupina $-alkyl-aryl$, skupina $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$, skupina $-NR^2-C(O)-R^3$, skupina $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$, skupina $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$, skupina $-C(R^2)_2CC(O)-SR^3$, skupina $-alkyl-S-C(O)R^3$, $-alkyl-S-S-alkylhydroxylová$ skupina a $-alkyl-S-S-S-alkylhydroxylová$ skupina;

keď Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 viazaná na skupinu $-NR^6-$ je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-[C(R^2)_2]_3-COOR^3$, skupina $-C(R^2)_2COOR^3$, skupina $-[C(R^2)_2]_3-C(O)SP$ a skupina $-cykloalkylén-COOR^3$;

alebo keď každá skupina Y je nezávisle vybraná zo skupiny $-O-$ a skupiny $-NR^5-$, potom R^1 a R^2 sú spolu skupina $-alkyl-S-S-alkyl-$ pričom vzniká cyklická skupina alebo R^1 a R^2 sú spolu skupina



kde V , W a Z sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú

tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina; alebo

V a Z sú spolu viazané prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina obsahujúca 5 až 7 atómov, prípadne jeden heteroatóm, substituovaná hydroxylovou skupinou, acyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou alebo aryloxykarbonyloxyskupinou viazanou na atóm uhlíka, ktorý je tri atómy od obidvoch skupín Y viazaných na fosfor; alebo

V a Z sú spolu viazané prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina obsahujúca 5 až 7 atómov, prípadne jeden heteroatóm, substituovaná hydroxylovou skupinou, acyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou alebo aryloxykarbonyloxyskupinou viazanou na atóm uhlíka, ktorý je tri atómy od obidvoch skupín Y viazaných na fosfor; alebo

V a Z sú spolu viazané prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca 1 heteroatóm, ktorá je kondenzovaná na arylovú skupinu v polohách β a γ vzhľadom na Y viazané na fosfor;

V a W sú spolu viazané prostredníctvom ďalších 3 atómov uhlíka, pričom vzniká prípadne substituovaná cyklická skupina obsahujúca 6 atómov uhlíka a substituovaná jedným substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkyltioxykarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, viazané k jednému z uvedených atómov uhlíka, ktorý je tri atómy od Y viazané na fosfor;

Z a W sú spolu viazané prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca jeden heteroatóm a Y musí byť arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina;

W a W' sú spolu viazané prostredníctvom ďalších 2 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca 0 až 2 heteroatómy a V musí byť arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina;

Z je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2-\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{SR}^2$, skupina $-\text{CHR}^2\text{N}_3$, skupina $-\text{CH}_2\text{aryl}$, skupina $-\text{CH}(\text{aryl})\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{NR}^2_2$, skupina $-\text{OCOR}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{SCOR}^3$, skupina $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NHarylová}$ skupina, skupina $-(\text{CH}_2)_5-\text{OR}^2$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$;

p je celé číslo 2 alebo 3;

q je celé číslo 1 alebo 2;

s výhradou, že:

a) V, Z, W, W' nie sú všetky atóm vodíka; a

b) keď Z je skupina $-\text{R}^2$, potom najmenej jedna zo skupín V, W a W' nie je atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina alebo alicyklická skupina;

R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^i je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alebo spolu R^i a R^i tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^i je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižšia acylová skupina;

každá skupina R^9 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina alebo spolu R^9 a R^9 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^{12} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^{12}_2$ a skupina $-OR^{12}$; a

ich farmaceuticky prijateľné preliečivá a soli.

Výhodnejšou skupinou G'' je skupina $-S-$. Najvýhodnejšie sú zlúčeniny, kde A^2 , L^2 , E^2 a J^2 sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, $-NR^{12}_2$, skupina $-S-C\equiv N$, atóm halogénu, skupina $-OR^3$, hydroxylová skupina, skupina $-alkyl(OH)$, arylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina, skupina $-SR^3$, nižšia perhalogénalkylová skupina a alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka alebo spolu L^2 a E^2 tvoria anelovanú cyklickú skupinu. Výhodnejšie sú A^2 , L^2 , E^2 a J^2 nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-NR^{12}_2$, skupina $-S-C\equiv N$, atóm halogénu, nižšia alkoxy skupina, hydroxylová skupina, nižšia alkyl(hydroxy) skupina, nižšia arylová skupina a alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka alebo spolu L^2 a E^2 tvoria anelovanú cyklickú skupinu.

Medzi najvýhodnejšie skupiny A^2 patrí aminoskupina, atóm vodíka, atóm halogénu a alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka.

Medzi najvýhodnejšie skupiny L^2 a E^2 patria tie, ktoré sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-S-C\equiv N$, nižšia alkoxy skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, nižšia alkyl(hydroxy) skupina, nižšia arylová skupina a atóm halogénu alebo spolu L^2 a E^2 tvoria anelovanú cyklickú skupinu obsahujúcu ďalšie 4 atómy uhlíka.

Medzi najvýhodnejšie skupiny J^2 patrí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka.

Medzi najvýhodnejšie skupiny X^2 patrí skupina $-CF_2-$, skupina $-CH_2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-OCH_2-$, skupina $-SCH_2-$, skupina $-NHCH_2-$ a skupina $-N(C(O)CH_3)-CH_2-$. Výhodnejšia je skupina $-OCH_2-$, skupina $-SCH_2-$ a skupina $-N(C(O)CH_3)-CH_2-$. Najvýhodnejšia je skupina $-OCH_2-$.

Jeden výhodný aspekt zahŕňa zlúčeninu, kde A^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, aminoskupina, metylová skupina, atóm chlóru a atóm brómu.

L^2 je atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, atóm halogénu, nižšia alkyloxyskupina, hydroxylová skupina, skupina $-alkenylén-OH$, alebo spolu s E^2 tvoria cyklickú skupinu, vrátane arylovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny, heteroarylovej skupiny, heterocyklickej alkylovej skupiny;

E^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, atóm halogénu, skupina SCN , nižšia alkyloxykarbonylová skupina, nižšia alkyloxyskupina, alebo spolu s L^2 tvoria cyklickú skupinu, vrátane arylovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny, heteroarylovej skupiny alebo heterocyklickej alkylovej skupiny;

J^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm halogénu a nižšia alkylová skupina;

G'' je skupina $-S-$;

X^2 je skupina $-OCH_2-$;

a ich farmaceuticky prijateľné soli a preliečivá. Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde

R^{16} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina a etylová skupina;

R^{12} a R^{13} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, izo-propylová skupina, izo-butylová skupina a benzylová skupina, alebo sú spolu viazané

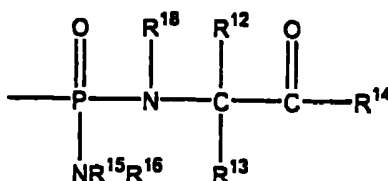
prostredníctvom 2 až 5 atómov uhlíka, pričom vzniká cykloalkylová skupina;

R^{14} je skupina $-OR^{17}$;

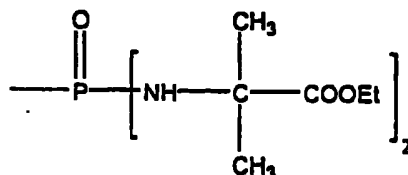
R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, terc-butylová skupina a benzylová skupina; a

R^{15} a R^{16} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina a nižšia arylalkylová skupina, alebo sú spolu R^{15} a R^{16} viazané prostredníctvom 2 až 6 atómov, prípadne zahrňajúcich jeden heteroatóm vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka a atóm dusíka.

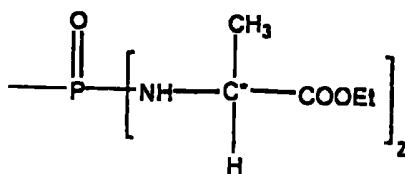
Výhodnejšie sú také zlúčeniny, kde A^2 je aminoskupina, L^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí etylová skupina a atóm chlóru, E^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-SCN$, etylová skupina a atóm brómu a J^2 je atóm vodíka. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde



je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí



a



kde C* má stereochémiu S.

Medzi výhodné skupiny R^{12} patrí atóm vodíka, metylová skupina a etylová skupina. Výhodnejší je atóm vodíka a metylová skupina. Zvlášť výhodný je atóm vodíka.

Medzi výhodné zlúčeniny patria tie, kde každá skupina R^{12} a R^{13} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, *n*-propylová skupina, *izo*-propylová skupina, *n*-butylová skupina, *izo*-butylová skupina, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SCH}_3$, fenylová skupina a benzylová skupina alebo sú spolu R^{12} a R^{13} viazané prostredníctvom 2 až 5 atómov uhlíka, pričom vzniká cykloalkylová skupina. Výhodnejšie je každá skupina R^{12} a R^{13} nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, *izo*-propylová skupina, *izo*-butylová skupina a benzylová skupina, alebo sú spolu R^{12} a R^{13} viazané prostredníctvom 2 až 5 atómov uhlíka, pričom vzniká cykloalkylová skupina. Výhodnejšie sú také zlúčeniny, kde každá skupina R^{12} a R^{13} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, *izo*-propylová skupina a benzylová skupina, alebo sú spolu R^{12} a R^{13} viazané prostredníctvom 4 atómov uhlíka, pričom vzniká cyklopentylová skupina. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde R^{12} a R^{13} sú obidve atóm vodíka, obidve metylová skupina, alebo R^{12} je atóm vodíka a R^{13} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, *izo*-propylová skupina a benzylová skupina. Najvýhodnejšie sú zlúčeniny, kde keď *n* je 1 a R^{12} je atóm vodíka, potom atóm uhlíka viazaný na R^{12} a R^{13} má stereochémiu S.

Výhodne je *n* celé číslo 1 až 2. Výhodnejšie je, keď *n* je 1.

Výhodné sú zlúčeniny, kde každá skupina R^{14} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-CR^{17}$ a skupina $-SR^{17}$; a R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí prípadne substituovaná metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, terc-butylová skupina a benzylová skupina. Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde každá skupina R^{14} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-OR^{17}$; a R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a benzylová skupina. Najvýhodnejšie sú zlúčeniny, kde R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí etylová skupina a benzylová skupina.

Výhodné sú zlúčeniny, kde R^{15} nie je atóm vodíka. Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde R^{15} a R^{16} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina a nižšia arylalkylová, alebo sú spolu R^{15} a R^{16} viazané prostredníctvom 2 až 6 atómov prípadne zahŕňajúcich 1 heteroatóm vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm dusíka a atóm síry. Výhodnejšie sú také zlúčeniny, kde R^{15} a R^{16} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo sú spolu R^{15} a R^{16} viazané prostredníctvom 2 až 6 atómov, prípadne zahŕňajúcich 1 heteroatóm vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm dusíka a atóm síry. V jednom aspekte sú zvlášť výhodné zlúčeniny, kde $-NR^{15}R^{16}$ je cyklický amín. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde $-NR^{15}R^{16}$ je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí morfolinylová skupina a pyrolidinylová skupina.

Výhodné sú zlúčeniny, kde R^{16} je skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$.

Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde n je 1 a kde

R^{18} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina a etylová skupina;

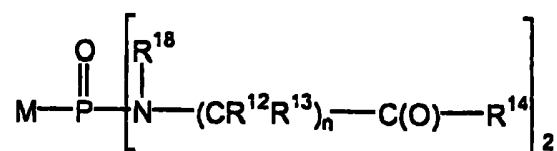
R^{12} a R^{13} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, izo-propylová skupina, izo-butylová skupina a benzylová skupina, alebo sú spolu viazané prostredníctvom 2 až 5 atómov uhlíka, pričom vzniká

cykloalkylová skupina;

R^{14} je skupina $-OR^{17}$;

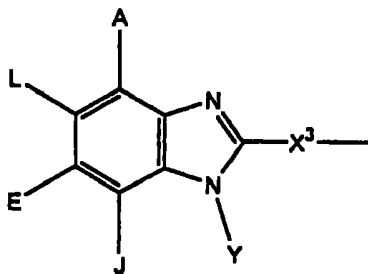
R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, terc-butylová skupina a benzylová skupina; a

R^{15} a R^{16} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina a nižšia arylalkylová skupina, alebo sú spolu R^{15} a R^{16} viazané prostredníctvom 2 až 6 atómov, prípadne zahŕňajúcich 1 heteroatóm vybraný z atómu kyslíka a atómu dusíka. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny vzorca



Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde n je 1. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde keď R^{12} a R^{13} nie sú rovnaké, potom skupina $H_2N-CR^{12}R^{13}-C(O)-R^{14}$ je ester, alebo tioester prírodnej aminokyseliny; a R^{14} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-OR^{17}$ a skupina $-SR^{17}$.

V jednom aspekte sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca IA alebo všeobecného vzorca I, kde M je



kde

A, E a L sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-NR^8$, nitro skupina, atóm vodíka, skupina $-OR^7$, skupina $-SR^7$, skupina $-C(O)NR^8$, atóm halogénu, skupina $-COR^{11}$, skupina $-SO_2R^3$, guanidí-

nová skupina, amidínová skupina, skupina $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$, kyanoskupina, sulfoxidová skupina, perhalogénacylová skupina, perhalogénalkylová skupina, perhalogénalkoxyskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka a nižšia alicyklická skupina, alebo spolu A a L tvoria cyklickú skupinu alebo spolu L a E tvoria cyklickú skupinu alebo spolu E a J tvoria cyklickú skupinu vrátane arylovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny a neterocyklickej skupiny;

J je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{NR}^8_2$, nitroskupina, atóm vodíka, skupina $-\text{OR}^7$, skupina $-\text{SR}^7$, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4_2$, atóm halogénu, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, skupina $-\text{CN}$, sulfonylová skupina, sulfoxidová skupina, perhalogénalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, perhalogénalkoxyskupina, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, aminoalkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina a arylalkylová skupina alebo spolu s Y tvoria cyklickú skupinu, vrátane arylovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny a heterocyklickej alkylovej skupiny;

X^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{alkyl}(\text{hydroxy})-$, skupina $-\text{alkyl}-$, skupina $-\text{alkinyl}-$, skupina $-\text{aryl}-$, skupina $-\text{karbonylalkyl}-$, skupina $-\text{1,1-dihalogénalkyl}-$, skupina $-\text{alkoxyalkyl}-$, skupina $-\text{alkyloxy}-$, skupina $-\text{alkyltioalkyl}-$, skupina $-\text{alkyltio}-$, skupina $-\text{alkylaminokarbonyl}-$, skupina $-\text{alkylkarbonylamino}-$, $-\text{alicyklická}-$ skupina, skupina $-\text{arylalkyl}-$, skupina $-\text{alkylaryl}-$, skupina $-\text{alkoxykarbonyl}-$, skupina $-\text{karbonyloxyalkyl}-$, skupina $-\text{alkoxykarbonylamino}-$ a skupina $-\text{alkylaminokarbonylamino}-$, kde všetky tieto skupiny sú prípadne substituované; s výhradou, že X^3 nie je substituovaná skupinou $-\text{COCR}^2$, $-\text{SO}_3\text{H}$ alebo $-\text{PO}_3\text{R}^2_2$;

Y^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina,

alicyklická skupina, arylalkylová skupina, aryloxyalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^2$, skupina $-S(O)_2R^3$, skupina $-C(O)-R^{11}$, skupina $-CONHR^3$, skupina $-NR^2_2$ a skupina $-OR^3$, kde všetky skupiny okrem atómu vodíka sú prípadne substituované;

R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina alebo spolu R^4 a R^4 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia arylalkylová skupina a nižšia alicyklická skupina;

R^7 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alicyklická skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia arylová skupina a skupina $-C(O)R^{10}$;

R^8 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia alicyklická skupina, skupina $-C(C)R^{10}$, alebo spolu tvoria bidentátnu alkylovú skupinu;

každá skupina R^9 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina, alebo spolu R^9 a R^9 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^{10} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, aminoskupina, nižšia arylová skupina a nižšia perhalogénalkylová skupina;

R^{11} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2_2$ a skupina $-OR^2$; a ich farmaceuticky prijateľné preliečivá a soli; s výhradou, že:

a) keď X^3 je alkylová skupina alebo alkenylová skupina, potom

A je skupina $-N(R^8)_2$;

b) X^3 nie je alkylaminová skupina a alkylaminoalkylová skupina substituovaná esterom fosfónovej kyseliny a fosfónovou kyselinou; a

c) A, L, E, J a Y^3 môžu spolu tvoriť 0 až 2 cyklické skupiny.

Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde X^3 nie je skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyloxy-, skupina -alkyltioalkyl- a skupina -alkyltio-. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny s takou ďalšou výhradou, že keď X^3 je arylová skupina alebo alkylarylová skupina, uvedená arylová skupina alebo alkylarylová skupina nie je viazaná 1,4 prostredníctvom šesťčlenného aromatického kruhu.

Medzi zvlášť výhodné benzimidazolové zlúčeniny patria také zlúčeniny, kde A, L a E sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-NR^8_2$, nitroskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, skupina $-OR^7$, alkylaminokarbonylová skupina, skupina $-SR^7$, nižšia perhalogénalkylová skupina a alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka alebo spolu E a J tvoria cyklickú skupinu; a kde J je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, nižšia hydroxyalkylová skupina, skupina $-NR^8_2$, nižšia R^8_2N -alkylová skupina, nižšia halogénalkylová skupina, nižšia perhalogénalkylová skupina, nižšia alkenylová skupina, nižšia alkinylová skupina, nižšia arylová skupina, heterocyklická skupina a alicyklická skupina; a kde Y je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alicyklická skupina a nižšia alkylová skupina; kde X^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -heteroaryl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alkylaminokarbonyl- a skupina -alkoxykarbonyl-. Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde

R^{19} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina a etylová skupina;

R^{12} a R^{13} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, izo-propylová skupina,

izo-butylová skupina a benzylová skupina, alebo sú spolu viazané prostredníctvom 2 až 5 atómov uhlíka, pričom vzniká cykloalkylová skupina;

R^{14} je skupina $-OR^{17}$;

R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, terc-butylová skupina a benzylová skupina; a

R^{15} a R^{16} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina a nižšia arylalkylová skupina alebo sú spolu R^{15} a R^{16} viazané prostredníctvom 2 až 6 atómov, prípadne vrátane jedného heteroatómu vybraného zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka a atóm dusíka. Najvýhodnejšie sú zlúčeniny, kde A je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, aminoskupina, atóm fluóru a metylová skupina;

L je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm fluóru, metoxyskupina, atóm chlóru a metylová skupina;

E je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a atóm chlóru;

J je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, R^5 -N-alkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka, alicyklická skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka;

X^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-CH_2OCH_2-$, skupina -metylénoxykarbonyl- a skupina -furán-2,5-diyl-; a

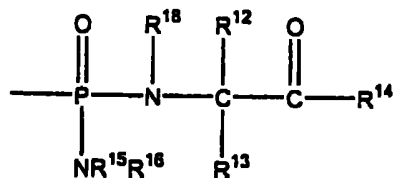
Y je nižšia alkylová skupina.

Výhodnejšie sú také benzimidazoly, kde A je aminoskupina, L je atóm fluóru, E je atóm vodíka, J je etylová skupina, Y je izo-butylová skupina a X^3 je skupina -furán-2,5-diyl-; alebo

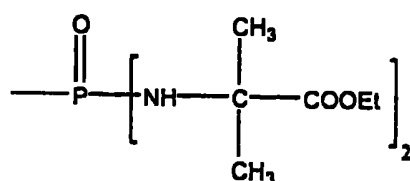
kde A je aminoskupina, L je atóm fluóru, E je atóm vodíka, J je

N,N-dimetylamino-propylová skupina, Y je *izo*-butylová skupina a X³ je skupina -furán-2,5-diyl-.

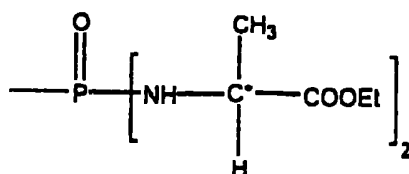
Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde



je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí



a



kde C* má stereochémiu S.

Výhodne je orálna biologická využiteľnosť najmenej 5%. Výhodnejšie je orálna biologická využiteľnosť najmenej 10%.

Preliečivá všeobecného vzorca IA môžu mať na atóme fosforu dve izoméne formy. Výhodné je, keď atóm fosforu nie je chirálny. Výhodné je tiež, keď sa v aminoskupine viazanej na atóm fosforu nevyskytuje žiadne chirálne centrum. Výhodné tiež je, keď n je 1 a R¹² je atóm vodíka, potom atóm uhlíka viazaný na R¹² a R¹³ má stereochémiu S.

V jednom aspekte sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca X, kde A² je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, aminoskupina, metylová skupina, atóm chlóru a atóm brómu.

L^2 je atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, atóm halogénu, nižšia alkyloxyskupina, hydroxylová skupina, skupina -alkenylén-OH, alebo spolu s E^2 tvoria cyklickú skupinu, vrátane arylovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny, heteroarylovej skupiny, heterocyklickej alkylovej skupiny;

E^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, atóm halogénu, skupina SCN, nižšia alkyloxykarbonylová skupina, nižšia alkyloxyskupina, alebo spolu s L^2 tvoria cyklickú skupinu, vrátane arylovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny, heteroarylovej skupiny alebo heterocyklickej alkylovej skupiny;

J^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm halogénu a nižšia alkylová skupina;

G'' je skupina -S-;

X^3 je skupina -OCH₂-; a

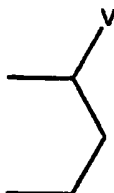
najmenej jedna skupina Y je skupina -O-; a ich farmaceuticky prijateľné soli a preliečivá. Zvlášť výhodné sú také zlúčeniny, kde A^2 je aminoskupina, G'' je skupina -S-, L^2 je skupina Et, E^2 je skupina SCN a J^2 je atóm vodíka. Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde jedna skupina Y je skupina -O- a jej zodpovedajúca skupina R^1 je prípadne substituovaná fenylová skupina, zatiaľ čo druhá skupina Y je skupina -NH- a jej zodpovedajúca skupina R^1 je skupina -C(R²)₂-COOR³. Keď R^1 je skupina -CHR³COOR³, potom zodpovedajúca skupina -NR⁶-CHR³COOR³, má výhodne stereochémiu L.

Výhodnejšie sú také zlúčeniny, kde jedna skupina Y je skupina -O- a jej zodpovedajúca skupina R^1 je fenylová skupina, zatiaľ čo druhá skupina Y je skupina -NH a jej zodpovedajúca skupina R^1 je skupina -CH(Me)CO₂Et.

V zlúčeninách všeobecného vzorca I, II, III, IV, V-1, V-2, VI alebo X, výhodne obidve skupiny Y sú skupina -O-; alebo jedna skupina Y je skupina -O- a jedna skupina Y je skupina -NR⁶-. Keď

len jedna skupina Y je skupina $-NR^6-$, je to výhodne Y bližšie k W a W' je $-O-$. Najvýhodnejšie sú preliečivé, kde obidve skupiny Y sú skupina $-O-$.

V inom zvlášť výhodnom aspekte sú obidve skupiny Y skupina $-O-$ a R^1 a R^1 sú spolu skupina



a V je fenylová skupina substituovaná 1 až 3 atómami halogénu. Zvlášť výhodne je touto skupinou 3-bróm-4-fluórfenylová skupina, 3-chlórfenylová skupina, 3-brómfenylová skupina a 3,5-dichlórfenylová skupina.

V inom zvlášť výhodnom aspekte je jedna skupina Y skupina $-O-$ a jej zodpovedajúca skupina R^1 je fenylová skupina alebo fenylová skupina substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-NHC(O)CH_3$, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, skupina $-C(C)OCH_2CH_3$ a metylová skupina; zatiaľ čo druhá skupina Y je skupina $-NR^6-$ a jej zodpovedajúca skupina R^1 je skupina $-C(R^2)COOR^3$; každá skupina R^2 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina a etylová skupina. Výhodnejšie je R^6 atóm vodíka a R^1 viazaná na $-NH-$ je skupina $-CH(Me)CO_2Et$.

Všeobecne sú výhodné substituenty V, Z, W a W' vo všeobecných vzorcoch I, II, III, IV, V-1, V-2, VI alebo X vybrané tak, aby mali jednu alebo viac nasledujúcich vlastností:

(1) podporujú oxidačnú reakciu, pretože táto reakcia je pravdepodobne krokom určujúcim rýchlosť a preto musí konkurovať procesu eliminácie liečiva;

(2) zvyšujú stabilitu vo vodnom roztoku a v prítomnosti iných

non-p450 enzýmov;

(3) zvyšujú prienik do buniek, napríklad substituenty nie sú nabité alebo nemajú vysokú molekulovú hmotnosť, pretože obidve tieto vlastnosti môžu obmedzovať orálnu biologickú využiteľnosť a tiež prienik do buniek;

(4) podporujú β -eliminačnú reakciu nasledujúcu po oxidácii tým, že produkujú produkty s otvoreným kruhom, ktoré majú jednu alebo viac nasledujúcich vlastností:

a) nerecyklizujú;

b) podliehajú obmedzenej kovalentnej hydratacii;

c) podporujú β -elimináciu tým, že napomáhajú odštiepeniu protónu;

d) bránia adičným reakciám, ktoré tvoria stabilné adukty, napríklad tiolom na začiatočný hydroxylovaný produkt alebo nukleofilnej adícii na karbonyl generovaný po otvorení kruhu; a

e) obmedzujú metabolizmus reakčných medziproduktov (napríklad ketóny s otvoreným kruhom);

(5) vedú k netoxickým a nemutagénnym vedľajším produktom s jednou alebo viacerými nasledujúcimi charakteristikami. Obidve vlastnosti sa môžu minimalizovať s použitím substituentov, ktoré obmedzujú Michaelove adície, reakcie, napríklad

a' elektrónová donácia Z skupín, ktorá zvyšuje polarizáciu dvojitej väzby;

b) W skupiny, ktoré stéricky blokujú nukleofilnú adíciu na β -uhlík;

c) Z skupiny, ktoré eliminujú dvojitú väzbu po eliminačnej reakcii buď prostredníctvom retautomerizácie (enol > keto) alebo hydrolyzy (napríklad enamin);

d' V skupiny, ktoré obsahujú skupiny, ktoré sa adujú na α,β -ne-

nasýtený ketón, pričom vzniká kruh;

e) Z skupiny, ktoré tvoria stabilný kruh prostredníctvom Michaelovej adície na dvojité väzbu; a

f) skupiny, ktoré zvyšujú detoxifikáciu vedľajšieho produktu prostredníctvom jednej alebo viacerých nasledujúcich vlastností:

(i) neprenikajú do pečene; a

(ii) umožňujú detoxifikačné reakcie (napríklad redukciu ketónu);

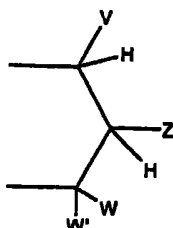
a

(6) umožňujú vznik farmakologicky aktívneho produktu.

V inom aspekte je výhodné, keď Y je skupina -O-, potom R^i viazaná na -O- je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, prípadne substituovaná arylová skupina, prípadne substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát alebo tiokarbonát, prípadne substituovaná -alkylarylová skupina, skupina $-C(R^2)_2OC(O)R^3$, skupina $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$, skupina $C(R^2)_2OC(O)SR^3$, skupina -alkyl-S-C(O)R³ a -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina;

keď Y je skupina -NR⁵-, potom R^i viazaná na -NR⁵- je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-[C(R^2)_2]_q-$ -COOR³, skupina $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR^3$, skupina $-C(R^2)_2COOR^3$ a skupina -cykloalkylén-COOR³;

alebo keď každá skupina Y je nezávisle vybraná z -O- a -NR⁵-, potom R^i a R^1 sú spolu skupina



kde V, W a W' sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkyllová skupina, arylalkyllová skupina, ali-

cyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkinylová skupina; alebo

V a W sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 3 atómov uhlíka, pričom vzniká prípadne substituovaná cyklická skupina obsahujúca 6 atómov uhlíka a substituovaná jedným substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkyltiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, viazané na jeden z uvedených atómov uhlíka, ktorý je tri atómy od Y viazané na fosfor;

Z a W sú spolu viazané prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca jeden heteroatóm a V musí byť arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina;

W a W' sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 2 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca 0 až 2 heteroatómy a V musí byť arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina;

Z je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{CHR}^1\text{CH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^1\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{SR}^2$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^2$, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{CR}^2$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$;

p je celé číslo 2 alebo 3;

q je celé číslo 1 alebo 2;

s výhradou, že:

a) V, Z, W, W' nie sú všetky atómy vodíka; a

b) keď Z je skupina $-\text{R}^2$, potom najmenej jedna zo skupín V, W a W'

nie je atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina alebo alicyklická skupina;

c) obidve skupiny Y nie sú skupina $-NR^6-$;

R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

R^6 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a nižšia alkylová skupina.

Výhodnejšie sú také zlúčeniny, kde keď obidve skupiny Y sú skupina $-O-$, potom R^1 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí prípadne substituovaná arylová skupina, prípadne substituovaná benzylová skupina, skupina $-C(R^2)_2OC(O)R^3$, skupina $-C(R^2)_2OC-(O)OR^3$ a atóm vodíka; a

keď Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 viazaná na túto skupinu $-NR^6-$ je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-C(R^1)_2-COOR^3$ a skupina $-C(R^2)_2COOR^3$; a druhá skupina Y je $-O-$ a potom R^1 viazaná na túto skupinu $-O-$ je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí prípadne substituovaná arylová skupina, skupina $-C(R^2)_2OC(O)R^3$ a skupina $-C(R^2)_2OC(O)OR^3$.

V inom aspekte keď jedna skupina Y je $-O-$, potom jej zodpovedajúca skupina R^1 je fenylová skupina a druhá skupina Y je $-NH-$ a jej zodpovedajúca skupina R^1 je skupina $-CH_2CO_2Et$.

V inom výhodnom aspekte, keď jedna skupina Y je skupina $-O-$, jej zodpovedajúca skupina R^1 je fenylová skupina a druhá skupina Y je skupina $-NH-$ a jej zodpovedajúca skupina R^1 je skupina $-C(Me)_2CO_2Et$.

V inom výhodnom aspekte, keď jedna skupina Y je $-O-$, jej zodpovedajúca skupina R^1 je 4-NHC(O)CH₃-fenylová skupina a druhá skupina Y je skupina $-NH-$ a jej zodpovedajúca skupina R^1 je skupina $-CH_2COOEt$.

V inom výhodnom aspekte keď jedna Y je -O-, jej zodpovedajúca skupina R^1 je 2-CO₂Et-fenylová skupina a druhá skupina Y je skupina -NH- a jej zodpovedajúca skupina R^1 je skupina -CH₂CO₂Et.

V inom výhodnom aspekte keď jedna skupina Y je -O-, jej zodpovedajúca skupina R^1 je 2-CH₃fenylová skupina a druhá skupina Y je skupina -NH a jej zodpovedajúca skupina R^1 je skupina -CH₂CO₂Et.

V inom aspekte sú výhodné zlúčeniny, kde obidve skupiny Y sú -O- a R^1 je arylová skupina alebo -C(R^2)₂-arylová skupina.

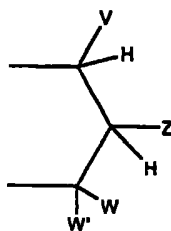
Výhodné sú také zlúčeniny, kde obidve skupiny Y sú -O- a najmenej jedna skupina R^1 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -C(R^2)₂-OC(O) R^3 a skupina -C(R^2)₂-OC(O)OR³.

V inom aspekte sú výhodné zlúčeniny, kde obidve skupiny Y sú -O- a najmenej jedna skupina R^1 je -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina, skupina -alkyl-S-C(O) R^3 a -alkyl-S-S-S-alkylhydroxylová skupina, alebo sú R^1 a R^1 spolu skupina -alkyl-S-S-alkyl-, pričom vzniká cyklická skupina.

V jednom aspekte sú zvlášť výhodné zlúčeniny, kde obidve skupiny Y sú -O- a R^1 je atóm vodíka.

V inom aspekte sú zvlášť výhodné zlúčeniny, kde obidve skupiny Y sú -O- a R^1 je skupina -CH₂OC(O)OEt.

Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde najmenej jedna skupina Y je -O- a R^1 a R^1 sú spolu skupina



kde V, W a W' sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina, ali-

cyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkinylová skupina; alebo

V a W sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 3 atómov uhlíka, pričom vzniká prípadne substituovaná cyklická skupina obsahujúca 6 atómov uhlíka a substituovaná jedným substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkyltiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, viazané na jeden z uvedených atómov uhlíka, ktorý je tri atómy od Y viazané na fosfor;

Z a W sú spolu viazané prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca jeden heteroatóm a V musí byť arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina;

W a W' sú viazané spolu prostredníctvom ďalších 2 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca 0 až 2 heteroatómy a V musí byť arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina;

Z je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{SR}^2$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{NHCCR}^3$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^2$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$;

p je celé číslo 2 alebo 3;

q je celé číslo 1 alebo 2;

s výhradou, že:

a) V, Z, W, W' nie sú všetky atómy vodíka; a

b) keď Z je skupina $-\text{R}^2$, potom najmenej jedna zo skupín V, W a W'

nie je atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina alebo alicyklická skupina;

c) obidve skupiny Y nie sú skupina $-NR^6-$;

R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

R^6 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a nižšia alkylová skupina.

V inom aspekte sú výhodnejšie zlúčeniny, kde jedna skupina Y je $-O-$ a R^1 je prípadne substituovaná arylová skupina; a druhá skupina Y je skupina $-NR^5-$, kde R^1 na uvedenej skupine $-NR^5-$ je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-C(R^4)_2COOR^3$ a skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde R^1 viazaná na $-O-$ je fenylová skupina a R^2 viazaná na $-NH-$ je skupina $CH(Me)CO_2Et$, a

skupina $-NH^*CH(Me)CO_2Et$ má konfiguráciu L.

Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde R^1 viazaná na $-O-$ je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina a fenylová skupina substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-NHAc$, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, skupina $-COOEt$, a metylová skupina; a R^2 viazaná na $-NR^6$, je skupina $-C(R^2)_2COOR^3$, kde R^2 a R^3 sú nezávisle od seba atóm vodíka, metylová skupina a etylová skupina. V týchto zlúčeninách, keď R^1 viazaná na $-O-$ je fenylová skupina substituovaná skupinou $-NHAc$ alebo $-COOEt$, potom výhodne akákoľvek skupina $-NHAc$ je v polohe 4 a akákoľvek skupina $-COOEt$ je v polohe 2. Výhodnejšie sú také zlúčeniny, kde substituenty na substituovanej fenylovej skupine sú skupina 4- $NHC(O)CH_3$, atóm chlóru, atóm brómu, skupina 2- $C(O)OCH_2CH_3$ alebo metylová skupina.

Výhodnejšími skupinami V vo vzorci 6-i sú arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina a substi-

tuovaná heteroarylová skupina. Výhodne Y je skupina -O-. Medzi zvlášť výhodné arylové skupiny a substituované arylové skupiny patrí fenylová skupina a fenylová skupina substituovaná 1 až 3 atómami halogénu. Zvlášť výhodne je to 3,5-dichlórfenylová skupina, 3-bróm-4-fluórfenylová skupina, 3-chlórfenylová skupina a 3-brómfenylová skupina.

Zvlášť výhodné tiež je, keď V je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí monocyklická heteroarylová skupina a monocyklická substituovaná heteroarylová skupina obsahujúca najmenej jeden atóm dusíka. Najvýhodnejšie je, keď touto heteroarylovou skupinou a substituovanou heteroarylovou skupinou je 4-pyridylová skupina a 3-brómpyridylová skupina (v tomto poradí).

Je tiež výhodné, keď sú spolu V a Z viazané prostredníctvom 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca 1 heteroatóm, ktorá je kondenzovaná na arylovú skupinu v polohe β a γ vzhľadom na Y viazané na fosfor. V týchto zlúčeninách je výhodne táto arylová skupina prípadne substituovaná monocyklická arylová skupina a väzba medzi Z a γ polohou arylovej skupiny je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina O, skupina CH_2 , skupina CH_2CH_2 , skupina CCH_3 alebo skupina CH_2O .

V inom aspekte je výhodné, keď sú spolu V a W viazané prostredníctvom ďalších 3 atómov uhlíka, pričom vzniká prípadne substituovaná cyklická skupina obsahujúca 6 atómov uhlíka a monosubstituovaná jedným substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkyltiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, viazaná na jeden z uvedených ďalších atómov uhlíka, ktorý je vzdialený tri atómy od skupiny Y viazanej na atóm fosforu. V týchto zlúčeninách je výhodnejšie, keď V a W tvoria spolu cyklickú skupinu vybranú zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOR}^3)\text{CH}_2-$ a skupina $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCO}_2-\text{R}^3)-\text{CH}_2-$.

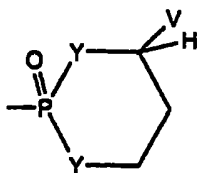
Inou výhodnou skupinou V je 1-alkénová skupina. Je známe, že oxidácia enzýmami p450 prebieha na benzylických a alilyckých atómoch uhlíka.

V jednom aspekte je výhodnou skupinou V atóm vodíka, keď Z je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí $-\text{CHR}_2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}_2\text{OCOR}_3$ a skupina $-\text{CHR}_2\text{OCO}_2\text{R}_3$.

V inom aspekte, keď V je arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina, medzi výhodné skupiny Z patrí skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{SR}^2$, skupina $-\text{CHR}^2\text{N}_3$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{NR}^2_2$, skupina $-\text{OCOR}^2$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{SCOR}^3$, skupina $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ arylová skupina, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^2$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p\text{SR}^2$. Výhodnejšími skupinami Z sú skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{OCOR}^2$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{CH}_3$, skupina $-\text{NHCCR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{CR}^2$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$. Medzi najvýhodnejšie skupiny Z patrí skupina $-\text{OR}^2$, atóm vodíka, skupina $-\text{OCOR}^2$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ a skupina $-\text{NHCOR}^2$.

Medzi výhodné skupiny W a W' patrí atóm vodíka, skupina R^3 , arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina a substituovaná arylová skupina. Výhodne sú W a W' rovnaká skupina. Najvýhodnejšie je, keď W a W' sú atóm vodíka.

V jednom aspekte sú výhodné preliečivá 6-i:



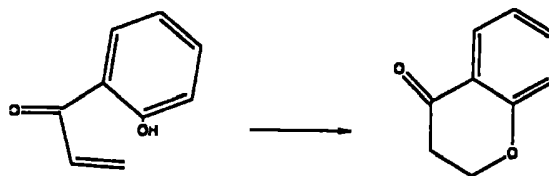
6-i

kde

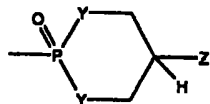
V je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkinylová skupina. Výhodnejšími skupinami V všeobecného vzorca VI sú arylová

skupina, substituovaná, heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina. Y je výhodne skupina $-O-$. Medzi zvlášť výhodné arylové skupiny a substituované arylové skupiny patrí fenylová skupina a substituovaná fenylová skupina. Zvlášť výhodnými heteroarylovými skupinami sú monocyklické substituované skupiny a nesubstituované heteroarylové skupiny. Zvlášť výhodné sú 4-pyridylová skupina a 3-brómpyridylová skupina.

V jednom aspekte obsahujú zlúčeniny všeobecného vzorca VI výhodne skupinu Z, ktorou je atóm vodíka, alkylová skupina, alicyklická skupina, hydroxylová skupina, alkoxy skupina, skupina $OC(O)R$, skupina $OC(O)OR$ a skupina $NHCOR$. Výhodné sú také skupiny Z, v ktorých Z znižuje sklon k tvorbe vedľajšieho produktu, vinylarylketónu podliehajúceho Michaelovej adícii. Výhodne sú skupinami Z skupiny, ktoré poskytujú elektróny vinylovej skupine, čo je známy postup znižovania sklonu k tvorbe α,β -nenasýtených karbonylových zlúčenín podliehajúcich Michaelovej adícii. Napríklad metylová skupina v podobnej polohe na akrylamide nevedie k žiadnej mutagénnej aktivite, zatiaľ čo vinylový analóg je vysoko mutagénny. Ďalšie skupiny môžu fungovať podobne, napríklad $Z=OR$, $NHAc$ a tak ďalej. Proti Michaelovej adícii môžu tiež preventívne pôsobiť ďalšie skupiny, najmä skupiny, ktoré vedú k úplnému odstráneniu dvojitej väzby, ako $Z=OH$, $-OC(O)R$, $-OCO_2R$ a NH_2 , ktoré budú po eliminačnej reakcii rýchlo podliehať retautomerizácii. Určité skupiny W a W' sú v tejto úlohe tiež výhodné, pretože zabráňujú adičnej reakcii na uhlík β alebo destabilizácii produktu. Ďalšou výhodnou skupinou Z je skupina , ktorá obsahuje nukleofilné skupiny schopné adície na α,β -nenasýtenú dvojitzú väzbu po eliminačnej reakcii, to znamená, skupina $(CH_2)_pSH$ alebo skupina $(CH_2)_pOH$, kde p je 2 alebo 3. Ešte ďalšou výhodnou skupinou je skupina viazaná na V, ktorá je schopná adície na α,β -nenasýtenú dvojitzú väzbu po eliminačnej reakcii.



V inom aspekte sú výhodné preliečivá vzorca 7-i:



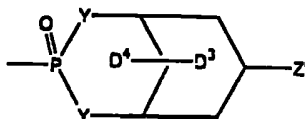
7-i

kde

Z je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:

skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCOR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ a skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$. Y je výhodne skupina $-\text{O}-$. Medzi výhodnejšie skupiny patrí skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ a skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$.

V inom aspekte sú výhodné preliečivá vzorca 8-i:



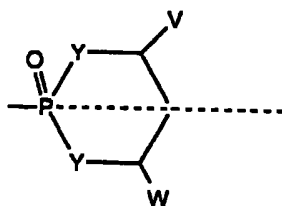
8-i

kde

Z' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{OH}$, skupina $-\text{OC}(\text{C})\text{R}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ a skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$;

D^1 a D^2 sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, skupina OR^2 , skupina $-\text{OH}$ a skupina $-\text{OC}(\text{C})\text{R}^3$; s výhradou, že najmenej jedna skupina D^1 a D^2 je atóm vodíka. Y je výhodne skupina $-\text{O}-$.

V jednom výhodnom uskutočnení je skupina W a Z atóm vodíka, W a Y sú obidve rovnaká arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina tak, aby fosfonátová skupina preliečiva:



mala rovinnú symetriu. Y je výhodne skupina -O-.

V inom výhodnom uskutočnení sú W a W' atóm vodíka, V je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina a Z je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina OR^2 a skupina $-NHCOR^2$. Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde Z je atóm vodíka.

Oxidácia p450 môže byť citlivá na stereochémiu, ktorá môže byť na atóme fosforu alebo na atóme uhlíka nesúcom aromatickú skupinu. Preliečivá podľa predloženého vynálezu majú na atóme fosforu dve izoméne formy. Výhodná je stereochémia, ktorá umožňuje ako oxidačnú, tak eliminačnú reakciu. Výhodná je stereochémia cis.

Výhodné zlúčeniny vzorca 8-i obsahujú skupinu Z', ktorá je schopná podľahnúť oxidačnej reakcii, ktorá vedie k nestabilnému medziproduktu, ktorý sa prostredníctvom eliminačných reakcií štiepi na zodpovedajúce $R^5-X-PC_3^{2-}$, $R^5-X-P(O)(NHR^6)_2$ alebo $R^5-X-P(O)(O^-)(NHR^6)$. Zvlášť výhodnou skupinou Z' je hydroxylová skupina. Skupiny D¹ a D³ sú výhodne atóm vodíka, alkylová skupina a skupina $-OR^2$, skupina $-OC(O)R^3$, ale najmenej jedna skupina D¹ alebo D³ musí byť atóm vodíka.

Výhodné sú nasledujúce preliečivá všeobecného vzorca I, II, III, IV, V-1, V-2, VI a X:

Acyloxyalkylestery;

Alkoxykarbonyloxyalkylestery;

Arylestery;

Benzyl a substituované benzylestery;

Estery obsahujúce disulfid;

Substituované (1,3-dioxolen-2-ón)metylestery;

Substituované 3-ftalidylestery;

Cyklické [5-hydroxycyklohexán-1,3-diyl]diestery a formy chránené na hydroxylovej skupine;

Cyklické [2-hydroxymetylpropán-1,3-diyl]diestery a formy chránené na hydroxylovej skupine;

Cyklické (1-arylpropán-1,3-diyl)y;

Bis Omega substituované laktónestery; a zmesové estery vznikajúce možnými kombináciami esterov uvedených skôr;

Výhodnejšie sú nasledujúce zlúčeniny:

Bis-pivaloyloxymetylestery;

Bis-izobutyryloxymetylestery;

Cyklické [2-hydroxymetylpropán-1,3-diyl]diestery;

Cyklický [2-acetoxymetylpropán-1,3-diyl]diester;

Cyklický [2-metyloxykarbonyloxymetylpropán-1,3-diyl]diester;

Cyklické [1-fenylpropán-1,3-diyl]diestery;

Cyklické [1-(2-pyridyl)propán-1,3-diyl]diestery;

Cyklické [1-(3-pyridyl)propán-1,3-diyl]diestery;

Cyklické [1-(4-pyridyl)propán-1,3-diyl]diestery;

Cyklické [5-hydroxycyklohexán-1,3-diyl]diestery a formy chránené na hydroxylovej skupine;

Bis-benzoyltiometylestery;

Bis-benzoyltioetylestery;

Bis-benzoylcxymetylestery;

Bis *p*-fluórbenzoyloxymetylestery;

Bis-6-chlórnikotinoyloxymetylestery;

Bis-5-brómnikotinoyloxymetylestery;

Bis-tiofénkarbonyloxymetylestery;

Bis-2-furoyloxymetylestery;

Bis-3-furoyloxymetylestery;

Difenylestery;

Bis-(4-metoxyfenyl)estery;

Bis-(2-metoxifyfenyl)estery;
 Bis-(2-etoxifyfenyl)estery;
 Mono-(2-etoxifyfenyl)estery;
 Bis-(4-acetamidofenyl)estery;
 Bis-(4-acetoxifyfenyl)estery;
 Bis-(4-hydroxifyfenyl)estery;
 Bis-(2-acetoxifyfenyl)estery;
 Bis-(3-acetoxifyfenyl)estery;
 Bis-(4-morfolinofenyl)estery;
 Bis-[4-(1-triazolofenyl)estery;
 Bis-(3-N,N-dimetylaminofenyl)estery;
 Bis-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)estery;
 Bis-(3-chlór-4-metoxy)benzylestery;
 Bis-(3-bróm-4-metoxy)benzylestery;
 Bis-(3-kyano-4-metoxy)benzylestery;
 Bis-(3-chlór-4-acetoxi)benzylestery;
 Bis-(3-bróm-4-acetoxi)benzylestery;
 Bis-(3-kyano-4-acetoxi)benzylestery;
 Bis-(4-chlór)benzylestery;
 Bis-(4-acetoxi)benzylestery;
 Bis-(3,5-dimetoxi-4-acetoxi)benzylestery;
 Bis-(3-metyl-4-acetoxi)benzylestery;
 Bis-(benzyl)estery;
 Bis-(3-metoxi-4-acetoxi)benzylestery;
 Bis-(6'-hydroxy-3',4'-ditia)hexylestery;
 Bis-(6'-acetoxi-3',4'-ditia)hexylestery;
 (3,4-ditiahexán-1,6-diyl)estery;
 Bis-(5-metyl-1,3-dioxolen-2-on-4-yl)metylestery;
 Bis-(5-etyl-1,3-dioxolen-2-on-4-yl)metylestery;
 Bis-(5-terc-butyl-1,3-dioxolen-2-on-4-yl)metylestery;
 Bis-3-(5,6,7-trimetoxi)ftalidylestery;
 Bis-(cyklohexyloxykarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(izopropyloxykarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(etyloxykarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(metyloxykarbonyloxymetyl)estery;

Bis-(izopropyltiokarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(fenyloxykarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(benzyloxykarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(fenyltiokarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(*p*-metoxyfenoxykarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(*m*-metoxyfenoxykarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(*o*-metoxyfenoxykarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(*o*-metylfenoxycarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(*p*-chlórfeoxykarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(1,4-bifenoxycarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-[(2-ftalimidoetyl)oxykarbonyloxymetyl]estery;
 Bis-(N-fenyl-N-metylkarbamoyloxymetyl)estery;
 Bis-(2,2,2-trichlóretyl)estery;
 Bis-(2-brómetyl)estery;
 Bis-(2-jódetyl)estery;
 Bis-(2-azidoetyl)estery;
 Bis-(2-acetoxyetyl)estery;
 Bis-(2-aminoetyl)estery;
 Bis-(2-N,N-dimetylaminoetyl)estery;
 Bis-(2-aminoetyl)estery;
 Bis-(metoxykarbonylmetyl)estery;
 Bis-(2-aminoetyl)estery;
 Bis-[N,N-di(2-hydroxyetyl)karbamoylmetylestery;
 Bis-(2-aminoetyl)estery;
 Bis-(2-metyl-5-tiazolometyl)estery;
 Bis-(bis-2-hydroxyetylkarbamoylmetyl)estery;
 O-fenyl-[N-(1-etoxykarbonyl)etyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)(N(H)-CH(Me)CO₂Et);
 O-fenyl-[N-(1-metoxycarbonyl)etyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)(N(H)CH(Me)CO₂Me);
 O-(3-chlórfenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl)etyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-3-Cl)(NHCH(Me)CO₂Et);
 O-(2-chlórfenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl)etyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-2-Cl)(NHCH(Me)CO₂Et);
 O-(4-chlórfenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl)etyl]fosforamidáty (-P(O)-

- (OPh-4-Cl) (NHCH(Me)CO₂Et);
- O-(4-acetamidofenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl)etyl]fosforamidáty
(-P(O) (OPh-4-NHAc) (NH-CH(Me)CO₂Et);
- O-(2-etoxykarbonylfenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl)etyl]fosforamidáty
(-P(O) (OPh-2-CO₂Et) (NH-CH(Me)CO₂Et);
- O-fenyl-[N-(1-etoxykarbonyl-1-metyl)etyl]fosforamidáty (-P(O)-
(OPh) (NHC(Me)₂CO₂Et);
- O-fenyl-[N-(1-metoxýkarbonyl-1-metyl)etyl]fosforamidáty (-P(O)-
(OPh) (NHC(Me)₂CO₂Me);
- O-(3-chlórfenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl-1-metyl)etyl]fosforamidáty
(-P(O) (OPh-3-Cl) (NH-C(Me)₂CO₂Et);
- O-(2-chlórfenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl-1-metyl)etyl]fosforamidáty
(-P(O) (OPh-2-Cl) (NH-C(Me)₂CO₂Et);
- O-(4-chlórfenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl-1-metyl)etyl]fosforamidáty
(-P(O) (OPh-4-Cl) (NH-C(Me)₂CO₂Et);
- O-(4-acetamidofenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl-1-metyl)etyl]fosforami-
dáty (P(O) (OPh-4-NHAc) (NH-C(Me)₂CO₂Et);
- O-(2-etoxykarbonylfenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl-1-metyl)etyl]fos-
foramidáty (P(O) (OPh-2-CO₂Et) (NH-C(Me)₂CO₂Et);
- O-fenyl-[N-(etoxykarbonyl metyl]fosforamidáty (-P(O) (OPh) (NH-
-CH₂CO₂Et);
- O-fenyl-[N-(metoxykarbonyl) metyl]fosforamidáty (-P(O) (OPh) (NH-
-CH₂CO₂Me);
- O-(3-chlórfenyl)-[N-(etoxykarbonyl) metyl]fosforamidáty (-P(O)-
(OPh-3-Cl) (NHCH₂CO₂Et);
- O-(2-chlórfenyl)-[N-(etoxykarbonyl) metyl]fosforamidáty (-P(O)-
(OPh-2-Cl) (NHCH₂CO₂Et);
- O-(4-chlórfenyl)-[N-(etoxykarbonyl) metyl]fosforamidáty (-P(O)-
(OPh-4-Cl) (NHCH₂CO₂Et);
- O-(4-acetamidofenyl)-[N-(etoxykarbonyl) metyl]fosforamidáty
(-P(O) (OPh-4-NHAc) (NH-CH₂CO₂Et);
- O-(2-etoxykarbonylfenyl)-[N-(etoxykarbonyl) metyl]fosforamidáty
(-P(O) (OPh-2-CO₂Et) (NH-CH₂CO₂Et);

Najvýhodnejšie sú nasledujúce zlúčeniny:

Bis-pivaloyloxymetylestery;
 Bis-izobutyryloxymetylestery;
 Cyklický (2-hydroxymetylpropán-1,3-diyl) ester;
 Cyklický (2-acetoxymetylpropán-1,3-diyl) ester;
 Cyklický (2-metyloxykarbonyloxymetylpropán-1,3-diyl) ester;
 Cyklický (2-cyklohexylkarbonyloxymetylpropán-1,3-diyl) ester;
 Cyklické (fenylpropán-1,3-diyl) diestery;
 Cyklické [1-(2-pyridyl)propán-1,3-diyl] diestery;
 Cyklické [1-(3-pyridyl)propán-1,3-diyl] diestery;
 Cyklické [1-(4-pyridyl)propán-1,3-diyl] diestery;
 Cyklické [5-hydroxycyklohexán-1,3-diyl] diestery a formy chránené
 na hydroxylovej skupine;
 Bis-benzoyltiometylestery;
 Bis-benzoyltioetylestery;
 Bis-benzoyloxymetylestery;
 Bis-p-fluórbenzoyloxymetylestery;
 Bis-6-chlórnikotinoyloxymetylestery;
 Bis-5-brómnikotinoyloxymetylestery;
 Bis-tiofénkarbonyloxymetylestery;
 Bis-2-furoyloxymetylestery;
 Bis-3-furoyloxymetylestery;
 Difenylestery;
 Bis-(2-metyl-fenyl) estery;
 Bis-(2-metoxyl-fenyl) estery;
 Bis-(2-etoxyfenyl) estery;
 Bis-(4-metoxyl-fenyl) estery;
 Bis-(3-bróm-4-metoxyl-benzyl) estery;
 Bis-(4-acetoxyl-benzyl) estery;
 Bis-(3,5-dimetoxyl-4-acetoxyl-benzyl) estery;
 Bis-(3-metyl-4-acetoxyl-benzyl) estery;
 Bis-(3-metoxyl-4-acetoxyl-benzyl) estery;
 Bis-(3-chlór-4-acetoxyl-benzyl) estery;
 Bis-(cyklohexyloxykarbonyloxymetyl) estery;
 Bis-(izopropyloxykarbonyloxymetyl) estery;
 Bis-(etyloxykarbonyloxymetyl) estery;

Bis-(metyloxykarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(izopropyltiokarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(fenyloxykarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(benzyloxykarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(fenyltiokarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(*p*-metoxyfenoxykarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(*m*-metoxyfenoxykarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(*o*-metoxyfenoxykarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(*o*-metylfenoxycarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(*p*-chlórfenoxycarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-(1,4-bifenoxycarbonyloxymetyl)estery;
 Bis-[(2-ftalimidoetyl)oxykarbonyloxymetyl]estery;
 Bis-(6-hydroxy-3,4-ditia)hexylestery;
 Cyklické (3,4-ditiahexán-1,6-diyl)estery;
 Bis-(2-brómetyl)estery;
 Bis-(2-aminoetyl)estery;
 Bis-(2-N,N-diaminoetyl)estery;
 O-fenyl-[N-(1-etoxykarbonyl)etyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)-
 (NH⁺CH(Me)CO₂Et);
 O-fenyl-[N-(1-metoxycarbonyl)etyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)-
 (NH⁺CH(Me)CO₂Me);
 O-(3-chlórfenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl)etyl]fosforamidáty (-P(O)-
 (OPh-3-Cl)(NH⁺CH(Me)CO₂Et);
 O-2-chlórfenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl)etyl]fosforamidáty (-P(O)-
 (OPh-2-Cl)(NH⁺CH(Me)CO₂Et);
 O-(4-chlórfenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl)etyl]fosforamidáty (-P(O)-
 (OPh-4-Cl)(NH⁺CH(Me)CO₂Et);
 O-(4-acetamidofenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl)etyl]fosforamidáty
 (-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH⁺CH(Me)CO₂Et);
 O-(2-etoxykarbonylfenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl)etyl]fosforamidáty
 (-P(O)(OPh-2-CO₂Et)(NH⁺CH(Me)CO₂Et);
 O-fenyl-[N-(1-etoxykarbonyl-1-metyl)etyl]fosforamidáty (-P(O)-
 (OPh)(NHC(Me)₂CO₂Et);
 O-fenyl-[N-(1-metoxycarbonyl-1-metyl)etyl]fosforamidáty (-P(O)-
 (OPh)(NHC(Me)₂CO₂Me);

O-(3-chlórfenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl-1-metyl)etyl]fosforamidáty
 $(-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-C(Me)_2CO_2Et))$;
 O-(2-chlórfenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl-1-metyl)etyl]fosforamidáty
 $(-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-C(Me)_2CO_2Et))$;
 O-(4-chlórfenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl-1-metyl)etyl]fosforamidáty
 $(-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-C(Me)_2CO_2Et))$;
 O-(4-acetamidofenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl-1-metyl)etyl]fosforami-
 dáty $(-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-C(Me)_2CO_2Et))$;
 O-(2-etoxykarbonylfenyl)-[N-(1-etoxykarbonyl-1-metyl)etyl]fos-
 foramidáty $(-P(O)(OPh-2-CO_2Et)(NH-C(Me)_2CO_2Et))$.

U uvedených preliečiv znamená hviezdička (*) na atóme uhlíka konfiguráciu L.

O-fenyl-[N-(etoxykarbonyl)metyl]fosforamidáty $(-P(O)(OPh)-(NHCH_2CO_2Et))$;

O-fenyl-[N-(metoxykarbonyl)metyl]fosforamidáty $(-P(O)(OPh)-(NH-CH_2CO_2Me))$;

O-(3-chlórfenyl)-[N-(etoxykarbonyl)metyl]fosforamidáty $(-P(O)-(OPh-3-Cl)(NHCH_2CO_2Et))$;

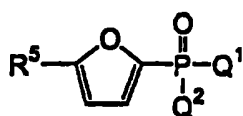
O-(2-chlórfenyl)-[N-(etoxykarbonyl)metyl]fosforamidáty $(-P(O)-(OPh-2-Cl)(NHCH_2CO_2Et))$;

O-(4-chlórfenyl)-[N-(etoxykarbonyl)metyl]fosforamidáty $(-P(O)-(OPh-4-Cl)(NHCH_2CO_2Et))$;

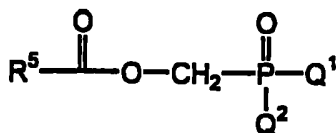
O-(4-acetamidofenyl)-[N-(etoxykarbonyl)metyl]fosforamidáty
 $(-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-CH_2CO_2Et))$;

O-(2-etoxykarbonylfenyl)-[N-(etoxykarbonyl)metyl]fosforamidáty
 $(-P(O)(OPh-2-CO_2Et)(NH-CH_2CO_2Et))$.

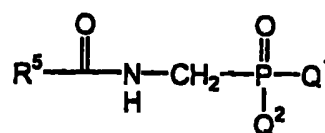
Zlúčeniny uvedené v tabuľke 1 sú výhodné zlúčeniny všeobec-
 ného vzorca I-A, kde M je skupina R^E-X -, ktorá je definovaná
 pomocou nasledujúcich vzorcov: vzorca i, vzorca ii a vzorca iii.



Vzorec i



Vzorec ii



Vzorec iii

V uvedených vzorcoch i, ii a iii môže byť R^5 substituovaná A a B. Výhodné zlúčeniny vzorca i, ii a iii sú opísané v tabuľke 1 pomocou čísel priradených R^5 , A, B, Q^1 a Q^2 v uvedených vzorcoch i, ii a iii podľa nasledujúceho pravidla: $Q^1.Q^2.R^5.B.A$. Pre každú skupinu R^5 , A, B, Q^1 a Q^2 sú štruktúry priradené k číslu uvedené v nasledujúcich tabuľkách.

Premenná R^5 je rozdelená do dvoch skupín, keď každá skupina obsahuje štyri rôzne štruktúry.

Zlúčeniny uvedené v tabuľke 1 vzorca i, ii a iii, sú skupiny kde R^5 sú priradené nasledujúcim číslam:

Skupina 1:

	1	2	3	4
R^5				

Skupina 2:

	1	2	3	4
R^5				

Premenné skupiny A sú priradené k nasledujúcim číslam:

	1	2	3	4
A =	NH ₂	H	Me	Cl

Premenné skupiny B sú priradené k nasledujúcim číslam:

	1	2	3	4	5	6	7	8
B =	-SCH ₃	-iBu	-cPr	-S-nPr	-SEt	-iPr	-nPr	-CH ₂ cPr

Premenné Q¹ a Q² sú rozdelené do troch skupín, kde každá uvádza osem rôznych substituentov.

Q¹ a Q² skupiny sú priradené nasledujúcim číslam:

Skupina 1:

Q¹ a Q²

1. -NH-CH₂-C(O)R¹⁴
2. -NH-CH(CH₃)-C(O)R¹⁴
3. -NH-C(CH₃)₂-C(O)R¹⁴
4. -NH-C(CH₃)₂CH₂-C(O)R¹⁴
5. -NH-CH(CH(CH₃)₂)-C(O)R¹⁴
6. -NH-CH(CH₂(CH(CH₃)₂))-C(O)R¹⁴
7. -NH-CH(CH₂CH₂SCH₃)-C(O)R¹⁴
8. -NH-CH(CH₂SCH₂Ph)-C(O)R¹⁴

Skupina 2:

Q¹ a Q²

1. -NH-CH₂CH₂-C(O)R¹⁴
2. -NH-CH(CH₂CH₂COR¹⁴)-C(O)R¹⁴
3. -NH-CH(CH₂COR¹⁴)-C(O)R¹⁴
4. -NH-CH(CH₂CONH₂)-C(O)R¹⁴
5. -NH-CH(COR¹⁴)CH₂-C(O)R¹⁴
6. -NH-CH(CH₂OR¹⁷)-C(O)R¹⁴
7. -NH-CH(CH₂CH₂COR¹⁷)-C(O)R¹⁴
8. -NH-CH(CH₂OH)-C(O)R¹⁴

Skupina 3:

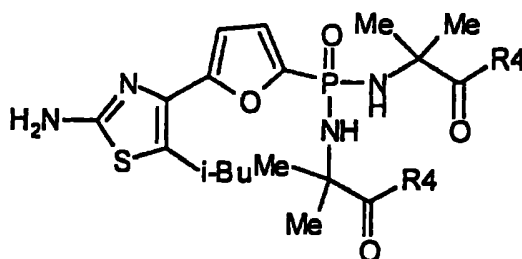
Q¹ a Q²

1. -NH-CH(CH₂-C₆H₅OH)-C(O)R¹⁴

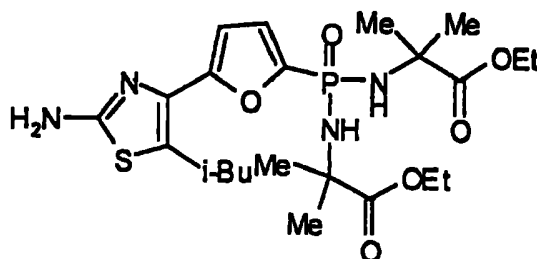
2. $-\text{NH}-\text{C}(\text{c-propyl})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$
3. $-\text{NH}-\text{C}(\text{c-pentyl})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$
4. $-\text{NH}-\text{C}(\text{c-hexyl})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$
5. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$
6. $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$
7. $-\text{N} \begin{array}{c} \triangle \end{array} \text{COR}^{14}$
8. $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$

kde R^4 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí OMe, OEt, OBn, O-t-Bu, O-nPr, OPh, $\text{N}(\text{Me})_2$, morfolín, SMe, SEt; R^{17} je metyl, etyl, benzyl a propyl; R^{18} je H, Me, Et, Bn, Pr a Ph a R^{19} je Me, Et, Bn, Pr a Ph; R^{18} a R^{19} je morfolinyl a pyrrolidiny.

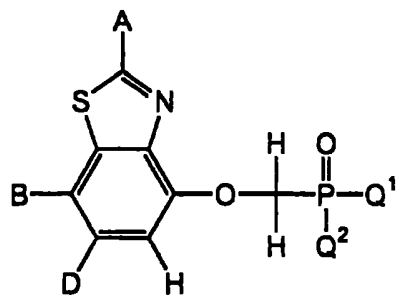
Teda, zlúčenina 3.3.1.2.1 v skupine 1 zodpovedá štruktúre vzorca i ďalej:



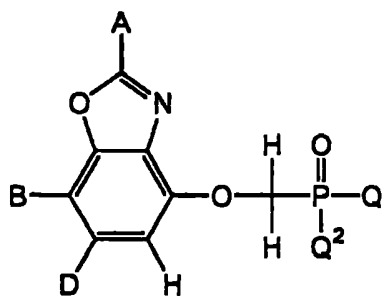
a keď R^4 je etoxyskupina, môže ísť o nasledujúcu štruktúru:



Číslo uvedené v tabuľke 1 znamenajú výhodné benzotiazolové a benzoxazolové zlúčeniny všeobecného vzorca X. Tieto výhodné zlúčeniny majú vzorec iv a v.



Vzorec iv



Vzorec v

Výhodné zlúčeniny vzorca iv a v sú zobrazené v tabuľke 1 pomocou čísel priradených A, B, D, Q^1 a Q^2 v uvedených vzorcoch iv a v podľa nasledujúceho pravidla: $Q^1.Q^2.A.B.D$. Pre každú skupinu A, B, D, Q^1 a Q^2 sú štruktúry priradené k číslu uvedené v nasledujúcich tabuľkách.

Premenné Q^1 a Q^2 sú rozdelené do troch skupín, kde každá obsahuje osem rôznych substituentov.

Skupina 1:

Skupinám Q^1 a Q^2 sú priradené nasledujúce čísla:

1. $-NH-CH_2-C(O)R^{14}$
2. $-NH-CH(CH_3)-C(O)R^{14}$
3. $-NH-C(CH_3)_2-C(O)R^{14}$
4. $-NH-C(CH_3)_2CH_2-C(O)R^{14}$
5. $-NH-CH(CH(CH_3)_2)-C(O)R^{14}$
6. $-NH-CH(CH_2CH(CH_3)_2)-C(O)R^{14}$
7. $-NH-CH(CH_2CH_2SCH_3)-C(O)R^{14}$
8. $-NH-CH(CH_2SCH_2Ph)-C(O)R^{14}$

Skupina 2:

Q^1 a Q^2

1. $-NH-CH_2CH_2-C(O)R^{14}$
2. $-NH-CH(CH_2CH_2COR^{14})-C(O)R^{14}$
3. $-NH-CH(CH_2COR^{14})-C(O)R^{14}$
4. $-NH-CH(CH_2CONH_2)-C(O)R^{14}$

5. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{COR}^{14})\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$
6. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}^{17})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$
7. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COR}^{14})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$
8. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$

Skupina 3:

Q^1 a Q^i

1. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5\text{OH})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$
2. $-\text{NH}-\text{C}(\text{c-propyl})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$
3. $-\text{NH}-\text{C}(\text{c-pentyl})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$
4. $-\text{NH}-\text{C}(\text{c-hexyl})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$
5. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$
6. $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$
7. $-\text{N} \begin{array}{c} \triangle \\ \text{COR}^{14} \end{array}$
8. $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$

Premenná B je rozdelená do troch skupín, kde každá obsahuje osem rôznych substituentov.

Skupina 1:

Skupinám B sú priradené nasledujúce čísla:

	1	2	3	4	5	6	7	8
B =	H	Me	Et	nPr	Br	iPr	Cl	cPr

Skupina 2:

	1	2	3	4	5	6	7	8
B =	CN	F	OMe	OEt	SMe	SEt	2-furanyl	C(O)OEt

Skupina 3:

	1	2	3	4	5	6	7	8
B =	B a D sú viazané za vznik cyklohexylového kruhu	B a D sú viazané za vznik fenylového kruhu	B a D sú viazané za vznik furanového kruhu (C viazané na B)	B a D sú viazané za vznik furanového kruhu (O viazané na D)	B a D sú viazané za vznik cyklohexylového kruhu	B a D sú viazané za vznik lorého kruhu	B a D sú viazané za vznik furanového kruhu (O viazané na B)	B a D sú viazané za vznik furanového kruhu (O viazané na D)

Skupina 3 pre premennú B sa môže kombinovať len so skupinou 3 pre premennú D.

Premenná D je rozdelená do troch skupín, kde každá obsahuje štyri rôzne substituenty.

Skupina 1:

	1	2	3	4
D =	H	Me	Et	SCN

Skupina 2:

	1	2	3	4
D =	SMe	SEt	CH ₂ OMe	OMe

Skupina 3:

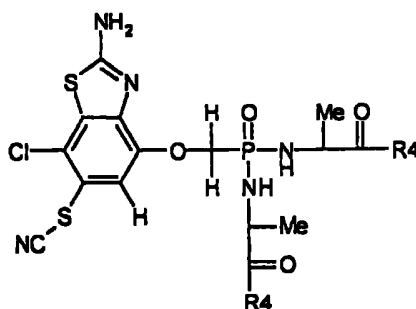
	1	2	3	4
D =	nula	nula	nula	nula

Zlúčeniny uvedené v tabuľke 1 vzorca iv a v, kde skupinám A sú priradené nasledujúce čísla:

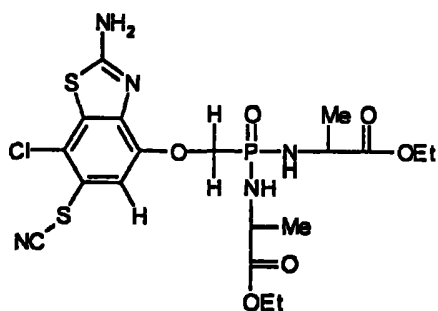
	1	2	3	4
A =	NH ₂	H	Me	Cl

kde R¹ je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí OMe, OEt, OBn, C-tBu, O-nPr, OPh, N(Me)₂, morfolín, SMe, SEt; R² je metyl, etyl, benzyl a propyl; R¹⁸ je H, Me, Et, Bn, Pr a Ph a R¹⁹ je Me, Et, Bn, Pr a Ph; R¹⁸ a R¹⁹ je morfolinyl a pyrrolidinyl.

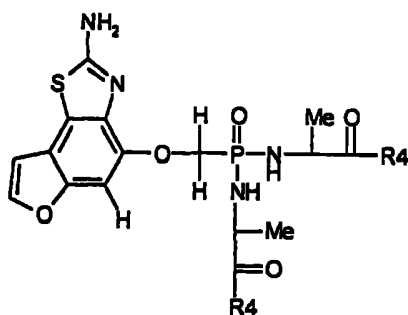
Teda, zlúčenina 2.2.1.7.4 zo skupiny 1 pre B, D, Q¹ a Q² zodpovedá štruktúre vzorca iv uvedenej ďalej:



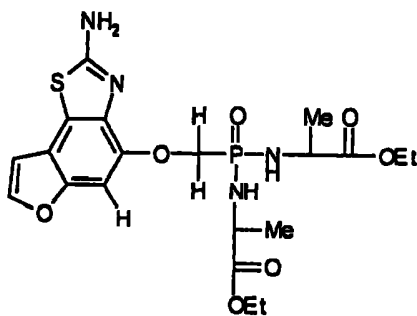
a keď R^4 je etoxyskupina, ide o nasledujúcu štruktúru:



Podobne v skupine 3 pre premennú B zodpovedá zlúčenina 2.2.1.7.4 štruktúre iv ďalej



a keď R^4 je etoxyskupina, ide o štruktúru:



Tabuľka 1 - pokračovanie

1.3.4.7.1	1.3.4.7.2	1.3.4.7.3	1.3.4.7.4	1.3.4.8.1	1.3.4.8.2	1.3.4.8.3	1.3.4.8.4
1.4.1.1.1	1.4.1.1.2	1.4.1.1.3	1.4.1.1.4	1.4.1.2.1	1.4.1.2.2	1.4.1.2.3	1.4.1.2.4
1.4.1.3.1	1.4.1.3.2	1.4.1.3.3	1.4.1.3.4	1.4.1.4.1	1.4.1.4.2	1.4.1.4.3	1.4.1.4.4
1.4.1.5.1	1.4.1.5.2	1.4.1.5.3	1.4.1.5.4	1.4.1.6.1	1.4.1.6.2	1.4.1.6.3	1.4.1.6.4
1.4.1.7.1	1.4.1.7.2	1.4.1.7.3	1.4.1.7.4	1.4.1.8.1	1.4.1.8.2	1.4.1.8.3	1.4.1.8.4
1.4.2.1.1	1.4.2.1.2	1.4.2.1.3	1.4.2.1.4	1.4.2.2.1	1.4.2.2.2	1.4.2.2.3	1.4.2.2.4
1.4.2.3.1	1.4.2.3.2	1.4.2.3.3	1.4.2.3.4	1.4.2.4.1	1.4.2.4.2	1.4.2.4.3	1.4.2.4.4
1.4.2.5.1	1.4.2.5.2	1.4.2.5.3	1.4.2.5.4	1.4.2.6.1	1.4.2.6.2	1.4.2.6.3	1.4.2.6.4
1.4.2.7.1	1.4.2.7.2	1.4.2.7.3	1.4.2.7.4	1.4.2.8.1	1.4.2.8.2	1.4.2.8.3	1.4.2.8.4
1.4.3.1.1	1.4.3.1.2	1.4.3.1.3	1.4.3.1.4	1.4.3.2.1	1.4.3.2.2	1.4.3.2.3	1.4.3.2.4
1.4.3.3.1	1.4.3.3.2	1.4.3.3.3	1.4.3.3.4	1.4.3.4.1	1.4.3.4.2	1.4.3.4.3	1.4.3.4.4
1.4.3.5.1	1.4.3.5.2	1.4.3.5.3	1.4.3.5.4	1.4.3.6.1	1.4.3.6.2	1.4.3.6.3	1.4.3.6.4
1.4.3.7.1	1.4.3.7.2	1.4.3.7.3	1.4.3.7.4	1.4.3.8.1	1.4.3.8.2	1.4.3.8.3	1.4.3.8.4
1.4.4.1.1	1.4.4.1.2	1.4.4.1.3	1.4.4.1.4	1.4.4.2.1	1.4.4.2.2	1.4.4.2.3	1.4.4.2.4
1.4.4.3.1	1.4.4.3.2	1.4.4.3.3	1.4.4.3.4	1.4.4.4.1	1.4.4.4.2	1.4.4.4.3	1.4.4.4.4
1.4.4.5.1	1.4.4.5.2	1.4.4.5.3	1.4.4.5.4	1.4.4.6.1	1.4.4.6.2	1.4.4.6.3	1.4.4.6.4
1.4.4.7.1	1.4.4.7.2	1.4.4.7.3	1.4.4.7.4	1.4.4.8.1	1.4.4.8.2	1.4.4.8.3	1.4.4.8.4
1.5.1.1.1	1.5.1.1.2	1.5.1.1.3	1.5.1.1.4	1.5.1.2.1	1.5.1.2.2	1.5.1.2.3	1.5.1.2.4
1.5.1.3.1	1.5.1.3.2	1.5.1.3.3	1.5.1.3.4	1.5.1.4.1	1.5.1.4.2	1.5.1.4.3	1.5.1.4.4
1.5.1.5.1	1.5.1.5.2	1.5.1.5.3	1.5.1.5.4	1.5.1.6.1	1.5.1.6.2	1.5.1.6.3	1.5.1.6.4
1.5.1.7.1	1.5.1.7.2	1.5.1.7.3	1.5.1.7.4	1.5.1.8.1	1.5.1.8.2	1.5.1.8.3	1.5.1.8.4
1.5.2.1.1	1.5.2.1.2	1.5.2.1.3	1.5.2.1.4	1.5.2.2.1	1.5.2.2.2	1.5.2.2.3	1.5.2.2.4
1.5.2.3.1	1.5.2.3.2	1.5.2.3.3	1.5.2.3.4	1.5.2.4.1	1.5.2.4.2	1.5.2.4.3	1.5.2.4.4
1.5.2.5.1	1.5.2.5.2	1.5.2.5.3	1.5.2.5.4	1.5.2.6.1	1.5.2.6.2	1.5.2.6.3	1.5.2.6.4
1.5.2.7.1	1.5.2.7.2	1.5.2.7.3	1.5.2.7.4	1.5.2.8.1	1.5.2.8.2	1.5.2.8.3	1.5.2.8.4
1.5.3.1.1	1.5.3.1.2	1.5.3.1.3	1.5.3.1.4	1.5.3.2.1	1.5.3.2.2	1.5.3.2.3	1.5.3.2.4
1.5.3.3.1	1.5.3.3.2	1.5.3.3.3	1.5.3.3.4	1.5.3.4.1	1.5.3.4.2	1.5.3.4.3	1.5.3.4.4
1.5.3.5.1	1.5.3.5.2	1.5.3.5.3	1.5.3.5.4	1.5.3.6.1	1.5.3.6.2	1.5.3.6.3	1.5.3.6.4
1.5.3.7.1	1.5.3.7.2	1.5.3.7.3	1.5.3.7.4	1.5.3.8.1	1.5.3.8.2	1.5.3.8.3	1.5.3.8.4
1.5.4.1.1	1.5.4.1.2	1.5.4.1.3	1.5.4.1.4	1.5.4.2.1	1.5.4.2.2	1.5.4.2.3	1.5.4.2.4
1.5.4.3.1	1.5.4.3.2	1.5.4.3.3	1.5.4.3.4	1.5.4.4.1	1.5.4.4.2	1.5.4.4.3	1.5.4.4.4
1.5.4.5.1	1.5.4.5.2	1.5.4.5.3	1.5.4.5.4	1.5.4.6.1	1.5.4.6.2	1.5.4.6.3	1.5.4.6.4
1.5.4.7.1	1.5.4.7.2	1.5.4.7.3	1.5.4.7.4	1.5.4.8.1	1.5.4.8.2	1.5.4.8.3	1.5.4.8.4
1.6.1.1.1	1.6.1.1.2	1.6.1.1.3	1.6.1.1.4	1.6.1.2.1	1.6.1.2.2	1.6.1.2.3	1.6.1.2.4
1.6.1.3.1	1.6.1.3.2	1.6.1.3.3	1.6.1.3.4	1.6.1.4.1	1.6.1.4.2	1.6.1.4.3	1.6.1.4.4
1.6.1.5.1	1.6.1.5.2	1.6.1.5.3	1.6.1.5.4	1.6.1.6.1	1.6.1.6.2	1.6.1.6.3	1.6.1.6.4
1.6.1.7.1	1.6.1.7.2	1.6.1.7.3	1.6.1.7.4	1.6.1.8.1	1.6.1.8.2	1.6.1.8.3	1.6.1.8.4
1.6.2.1.1	1.6.2.1.2	1.6.2.1.3	1.6.2.1.4	1.6.2.2.1	1.6.2.2.2	1.6.2.2.3	1.6.2.2.4
1.6.2.3.1	1.6.2.3.2	1.6.2.3.3	1.6.2.3.4	1.6.2.4.1	1.6.2.4.2	1.6.2.4.3	1.6.2.4.4
1.6.2.5.1	1.6.2.5.2	1.6.2.5.3	1.6.2.5.4	1.6.2.6.1	1.6.2.6.2	1.6.2.6.3	1.6.2.6.4
1.6.2.7.1	1.6.2.7.2	1.6.2.7.3	1.6.2.7.4	1.6.2.8.1	1.6.2.8.2	1.6.2.8.3	1.6.2.8.4
1.6.3.1.1	1.6.3.1.2	1.6.3.1.3	1.6.3.1.4	1.6.3.2.1	1.6.3.2.2	1.6.3.2.3	1.6.3.2.4
1.6.3.3.1	1.6.3.3.2	1.6.3.3.3	1.6.3.3.4	1.6.3.4.1	1.6.3.4.2	1.6.3.4.3	1.6.3.4.4
1.6.3.5.1	1.6.3.5.2	1.6.3.5.3	1.6.3.5.4	1.6.3.6.1	1.6.3.6.2	1.6.3.6.3	1.6.3.6.4
1.6.3.7.1	1.6.3.7.2	1.6.3.7.3	1.6.3.7.4	1.6.3.8.1	1.6.3.8.2	1.6.3.8.3	1.6.3.8.4
1.6.4.1.1	1.6.4.1.2	1.6.4.1.3	1.6.4.1.4	1.6.4.2.1	1.6.4.2.2	1.6.4.2.3	1.6.4.2.4
1.6.4.3.1	1.6.4.3.2	1.6.4.3.3	1.6.4.3.4	1.6.4.4.1	1.6.4.4.2	1.6.4.4.3	1.6.4.4.4
1.6.4.5.1	1.6.4.5.2	1.6.4.5.3	1.6.4.5.4	1.6.4.6.1	1.6.4.6.2	1.6.4.6.3	1.6.4.6.4

Tabuľka 1 - pokračovanie

1.6.4.7.1	1.6.4.7.2	1.6.4.7.3	1.6.4.7.4	1.6.4.8.1	1.6.4.8.2	1.6.4.8.3	1.6.4.8.4
1.7.1.1.1	1.7.1.1.2	1.7.1.1.3	1.7.1.1.4	1.7.1.2.1	1.7.1.2.2	1.7.1.2.3	1.7.1.2.4
1.7.1.3.1	1.7.1.3.2	1.7.1.3.3	1.7.1.3.4	1.7.1.4.1	1.7.1.4.2	1.7.1.4.3	1.7.1.4.4
1.7.1.5.1	1.7.1.5.2	1.7.1.5.3	1.7.1.5.4	1.7.1.6.1	1.7.1.6.2	1.7.1.6.3	1.7.1.6.4
1.7.1.7.1	1.7.1.7.2	1.7.1.7.3	1.7.1.7.4	1.7.1.8.1	1.7.1.8.2	1.7.1.8.3	1.7.1.8.4
1.7.2.1.1	1.7.2.1.2	1.7.2.1.3	1.7.2.1.4	1.7.2.2.1	1.7.2.2.2	1.7.2.2.3	1.7.2.2.4
1.7.2.3.1	1.7.2.3.2	1.7.2.3.3	1.7.2.3.4	1.7.2.4.1	1.7.2.4.2	1.7.2.4.3	1.7.2.4.4
1.7.2.5.1	1.7.2.5.2	1.7.2.5.3	1.7.2.5.4	1.7.2.6.1	1.7.2.6.2	1.7.2.6.3	1.7.2.6.4
1.7.2.7.1	1.7.2.7.2	1.7.2.7.3	1.7.2.7.4	1.7.2.8.1	1.7.2.8.2	1.7.2.8.3	1.7.2.8.4
1.7.3.1.1	1.7.3.1.2	1.7.3.1.3	1.7.3.1.4	1.7.3.2.1	1.7.3.2.2	1.7.3.2.3	1.7.3.2.4
1.7.3.3.1	1.7.3.3.2	1.7.3.3.3	1.7.3.3.4	1.7.3.4.1	1.7.3.4.2	1.7.3.4.3	1.7.3.4.4
1.7.3.5.1	1.7.3.5.2	1.7.3.5.3	1.7.3.5.4	1.7.3.6.1	1.7.3.6.2	1.7.3.6.3	1.7.3.6.4
1.7.3.7.1	1.7.3.7.2	1.7.3.7.3	1.7.3.7.4	1.7.3.8.1	1.7.3.8.2	1.7.3.8.3	1.7.3.8.4
1.7.4.1.1	1.7.4.1.2	1.7.4.1.3	1.7.4.1.4	1.7.4.2.1	1.7.4.2.2	1.7.4.2.3	1.7.4.2.4
1.7.4.3.1	1.7.4.3.2	1.7.4.3.3	1.7.4.3.4	1.7.4.4.1	1.7.4.4.2	1.7.4.4.3	1.7.4.4.4
1.7.4.5.1	1.7.4.5.2	1.7.4.5.3	1.7.4.5.4	1.7.4.6.1	1.7.4.6.2	1.7.4.6.3	1.7.4.6.4
1.7.4.7.1	1.7.4.7.2	1.7.4.7.3	1.7.4.7.4	1.7.4.8.1	1.7.4.8.2	1.7.4.8.3	1.7.4.8.4
1.8.1.1.1	1.8.1.1.2	1.8.1.1.3	1.8.1.1.4	1.8.1.2.1	1.8.1.2.2	1.8.1.2.3	1.8.1.2.4
1.8.1.3.1	1.8.1.3.2	1.8.1.3.3	1.8.1.3.4	1.8.1.4.1	1.8.1.4.2	1.8.1.4.3	1.8.1.4.4
1.8.1.5.1	1.8.1.5.2	1.8.1.5.3	1.8.1.5.4	1.8.1.6.1	1.8.1.6.2	1.8.1.6.3	1.8.1.6.4
1.8.1.7.1	1.8.1.7.2	1.8.1.7.3	1.8.1.7.4	1.8.1.8.1	1.8.1.8.2	1.8.1.8.3	1.8.1.8.4
1.8.2.1.1	1.8.2.1.2	1.8.2.1.3	1.8.2.1.4	1.8.2.2.1	1.8.2.2.2	1.8.2.2.3	1.8.2.2.4
1.8.2.3.1	1.8.2.3.2	1.8.2.3.3	1.8.2.3.4	1.8.2.4.1	1.8.2.4.2	1.8.2.4.3	1.8.2.4.4
1.8.2.5.1	1.8.2.5.2	1.8.2.5.3	1.8.2.5.4	1.8.2.6.1	1.8.2.6.2	1.8.2.6.3	1.8.2.6.4
1.8.2.7.1	1.8.2.7.2	1.8.2.7.3	1.8.2.7.4	1.8.2.8.1	1.8.2.8.2	1.8.2.8.3	1.8.2.8.4
1.8.3.1.1	1.8.3.1.2	1.8.3.1.3	1.8.3.1.4	1.8.3.2.1	1.8.3.2.2	1.8.3.2.3	1.8.3.2.4
1.8.3.3.1	1.8.3.3.2	1.8.3.3.3	1.8.3.3.4	1.8.3.4.1	1.8.3.4.2	1.8.3.4.3	1.8.3.4.4
1.8.3.5.1	1.8.3.5.2	1.8.3.5.3	1.8.3.5.4	1.8.3.6.1	1.8.3.6.2	1.8.3.6.3	1.8.3.6.4
1.8.3.7.1	1.8.3.7.2	1.8.3.7.3	1.8.3.7.4	1.8.3.8.1	1.8.3.8.2	1.8.3.8.3	1.8.3.8.4
1.8.4.1.1	1.8.4.1.2	1.8.4.1.3	1.8.4.1.4	1.8.4.2.1	1.8.4.2.2	1.8.4.2.3	1.8.4.2.4
1.8.4.3.1	1.8.4.3.2	1.8.4.3.3	1.8.4.3.4	1.8.4.4.1	1.8.4.4.2	1.8.4.4.3	1.8.4.4.4
1.8.4.5.1	1.8.4.5.2	1.8.4.5.3	1.8.4.5.4	1.8.4.6.1	1.8.4.6.2	1.8.4.6.3	1.8.4.6.4
1.8.4.7.1	1.8.4.7.2	1.8.4.7.3	1.8.4.7.4	1.8.4.8.1	1.8.4.8.2	1.8.4.8.3	1.8.4.8.4
2.1.1.1.1	2.1.1.1.2	2.1.1.1.3	2.1.1.1.4	2.1.1.2.1	2.1.1.2.2	2.1.1.2.3	2.1.1.2.4
2.1.1.3.1	2.1.1.3.2	2.1.1.3.3	2.1.1.3.4	2.1.1.4.1	2.1.1.4.2	2.1.1.4.3	2.1.1.4.4
2.1.1.5.1	2.1.1.5.2	2.1.1.5.3	2.1.1.5.4	2.1.1.6.1	2.1.1.6.2	2.1.1.6.3	2.1.1.6.4
2.1.1.7.1	2.1.1.7.2	2.1.1.7.3	2.1.1.7.4	2.1.1.8.1	2.1.1.8.2	2.1.1.8.3	2.1.1.8.4
2.1.2.1.1	2.1.2.1.2	2.1.2.1.3	2.1.2.1.4	2.1.2.2.1	2.1.2.2.2	2.1.2.2.3	2.1.2.2.4
2.1.2.3.1	2.1.2.3.2	2.1.2.3.3	2.1.2.3.4	2.1.2.4.1	2.1.2.4.2	2.1.2.4.3	2.1.2.4.4
2.1.2.5.1	2.1.2.5.2	2.1.2.5.3	2.1.2.5.4	2.1.2.6.1	2.1.2.6.2	2.1.2.6.3	2.1.2.6.4
2.1.2.7.1	2.1.2.7.2	2.1.2.7.3	2.1.2.7.4	2.1.2.8.1	2.1.2.8.2	2.1.2.8.3	2.1.2.8.4
2.1.3.1.1	2.1.3.1.2	2.1.3.1.3	2.1.3.1.4	2.1.3.2.1	2.1.3.2.2	2.1.3.2.3	2.1.3.2.4
2.1.3.3.1	2.1.3.3.2	2.1.3.3.3	2.1.3.3.4	2.1.3.4.1	2.1.3.4.2	2.1.3.4.3	2.1.3.4.4
2.1.3.5.1	2.1.3.5.2	2.1.3.5.3	2.1.3.5.4	2.1.3.6.1	2.1.3.6.2	2.1.3.6.3	2.1.3.6.4
2.1.3.7.1	2.1.3.7.2	2.1.3.7.3	2.1.3.7.4	2.1.3.8.1	2.1.3.8.2	2.1.3.8.3	2.1.3.8.4
2.1.4.1.1	2.1.4.1.2	2.1.4.1.3	2.1.4.1.4	2.1.4.2.1	2.1.4.2.2	2.1.4.2.3	2.1.4.2.4
2.1.4.3.1	2.1.4.3.2	2.1.4.3.3	2.1.4.3.4	2.1.4.4.1	2.1.4.4.2	2.1.4.4.3	2.1.4.4.4

Tabuľka 1 - pokračovanie

[illegible]

Tabuľka 1 - pokračovanie

3.2.4.1.1	3.2.4.1.2	3.2.4.1.3	3.2.4.1.4	3.2.4.2.1	3.2.4.2.2	3.2.4.2.3	3.2.4.2.4
3.2.4.3.1	3.2.4.3.2	3.2.4.3.3	3.2.4.3.4	3.2.4.4.1	3.2.4.4.2	3.2.4.4.3	3.2.4.4.4
3.2.4.5.1	3.2.4.5.2	3.2.4.5.3	3.2.4.5.4	3.2.4.6.1	3.2.4.6.2	3.2.4.6.3	3.2.4.6.4
3.2.4.7.1	3.2.4.7.2	3.2.4.7.3	3.2.4.7.4	3.2.4.8.1	3.2.4.8.2	3.2.4.8.3	3.2.4.8.4
3.3.1.1.1	3.3.1.1.2	3.3.1.1.3	3.3.1.1.4	3.3.1.2.1	3.3.1.2.2	3.3.1.2.3	3.3.1.2.4
3.3.1.3.1	3.3.1.3.2	3.3.1.3.3	3.3.1.3.4	3.3.1.4.1	3.3.1.4.2	3.3.1.4.3	3.3.1.4.4
3.3.1.5.1	3.3.1.5.2	3.3.1.5.3	3.3.1.5.4	3.3.1.6.1	3.3.1.6.2	3.3.1.6.3	3.3.1.6.4
3.3.1.7.1	3.3.1.7.2	3.3.1.7.3	3.3.1.7.4	3.3.1.8.1	3.3.1.8.2	3.3.1.8.3	3.3.1.8.4
3.3.2.1.1	3.3.2.1.2	3.3.2.1.3	3.3.2.1.4	3.3.2.2.1	3.3.2.2.2	3.3.2.2.3	3.3.2.2.4
3.3.2.3.1	3.3.2.3.2	3.3.2.3.3	3.3.2.3.4	3.3.2.4.1	3.3.2.4.2	3.3.2.4.3	3.3.2.4.4
3.3.2.5.1	3.3.2.5.2	3.3.2.5.3	3.3.2.5.4	3.3.2.6.1	3.3.2.6.2	3.3.2.6.3	3.3.2.6.4
3.3.2.7.1	3.3.2.7.2	3.3.2.7.3	3.3.2.7.4	3.3.2.8.1	3.3.2.8.2	3.3.2.8.3	3.3.2.8.4
3.3.3.1.1	3.3.3.1.2	3.3.3.1.3	3.3.3.1.4	3.3.3.2.1	3.3.3.2.2	3.3.3.2.3	3.3.3.2.4
3.3.3.3.1	3.3.3.3.2	3.3.3.3.3	3.3.3.3.4	3.3.3.4.1	3.3.3.4.2	3.3.3.4.3	3.3.3.4.4
3.3.3.5.1	3.3.3.5.2	3.3.3.5.3	3.3.3.5.4	3.3.3.6.1	3.3.3.6.2	3.3.3.6.3	3.3.3.6.4
3.3.3.7.1	3.3.3.7.2	3.3.3.7.3	3.3.3.7.4	3.3.3.8.1	3.3.3.8.2	3.3.3.8.3	3.3.3.8.4
3.3.4.1.1	3.3.4.1.2	3.3.4.1.3	3.3.4.1.4	3.3.4.2.1	3.3.4.2.2	3.3.4.2.3	3.3.4.2.4
3.3.4.3.1	3.3.4.3.2	3.3.4.3.3	3.3.4.3.4	3.3.4.4.1	3.3.4.4.2	3.3.4.4.3	3.3.4.4.4
3.3.4.5.1	3.3.4.5.2	3.3.4.5.3	3.3.4.5.4	3.3.4.6.1	3.3.4.6.2	3.3.4.6.3	3.3.4.6.4
3.3.4.7.1	3.3.4.7.2	3.3.4.7.3	3.3.4.7.4	3.3.4.8.1	3.3.4.8.2	3.3.4.8.3	3.3.4.8.4
3.4.1.1.1	3.4.1.1.2	3.4.1.1.3	3.4.1.1.4	3.4.1.2.1	3.4.1.2.2	3.4.1.2.3	3.4.1.2.4
3.4.1.3.1	3.4.1.3.2	3.4.1.3.3	3.4.1.3.4	3.4.1.4.1	3.4.1.4.2	3.4.1.4.3	3.4.1.4.4
3.4.1.5.1	3.4.1.5.2	3.4.1.5.3	3.4.1.5.4	3.4.1.6.1	3.4.1.6.2	3.4.1.6.3	3.4.1.6.4
3.4.1.7.1	3.4.1.7.2	3.4.1.7.3	3.4.1.7.4	3.4.1.8.1	3.4.1.8.2	3.4.1.8.3	3.4.1.8.4
3.4.2.1.1	3.4.2.1.2	3.4.2.1.3	3.4.2.1.4	3.4.2.2.1	3.4.2.2.2	3.4.2.2.3	3.4.2.2.4
3.4.2.3.1	3.4.2.3.2	3.4.2.3.3	3.4.2.3.4	3.4.2.4.1	3.4.2.4.2	3.4.2.4.3	3.4.2.4.4
3.4.2.5.1	3.4.2.5.2	3.4.2.5.3	3.4.2.5.4	3.4.2.6.1	3.4.2.6.2	3.4.2.6.3	3.4.2.6.4
3.4.2.7.1	3.4.2.7.2	3.4.2.7.3	3.4.2.7.4	3.4.2.8.1	3.4.2.8.2	3.4.2.8.3	3.4.2.8.4
3.4.3.1.1	3.4.3.1.2	3.4.3.1.3	3.4.3.1.4	3.4.3.2.1	3.4.3.2.2	3.4.3.2.3	3.4.3.2.4
3.4.3.3.1	3.4.3.3.2	3.4.3.3.3	3.4.3.3.4	3.4.3.4.1	3.4.3.4.2	3.4.3.4.3	3.4.3.4.4
3.4.3.5.1	3.4.3.5.2	3.4.3.5.3	3.4.3.5.4	3.4.3.6.1	3.4.3.6.2	3.4.3.6.3	3.4.3.6.4
3.4.3.7.1	3.4.3.7.2	3.4.3.7.3	3.4.3.7.4	3.4.3.8.1	3.4.3.8.2	3.4.3.8.3	3.4.3.8.4
3.4.4.1.1	3.4.4.1.2	3.4.4.1.3	3.4.4.1.4	3.4.4.2.1	3.4.4.2.2	3.4.4.2.3	3.4.4.2.4
3.4.4.3.1	3.4.4.3.2	3.4.4.3.3	3.4.4.3.4	3.4.4.4.1	3.4.4.4.2	3.4.4.4.3	3.4.4.4.4
3.4.4.5.1	3.4.4.5.2	3.4.4.5.3	3.4.4.5.4	3.4.4.6.1	3.4.4.6.2	3.4.4.6.3	3.4.4.6.4
3.4.4.7.1	3.4.4.7.2	3.4.4.7.3	3.4.4.7.4	3.4.4.8.1	3.4.4.8.2	3.4.4.8.3	3.4.4.8.4
3.5.1.1.1	3.5.1.1.2	3.5.1.1.3	3.5.1.1.4	3.5.1.2.1	3.5.1.2.2	3.5.1.2.3	3.5.1.2.4
3.5.1.3.1	3.5.1.3.2	3.5.1.3.3	3.5.1.3.4	3.5.1.4.1	3.5.1.4.2	3.5.1.4.3	3.5.1.4.4
3.5.1.5.1	3.5.1.5.2	3.5.1.5.3	3.5.1.5.4	3.5.1.6.1	3.5.1.6.2	3.5.1.6.3	3.5.1.6.4
3.5.1.7.1	3.5.1.7.2	3.5.1.7.3	3.5.1.7.4	3.5.1.8.1	3.5.1.8.2	3.5.1.8.3	3.5.1.8.4
3.5.2.1.1	3.5.2.1.2	3.5.2.1.3	3.5.2.1.4	3.5.2.2.1	3.5.2.2.2	3.5.2.2.3	3.5.2.2.4
3.5.2.3.1	3.5.2.3.2	3.5.2.3.3	3.5.2.3.4	3.5.2.4.1	3.5.2.4.2	3.5.2.4.3	3.5.2.4.4
3.5.2.5.1	3.5.2.5.2	3.5.2.5.3	3.5.2.5.4	3.5.2.6.1	3.5.2.6.2	3.5.2.6.3	3.5.2.6.4
3.5.2.7.1	3.5.2.7.2	3.5.2.7.3	3.5.2.7.4	3.5.2.8.1	3.5.2.8.2	3.5.2.8.3	3.5.2.8.4
3.5.3.1.1	3.5.3.1.2	3.5.3.1.3	3.5.3.1.4	3.5.3.2.1	3.5.3.2.2	3.5.3.2.3	3.5.3.2.4
3.5.3.3.1	3.5.3.3.2	3.5.3.3.3	3.5.3.3.4	3.5.3.4.1	3.5.3.4.2	3.5.3.4.3	3.5.3.4.4
3.5.3.5.1	3.5.3.5.2	3.5.3.5.3	3.5.3.5.4	3.5.3.6.1	3.5.3.6.2	3.5.3.6.3	3.5.3.6.4

Tabuľka 1 - pokračovanie

3.5.3.7.1	3.5.3.7.2	3.5.3.7.3	3.5.3.7.4	3.5.3.8.1	3.5.3.8.2	3.5.3.8.3	3.5.3.8.4
3.5.4.1.1	3.5.4.1.2	3.5.4.1.3	3.5.4.1.4	3.5.4.2.1	3.5.4.2.2	3.5.4.2.3	3.5.4.2.4
3.5.4.3.1	3.5.4.3.2	3.5.4.3.3	3.5.4.3.4	3.5.4.4.1	3.5.4.4.2	3.5.4.4.3	3.5.4.4.4
3.5.4.5.1	3.5.4.5.2	3.5.4.5.3	3.5.4.5.4	3.5.4.6.1	3.5.4.6.2	3.5.4.6.3	3.5.4.6.4
3.5.4.7.1	3.5.4.7.2	3.5.4.7.3	3.5.4.7.4	3.5.4.8.1	3.5.4.8.2	3.5.4.8.3	3.5.4.8.4
3.6.1.1.1	3.6.1.1.2	3.6.1.1.3	3.6.1.1.4	3.6.1.2.1	3.6.1.2.2	3.6.1.2.3	3.6.1.2.4
3.6.1.3.1	3.6.1.3.2	3.6.1.3.3	3.6.1.3.4	3.6.1.4.1	3.6.1.4.2	3.6.1.4.3	3.6.1.4.4
3.6.1.5.1	3.6.1.5.2	3.6.1.5.3	3.6.1.5.4	3.6.1.6.1	3.6.1.6.2	3.6.1.6.3	3.6.1.6.4
3.6.1.7.1	3.6.1.7.2	3.6.1.7.3	3.6.1.7.4	3.6.1.8.1	3.6.1.8.2	3.6.1.8.3	3.6.1.8.4
3.6.2.1.1	3.6.2.1.2	3.6.2.1.3	3.6.2.1.4	3.6.2.2.1	3.6.2.2.2	3.6.2.2.3	3.6.2.2.4
3.6.2.3.1	3.6.2.3.2	3.6.2.3.3	3.6.2.3.4	3.6.2.4.1	3.6.2.4.2	3.6.2.4.3	3.6.2.4.4
3.6.2.5.1	3.6.2.5.2	3.6.2.5.3	3.6.2.5.4	3.6.2.6.1	3.6.2.6.2	3.6.2.6.3	3.6.2.6.4
3.6.2.7.1	3.6.2.7.2	3.6.2.7.3	3.6.2.7.4	3.6.2.8.1	3.6.2.8.2	3.6.2.8.3	3.6.2.8.4
3.6.3.1.1	3.6.3.1.2	3.6.3.1.3	3.6.3.1.4	3.6.3.2.1	3.6.3.2.2	3.6.3.2.3	3.6.3.2.4
3.6.3.3.1	3.6.3.3.2	3.6.3.3.3	3.6.3.3.4	3.6.3.4.1	3.6.3.4.2	3.6.3.4.3	3.6.3.4.4
3.6.3.5.1	3.6.3.5.2	3.6.3.5.3	3.6.3.5.4	3.6.3.6.1	3.6.3.6.2	3.6.3.6.3	3.6.3.6.4
3.6.3.7.1	3.6.3.7.2	3.6.3.7.3	3.6.3.7.4	3.6.3.8.1	3.6.3.8.2	3.6.3.8.3	3.6.3.8.4
3.6.4.1.1	3.6.4.1.2	3.6.4.1.3	3.6.4.1.4	3.6.4.2.1	3.6.4.2.2	3.6.4.2.3	3.6.4.2.4
3.6.4.3.1	3.6.4.3.2	3.6.4.3.3	3.6.4.3.4	3.6.4.4.1	3.6.4.4.2	3.6.4.4.3	3.6.4.4.4
3.6.4.5.1	3.6.4.5.2	3.6.4.5.3	3.6.4.5.4	3.6.4.6.1	3.6.4.6.2	3.6.4.6.3	3.6.4.6.4
3.6.4.7.1	3.6.4.7.2	3.6.4.7.3	3.6.4.7.4	3.6.4.8.1	3.6.4.8.2	3.6.4.8.3	3.6.4.8.4
3.7.1.1.1	3.7.1.1.2	3.7.1.1.3	3.7.1.1.4	3.7.1.2.1	3.7.1.2.2	3.7.1.2.3	3.7.1.2.4
3.7.1.3.1	3.7.1.3.2	3.7.1.3.3	3.7.1.3.4	3.7.1.4.1	3.7.1.4.2	3.7.1.4.3	3.7.1.4.4
3.7.1.5.1	3.7.1.5.2	3.7.1.5.3	3.7.1.5.4	3.7.1.6.1	3.7.1.6.2	3.7.1.6.3	3.7.1.6.4
3.7.1.7.1	3.7.1.7.2	3.7.1.7.3	3.7.1.7.4	3.7.1.8.1	3.7.1.8.2	3.7.1.8.3	3.7.1.8.4
3.7.2.1.1	3.7.2.1.2	3.7.2.1.3	3.7.2.1.4	3.7.2.2.1	3.7.2.2.2	3.7.2.2.3	3.7.2.2.4
3.7.2.3.1	3.7.2.3.2	3.7.2.3.3	3.7.2.3.4	3.7.2.4.1	3.7.2.4.2	3.7.2.4.3	3.7.2.4.4
3.7.2.5.1	3.7.2.5.2	3.7.2.5.3	3.7.2.5.4	3.7.2.6.1	3.7.2.6.2	3.7.2.6.3	3.7.2.6.4
3.7.2.7.1	3.7.2.7.2	3.7.2.7.3	3.7.2.7.4	3.7.2.8.1	3.7.2.8.2	3.7.2.8.3	3.7.2.8.4
3.7.3.1.1	3.7.3.1.2	3.7.3.1.3	3.7.3.1.4	3.7.3.2.1	3.7.3.2.2	3.7.3.2.3	3.7.3.2.4
3.7.3.3.1	3.7.3.3.2	3.7.3.3.3	3.7.3.3.4	3.7.3.4.1	3.7.3.4.2	3.7.3.4.3	3.7.3.4.4
3.7.3.5.1	3.7.3.5.2	3.7.3.5.3	3.7.3.5.4	3.7.3.6.1	3.7.3.6.2	3.7.3.6.3	3.7.3.6.4
3.7.3.7.1	3.7.3.7.2	3.7.3.7.3	3.7.3.7.4	3.7.3.8.1	3.7.3.8.2	3.7.3.8.3	3.7.3.8.4
3.7.4.1.1	3.7.4.1.2	3.7.4.1.3	3.7.4.1.4	3.7.4.2.1	3.7.4.2.2	3.7.4.2.3	3.7.4.2.4
3.7.4.3.1	3.7.4.3.2	3.7.4.3.3	3.7.4.3.4	3.7.4.4.1	3.7.4.4.2	3.7.4.4.3	3.7.4.4.4
3.7.4.5.1	3.7.4.5.2	3.7.4.5.3	3.7.4.5.4	3.7.4.6.1	3.7.4.6.2	3.7.4.6.3	3.7.4.6.4
3.7.4.7.1	3.7.4.7.2	3.7.4.7.3	3.7.4.7.4	3.7.4.8.1	3.7.4.8.2	3.7.4.8.3	3.7.4.8.4
3.8.1.1.1	3.8.1.1.2	3.8.1.1.3	3.8.1.1.4	3.8.1.2.1	3.8.1.2.2	3.8.1.2.3	3.8.1.2.4
3.8.1.3.1	3.8.1.3.2	3.8.1.3.3	3.8.1.3.4	3.8.1.4.1	3.8.1.4.2	3.8.1.4.3	3.8.1.4.4
3.8.1.5.1	3.8.1.5.2	3.8.1.5.3	3.8.1.5.4	3.8.1.6.1	3.8.1.6.2	3.8.1.6.3	3.8.1.6.4
3.8.1.7.1	3.8.1.7.2	3.8.1.7.3	3.8.1.7.4	3.8.1.8.1	3.8.1.8.2	3.8.1.8.3	3.8.1.8.4
3.8.2.1.1	3.8.2.1.2	3.8.2.1.3	3.8.2.1.4	3.8.2.2.1	3.8.2.2.2	3.8.2.2.3	3.8.2.2.4
3.8.2.3.1	3.8.2.3.2	3.8.2.3.3	3.8.2.3.4	3.8.2.4.1	3.8.2.4.2	3.8.2.4.3	3.8.2.4.4
3.8.2.5.1	3.8.2.5.2	3.8.2.5.3	3.8.2.5.4	3.8.2.6.1	3.8.2.6.2	3.8.2.6.3	3.8.2.6.4
3.8.2.7.1	3.8.2.7.2	3.8.2.7.3	3.8.2.7.4	3.8.2.8.1	3.8.2.8.2	3.8.2.8.3	3.8.2.8.4
3.8.3.1.1	3.8.3.1.2	3.8.3.1.3	3.8.3.1.4	3.8.3.2.1	3.8.3.2.2	3.8.3.2.3	3.8.3.2.4

Tabuľka 1 - pokračovanie

3.8.3.3.1	3.8.3.3.2	3.8.3.3.3	3.8.3.3.4	3.8.3.4.1	3.8.3.4.2	3.8.3.4.3	3.8.3.4.4
3.8.3.5.1	3.8.3.5.2	3.8.3.5.3	3.8.3.5.4	3.8.3.6.1	3.8.3.6.2	3.8.3.6.3	3.8.3.6.4
3.8.3.7.1	3.8.3.7.2	3.8.3.7.3	3.8.3.7.4	3.8.3.8.1	3.8.3.8.2	3.8.3.8.3	3.8.3.8.4
3.8.4.1.1	3.8.4.1.2	3.8.4.1.3	3.8.4.1.4	3.8.4.2.1	3.8.4.2.2	3.8.4.2.3	3.8.4.2.4
3.8.4.3.1	3.8.4.3.2	3.8.4.3.3	3.8.4.3.4	3.8.4.4.1	3.8.4.4.2	3.8.4.4.3	3.8.4.4.4
3.8.4.5.1	3.8.4.5.2	3.8.4.5.3	3.8.4.5.4	3.8.4.6.1	3.8.4.6.2	3.8.4.6.3	3.8.4.6.4
3.8.4.7.1	3.8.4.7.2	3.8.4.7.3	3.8.4.7.4	3.8.4.8.1	3.8.4.8.2	3.8.4.8.3	3.8.4.8.4
4.1.1.1.1	4.1.1.1.2	4.1.1.1.3	4.1.1.1.4	4.1.1.2.1	4.1.1.2.2	4.1.1.2.3	4.1.1.2.4
4.1.1.3.1	4.1.1.3.2	4.1.1.3.3	4.1.1.3.4	4.1.1.4.1	4.1.1.4.2	4.1.1.4.3	4.1.1.4.4
4.1.1.5.1	4.1.1.5.2	4.1.1.5.3	4.1.1.5.4	4.1.1.6.1	4.1.1.6.2	4.1.1.6.3	4.1.1.6.4
4.1.1.7.1	4.1.1.7.2	4.1.1.7.3	4.1.1.7.4	4.1.1.8.1	4.1.1.8.2	4.1.1.8.3	4.1.1.8.4
4.1.2.1.1	4.1.2.1.2	4.1.2.1.3	4.1.2.1.4	4.1.2.2.1	4.1.2.2.2	4.1.2.2.3	4.1.2.2.4
4.1.2.3.1	4.1.2.3.2	4.1.2.3.3	4.1.2.3.4	4.1.2.4.1	4.1.2.4.2	4.1.2.4.3	4.1.2.4.4
4.1.2.5.1	4.1.2.5.2	4.1.2.5.3	4.1.2.5.4	4.1.2.6.1	4.1.2.6.2	4.1.2.6.3	4.1.2.6.4
4.1.2.7.1	4.1.2.7.2	4.1.2.7.3	4.1.2.7.4	4.1.2.8.1	4.1.2.8.2	4.1.2.8.3	4.1.2.8.4
4.1.3.1.1	4.1.3.1.2	4.1.3.1.3	4.1.3.1.4	4.1.3.2.1	4.1.3.2.2	4.1.3.2.3	4.1.3.2.4
4.1.3.3.1	4.1.3.3.2	4.1.3.3.3	4.1.3.3.4	4.1.3.4.1	4.1.3.4.2	4.1.3.4.3	4.1.3.4.4
4.1.3.5.1	4.1.3.5.2	4.1.3.5.3	4.1.3.5.4	4.1.3.6.1	4.1.3.6.2	4.1.3.6.3	4.1.3.6.4
4.1.3.7.1	4.1.3.7.2	4.1.3.7.3	4.1.3.7.4	4.1.3.8.1	4.1.3.8.2	4.1.3.8.3	4.1.3.8.4
4.1.4.1.1	4.1.4.1.2	4.1.4.1.3	4.1.4.1.4	4.1.4.2.1	4.1.4.2.2	4.1.4.2.3	4.1.4.2.4
4.1.4.3.1	4.1.4.3.2	4.1.4.3.3	4.1.4.3.4	4.1.4.4.1	4.1.4.4.2	4.1.4.4.3	4.1.4.4.4
4.1.4.5.1	4.1.4.5.2	4.1.4.5.3	4.1.4.5.4	4.1.4.6.1	4.1.4.6.2	4.1.4.6.3	4.1.4.6.4
4.1.4.7.1	4.1.4.7.2	4.1.4.7.3	4.1.4.7.4	4.1.4.8.1	4.1.4.8.2	4.1.4.8.3	4.1.4.8.4
4.2.1.1.1	4.2.1.1.2	4.2.1.1.3	4.2.1.1.4	4.2.1.2.1	4.2.1.2.2	4.2.1.2.3	4.2.1.2.4
4.2.1.3.1	4.2.1.3.2	4.2.1.3.3	4.2.1.3.4	4.2.1.4.1	4.2.1.4.2	4.2.1.4.3	4.2.1.4.4
4.2.1.5.1	4.2.1.5.2	4.2.1.5.3	4.2.1.5.4	4.2.1.6.1	4.2.1.6.2	4.2.1.6.3	4.2.1.6.4
4.2.1.7.1	4.2.1.7.2	4.2.1.7.3	4.2.1.7.4	4.2.1.8.1	4.2.1.8.2	4.2.1.8.3	4.2.1.8.4
4.2.2.1.1	4.2.2.1.2	4.2.2.1.3	4.2.2.1.4	4.2.2.2.1	4.2.2.2.2	4.2.2.2.3	4.2.2.2.4
4.2.2.3.1	4.2.2.3.2	4.2.2.3.3	4.2.2.3.4	4.2.2.4.1	4.2.2.4.2	4.2.2.4.3	4.2.2.4.4
4.2.2.5.1	4.2.2.5.2	4.2.2.5.3	4.2.2.5.4	4.2.2.6.1	4.2.2.6.2	4.2.2.6.3	4.2.2.6.4
4.2.2.7.1	4.2.2.7.2	4.2.2.7.3	4.2.2.7.4	4.2.2.8.1	4.2.2.8.2	4.2.2.8.3	4.2.2.8.4
4.2.3.1.1	4.2.3.1.2	4.2.3.1.3	4.2.3.1.4	4.2.3.2.1	4.2.3.2.2	4.2.3.2.3	4.2.3.2.4
4.2.3.3.1	4.2.3.3.2	4.2.3.3.3	4.2.3.3.4	4.2.3.4.1	4.2.3.4.2	4.2.3.4.3	4.2.3.4.4
4.2.3.5.1	4.2.3.5.2	4.2.3.5.3	4.2.3.5.4	4.2.3.6.1	4.2.3.6.2	4.2.3.6.3	4.2.3.6.4
4.2.3.7.1	4.2.3.7.2	4.2.3.7.3	4.2.3.7.4	4.2.3.8.1	4.2.3.8.2	4.2.3.8.3	4.2.3.8.4
4.2.4.1.1	4.2.4.1.2	4.2.4.1.3	4.2.4.1.4	4.2.4.2.1	4.2.4.2.2	4.2.4.2.3	4.2.4.2.4
4.2.4.3.1	4.2.4.3.2	4.2.4.3.3	4.2.4.3.4	4.2.4.4.1	4.2.4.4.2	4.2.4.4.3	4.2.4.4.4
4.2.4.5.1	4.2.4.5.2	4.2.4.5.3	4.2.4.5.4	4.2.4.6.1	4.2.4.6.2	4.2.4.6.3	4.2.4.6.4
4.2.4.7.1	4.2.4.7.2	4.2.4.7.3	4.2.4.7.4	4.2.4.8.1	4.2.4.8.2	4.2.4.8.3	4.2.4.8.4
4.3.1.1.1	4.3.1.1.2	4.3.1.1.3	4.3.1.1.4	4.3.1.2.1	4.3.1.2.2	4.3.1.2.3	4.3.1.2.4
4.3.1.3.1	4.3.1.3.2	4.3.1.3.3	4.3.1.3.4	4.3.1.4.1	4.3.1.4.2	4.3.1.4.3	4.3.1.4.4
4.3.1.5.1	4.3.1.5.2	4.3.1.5.3	4.3.1.5.4	4.3.1.6.1	4.3.1.6.2	4.3.1.6.3	4.3.1.6.4
4.3.1.7.1	4.3.1.7.2	4.3.1.7.3	4.3.1.7.4	4.3.1.8.1	4.3.1.8.2	4.3.1.8.3	4.3.1.8.4
4.3.2.1.1	4.3.2.1.2	4.3.2.1.3	4.3.2.1.4	4.3.2.2.1	4.3.2.2.2	4.3.2.2.3	4.3.2.2.4
4.3.2.3.1	4.3.2.3.2	4.3.2.3.3	4.3.2.3.4	4.3.2.4.1	4.3.2.4.2	4.3.2.4.3	4.3.2.4.4
4.3.2.5.1	4.3.2.5.2	4.3.2.5.3	4.3.2.5.4	4.3.2.6.1	4.3.2.6.2	4.3.2.6.3	4.3.2.6.4
4.3.2.7.1	4.3.2.7.2	4.3.2.7.3	4.3.2.7.4	4.3.2.8.1	4.3.2.8.2	4.3.2.8.3	4.3.2.8.4
4.3.3.1.1	4.3.3.1.2	4.3.3.1.3	4.3.3.1.4	4.3.3.2.1	4.3.3.2.2	4.3.3.2.3	4.3.3.2.4

Tabuľka 1 - pokračovanie

4.3.3.3.1	4.3.3.3.2	4.3.3.3.3	4.3.3.3.4	4.3.3.4.1	4.3.3.4.2	4.3.3.4.3	4.3.3.4.4
4.3.3.5.1	4.3.3.5.2	4.3.3.5.3	4.3.3.5.4	4.3.3.6.1	4.3.3.6.2	4.3.3.6.3	4.3.3.6.4
4.3.3.7.1	4.3.3.7.2	4.3.3.7.3	4.3.3.7.4	4.3.3.8.1	4.3.3.8.2	4.3.3.8.3	4.3.3.8.4
4.3.4.1.1	4.3.4.1.2	4.3.4.1.3	4.3.4.1.4	4.3.4.2.1	4.3.4.2.2	4.3.4.2.3	4.3.4.2.4
4.3.4.3.1	4.3.4.3.2	4.3.4.3.3	4.3.4.3.4	4.3.4.4.1	4.3.4.4.2	4.3.4.4.3	4.3.4.4.4
4.3.4.5.1	4.3.4.5.2	4.3.4.5.3	4.3.4.5.4	4.3.4.6.1	4.3.4.6.2	4.3.4.6.3	4.3.4.6.4
4.3.4.7.1	4.3.4.7.2	4.3.4.7.3	4.3.4.7.4	4.3.4.8.1	4.3.4.8.2	4.3.4.8.3	4.3.4.8.4
4.4.1.1.1	4.4.1.1.2	4.4.1.1.3	4.4.1.1.4	4.4.1.2.1	4.4.1.2.2	4.4.1.2.3	4.4.1.2.4
4.4.1.3.1	4.4.1.3.2	4.4.1.3.3	4.4.1.3.4	4.4.1.4.1	4.4.1.4.2	4.4.1.4.3	4.4.1.4.4
4.4.1.5.1	4.4.1.5.2	4.4.1.5.3	4.4.1.5.4	4.4.1.6.1	4.4.1.6.2	4.4.1.6.3	4.4.1.6.4
4.4.1.7.1	4.4.1.7.2	4.4.1.7.3	4.4.1.7.4	4.4.1.8.1	4.4.1.8.2	4.4.1.8.3	4.4.1.8.4
4.4.2.1.1	4.4.2.1.2	4.4.2.1.3	4.4.2.1.4	4.4.2.2.1	4.4.2.2.2	4.4.2.2.3	4.4.2.2.4
4.4.2.3.1	4.4.2.3.2	4.4.2.3.3	4.4.2.3.4	4.4.2.4.1	4.4.2.4.2	4.4.2.4.3	4.4.2.4.4
4.4.2.5.1	4.4.2.5.2	4.4.2.5.3	4.4.2.5.4	4.4.2.6.1	4.4.2.6.2	4.4.2.6.3	4.4.2.6.4
4.4.2.7.1	4.4.2.7.2	4.4.2.7.3	4.4.2.7.4	4.4.2.8.1	4.4.2.8.2	4.4.2.8.3	4.4.2.8.4
4.4.3.1.1	4.4.3.1.2	4.4.3.1.3	4.4.3.1.4	4.4.3.2.1	4.4.3.2.2	4.4.3.2.3	4.4.3.2.4
4.4.3.3.1	4.4.3.3.2	4.4.3.3.3	4.4.3.3.4	4.4.3.4.1	4.4.3.4.2	4.4.3.4.3	4.4.3.4.4
4.4.3.5.1	4.4.3.5.2	4.4.3.5.3	4.4.3.5.4	4.4.3.6.1	4.4.3.6.2	4.4.3.6.3	4.4.3.6.4
4.4.3.7.1	4.4.3.7.2	4.4.3.7.3	4.4.3.7.4	4.4.3.8.1	4.4.3.8.2	4.4.3.8.3	4.4.3.8.4
4.4.4.1.1	4.4.4.1.2	4.4.4.1.3	4.4.4.1.4	4.4.4.2.1	4.4.4.2.2	4.4.4.2.3	4.4.4.2.4
4.4.4.3.1	4.4.4.3.2	4.4.4.3.3	4.4.4.3.4	4.4.4.4.1	4.4.4.4.2	4.4.4.4.3	4.4.4.4.4
4.4.4.5.1	4.4.4.5.2	4.4.4.5.3	4.4.4.5.4	4.4.4.6.1	4.4.4.6.2	4.4.4.6.3	4.4.4.6.4
4.4.4.7.1	4.4.4.7.2	4.4.4.7.3	4.4.4.7.4	4.4.4.8.1	4.4.4.8.2	4.4.4.8.3	4.4.4.8.4
4.5.1.1.1	4.5.1.1.2	4.5.1.1.3	4.5.1.1.4	4.5.1.2.1	4.5.1.2.2	4.5.1.2.3	4.5.1.2.4
4.5.1.3.1	4.5.1.3.2	4.5.1.3.3	4.5.1.3.4	4.5.1.4.1	4.5.1.4.2	4.5.1.4.3	4.5.1.4.4
4.5.1.5.1	4.5.1.5.2	4.5.1.5.3	4.5.1.5.4	4.5.1.6.1	4.5.1.6.2	4.5.1.6.3	4.5.1.6.4
4.5.1.7.1	4.5.1.7.2	4.5.1.7.3	4.5.1.7.4	4.5.1.8.1	4.5.1.8.2	4.5.1.8.3	4.5.1.8.4
4.5.2.1.1	4.5.2.1.2	4.5.2.1.3	4.5.2.1.4	4.5.2.2.1	4.5.2.2.2	4.5.2.2.3	4.5.2.2.4
4.5.2.3.1	4.5.2.3.2	4.5.2.3.3	4.5.2.3.4	4.5.2.4.1	4.5.2.4.2	4.5.2.4.3	4.5.2.4.4
4.5.2.5.1	4.5.2.5.2	4.5.2.5.3	4.5.2.5.4	4.5.2.6.1	4.5.2.6.2	4.5.2.6.3	4.5.2.6.4
4.5.2.7.1	4.5.2.7.2	4.5.2.7.3	4.5.2.7.4	4.5.2.8.1	4.5.2.8.2	4.5.2.8.3	4.5.2.8.4
4.5.3.1.1	4.5.3.1.2	4.5.3.1.3	4.5.3.1.4	4.5.3.2.1	4.5.3.2.2	4.5.3.2.3	4.5.3.2.4
4.5.3.3.1	4.5.3.3.2	4.5.3.3.3	4.5.3.3.4	4.5.3.4.1	4.5.3.4.2	4.5.3.4.3	4.5.3.4.4
4.5.3.5.1	4.5.3.5.2	4.5.3.5.3	4.5.3.5.4	4.5.3.6.1	4.5.3.6.2	4.5.3.6.3	4.5.3.6.4
4.5.3.7.1	4.5.3.7.2	4.5.3.7.3	4.5.3.7.4	4.5.3.8.1	4.5.3.8.2	4.5.3.8.3	4.5.3.8.4
4.5.4.1.1	4.5.4.1.2	4.5.4.1.3	4.5.4.1.4	4.5.4.2.1	4.5.4.2.2	4.5.4.2.3	4.5.4.2.4
4.5.4.3.1	4.5.4.3.2	4.5.4.3.3	4.5.4.3.4	4.5.4.4.1	4.5.4.4.2	4.5.4.4.3	4.5.4.4.4
4.5.4.5.1	4.5.4.5.2	4.5.4.5.3	4.5.4.5.4	4.5.4.6.1	4.5.4.6.2	4.5.4.6.3	4.5.4.6.4
4.5.4.7.1	4.5.4.7.2	4.5.4.7.3	4.5.4.7.4	4.5.4.8.1	4.5.4.8.2	4.5.4.8.3	4.5.4.8.4
4.6.1.1.1	4.6.1.1.2	4.6.1.1.3	4.6.1.1.4	4.6.1.2.1	4.6.1.2.2	4.6.1.2.3	4.6.1.2.4
4.6.1.3.1	4.6.1.3.2	4.6.1.3.3	4.6.1.3.4	4.6.1.4.1	4.6.1.4.2	4.6.1.4.3	4.6.1.4.4
4.6.1.5.1	4.6.1.5.2	4.6.1.5.3	4.6.1.5.4	4.6.1.6.1	4.6.1.6.2	4.6.1.6.3	4.6.1.6.4
4.6.1.7.1	4.6.1.7.2	4.6.1.7.3	4.6.1.7.4	4.6.1.8.1	4.6.1.8.2	4.6.1.8.3	4.6.1.8.4
4.6.2.1.1	4.6.2.1.2	4.6.2.1.3	4.6.2.1.4	4.6.2.2.1	4.6.2.2.2	4.6.2.2.3	4.6.2.2.4
4.6.2.3.1	4.6.2.3.2	4.6.2.3.3	4.6.2.3.4	4.6.2.4.1	4.6.2.4.2	4.6.2.4.3	4.6.2.4.4
4.6.2.5.1	4.6.2.5.2	4.6.2.5.3	4.6.2.5.4	4.6.2.6.1	4.6.2.6.2	4.6.2.6.3	4.6.2.6.4
4.6.2.7.1	4.6.2.7.2	4.6.2.7.3	4.6.2.7.4	4.6.2.8.1	4.6.2.8.2	4.6.2.8.3	4.6.2.8.4

Tabuľka 1 - pokračovanie

4.6.3.1.1	4.6.3.1.2	4.6.3.1.3	4.6.3.1.4	4.6.3.2.1	4.6.3.2.2	4.6.3.2.3	4.6.3.2.4
4.6.3.3.1	4.6.3.3.2	4.6.3.3.3	4.6.3.3.4	4.6.3.4.1	4.6.3.4.2	4.6.3.4.3	4.6.3.4.4
4.6.3.5.1	4.6.3.5.2	4.6.3.5.3	4.6.3.5.4	4.6.3.6.1	4.6.3.6.2	4.6.3.6.3	4.6.3.6.4
4.6.3.7.1	4.6.3.7.2	4.6.3.7.3	4.6.3.7.4	4.6.3.8.1	4.6.3.8.2	4.6.3.8.3	4.6.3.8.4
4.6.4.1.1	4.6.4.1.2	4.6.4.1.3	4.6.4.1.4	4.6.4.2.1	4.6.4.2.2	4.6.4.2.3	4.6.4.2.4
4.6.4.3.1	4.6.4.3.2	4.6.4.3.3	4.6.4.3.4	4.6.4.4.1	4.6.4.4.2	4.6.4.4.3	4.6.4.4.4
4.6.4.5.1	4.6.4.5.2	4.6.4.5.3	4.6.4.5.4	4.6.4.6.1	4.6.4.6.2	4.6.4.6.3	4.6.4.6.4
4.6.4.7.1	4.6.4.7.2	4.6.4.7.3	4.6.4.7.4	4.6.4.8.1	4.6.4.8.2	4.6.4.8.3	4.6.4.8.4
4.7.1.1.1	4.7.1.1.2	4.7.1.1.3	4.7.1.1.4	4.7.1.2.1	4.7.1.2.2	4.7.1.2.3	4.7.1.2.4
4.7.1.3.1	4.7.1.3.2	4.7.1.3.3	4.7.1.3.4	4.7.1.4.1	4.7.1.4.2	4.7.1.4.3	4.7.1.4.4
4.7.1.5.1	4.7.1.5.2	4.7.1.5.3	4.7.1.5.4	4.7.1.6.1	4.7.1.6.2	4.7.1.6.3	4.7.1.6.4
4.7.1.7.1	4.7.1.7.2	4.7.1.7.3	4.7.1.7.4	4.7.1.8.1	4.7.1.8.2	4.7.1.8.3	4.7.1.8.4
4.7.2.1.1	4.7.2.1.2	4.7.2.1.3	4.7.2.1.4	4.7.2.2.1	4.7.2.2.2	4.7.2.2.3	4.7.2.2.4
4.7.2.3.1	4.7.2.3.2	4.7.2.3.3	4.7.2.3.4	4.7.2.4.1	4.7.2.4.2	4.7.2.4.3	4.7.2.4.4
4.7.2.5.1	4.7.2.5.2	4.7.2.5.3	4.7.2.5.4	4.7.2.6.1	4.7.2.6.2	4.7.2.6.3	4.7.2.6.4
4.7.2.7.1	4.7.2.7.2	4.7.2.7.3	4.7.2.7.4	4.7.2.8.1	4.7.2.8.2	4.7.2.8.3	4.7.2.8.4
4.7.3.1.1	4.7.3.1.2	4.7.3.1.3	4.7.3.1.4	4.7.3.2.1	4.7.3.2.2	4.7.3.2.3	4.7.3.2.4
4.7.3.3.1	4.7.3.3.2	4.7.3.3.3	4.7.3.3.4	4.7.3.4.1	4.7.3.4.2	4.7.3.4.3	4.7.3.4.4
4.7.3.5.1	4.7.3.5.2	4.7.3.5.3	4.7.3.5.4	4.7.3.6.1	4.7.3.6.2	4.7.3.6.3	4.7.3.6.4
4.7.3.7.1	4.7.3.7.2	4.7.3.7.3	4.7.3.7.4	4.7.3.8.1	4.7.3.8.2	4.7.3.8.3	4.7.3.8.4
4.7.4.1.1	4.7.4.1.2	4.7.4.1.3	4.7.4.1.4	4.7.4.2.1	4.7.4.2.2	4.7.4.2.3	4.7.4.2.4
4.7.4.3.1	4.7.4.3.2	4.7.4.3.3	4.7.4.3.4	4.7.4.4.1	4.7.4.4.2	4.7.4.4.3	4.7.4.4.4
4.7.4.5.1	4.7.4.5.2	4.7.4.5.3	4.7.4.5.4	4.7.4.6.1	4.7.4.6.2	4.7.4.6.3	4.7.4.6.4
4.7.4.7.1	4.7.4.7.2	4.7.4.7.3	4.7.4.7.4	4.7.4.8.1	4.7.4.8.2	4.7.4.8.3	4.7.4.8.4
4.8.1.1.1	4.8.1.1.2	4.8.1.1.3	4.8.1.1.4	4.8.1.2.1	4.8.1.2.2	4.8.1.2.3	4.8.1.2.4
4.8.1.3.1	4.8.1.3.2	4.8.1.3.3	4.8.1.3.4	4.8.1.4.1	4.8.1.4.2	4.8.1.4.3	4.8.1.4.4
4.8.1.5.1	4.8.1.5.2	4.8.1.5.3	4.8.1.5.4	4.8.1.6.1	4.8.1.6.2	4.8.1.6.3	4.8.1.6.4
4.8.1.7.1	4.8.1.7.2	4.8.1.7.3	4.8.1.7.4	4.8.1.8.1	4.8.1.8.2	4.8.1.8.3	4.8.1.8.4
4.8.2.1.1	4.8.2.1.2	4.8.2.1.3	4.8.2.1.4	4.8.2.2.1	4.8.2.2.2	4.8.2.2.3	4.8.2.2.4
4.8.2.3.1	4.8.2.3.2	4.8.2.3.3	4.8.2.3.4	4.8.2.4.1	4.8.2.4.2	4.8.2.4.3	4.8.2.4.4
4.8.2.5.1	4.8.2.5.2	4.8.2.5.3	4.8.2.5.4	4.8.2.6.1	4.8.2.6.2	4.8.2.6.3	4.8.2.6.4
4.8.2.7.1	4.8.2.7.2	4.8.2.7.3	4.8.2.7.4	4.8.2.8.1	4.8.2.8.2	4.8.2.8.3	4.8.2.8.4
4.8.3.1.1	4.8.3.1.2	4.8.3.1.3	4.8.3.1.4	4.8.3.2.1	4.8.3.2.2	4.8.3.2.3	4.8.3.2.4
4.8.3.3.1	4.8.3.3.2	4.8.3.3.3	4.8.3.3.4	4.8.3.4.1	4.8.3.4.2	4.8.3.4.3	4.8.3.4.4
4.8.3.5.1	4.8.3.5.2	4.8.3.5.3	4.8.3.5.4	4.8.3.6.1	4.8.3.6.2	4.8.3.6.3	4.8.3.6.4
4.8.3.7.1	4.8.3.7.2	4.8.3.7.3	4.8.3.7.4	4.8.3.8.1	4.8.3.8.2	4.8.3.8.3	4.8.3.8.4
4.8.4.1.1	4.8.4.1.2	4.8.4.1.3	4.8.4.1.4	4.8.4.2.1	4.8.4.2.2	4.8.4.2.3	4.8.4.2.4
4.8.4.3.1	4.8.4.3.2	4.8.4.3.3	4.8.4.3.4	4.8.4.4.1	4.8.4.4.2	4.8.4.4.3	4.8.4.4.4
4.8.4.5.1	4.8.4.5.2	4.8.4.5.3	4.8.4.5.4	4.8.4.6.1	4.8.4.6.2	4.8.4.6.3	4.8.4.6.4
4.8.4.7.1	4.8.4.7.2	4.8.4.7.3	4.8.4.7.4	4.8.4.8.1	4.8.4.8.2	4.8.4.8.3	4.8.4.8.4
5.1.1.1.1	5.1.1.1.2	5.1.1.1.3	5.1.1.1.4	5.1.1.2.1	5.1.1.2.2	5.1.1.2.3	5.1.1.2.4
5.1.1.3.1	5.1.1.3.2	5.1.1.3.3	5.1.1.3.4	5.1.1.4.1	5.1.1.4.2	5.1.1.4.3	5.1.1.4.4
5.1.1.5.1	5.1.1.5.2	5.1.1.5.3	5.1.1.5.4	5.1.1.6.1	5.1.1.6.2	5.1.1.6.3	5.1.1.6.4
5.1.1.7.1	5.1.1.7.2	5.1.1.7.3	5.1.1.7.4	5.1.1.8.1	5.1.1.8.2	5.1.1.8.3	5.1.1.8.4
5.1.2.1.1	5.1.2.1.2	5.1.2.1.3	5.1.2.1.4	5.1.2.2.1	5.1.2.2.2	5.1.2.2.3	5.1.2.2.4
5.1.2.3.1	5.1.2.3.2	5.1.2.3.3	5.1.2.3.4	5.1.2.4.1	5.1.2.4.2	5.1.2.4.3	5.1.2.4.4
5.1.2.5.1	5.1.2.5.2	5.1.2.5.3	5.1.2.5.4	5.1.2.6.1	5.1.2.6.2	5.1.2.6.3	5.1.2.6.4

Tabuľka 1 - pokračovanie

5.4.2.5.1	5.4.2.5.2	5.4.2.5.3	5.4.2.5.4	5.4.2.6.1	5.4.2.6.2	5.4.2.6.3	5.4.2.6.4
5.4.2.7.1	5.4.2.7.2	5.4.2.7.3	5.4.2.7.4	5.4.2.8.1	5.4.2.8.2	5.4.2.8.3	5.4.2.8.4
5.4.3.1.1	5.4.3.1.2	5.4.3.1.3	5.4.3.1.4	5.4.3.2.1	5.4.3.2.2	5.4.3.2.3	5.4.3.2.4
5.4.3.3.1	5.4.3.3.2	5.4.3.3.3	5.4.3.3.4	5.4.3.4.1	5.4.3.4.2	5.4.3.4.3	5.4.3.4.4
5.4.3.5.1	5.4.3.5.2	5.4.3.5.3	5.4.3.5.4	5.4.3.6.1	5.4.3.6.2	5.4.3.6.3	5.4.3.6.4
5.4.3.7.1	5.4.3.7.2	5.4.3.7.3	5.4.3.7.4	5.4.3.8.1	5.4.3.8.2	5.4.3.8.3	5.4.3.8.4
5.4.4.1.1	5.4.4.1.2	5.4.4.1.3	5.4.4.1.4	5.4.4.2.1	5.4.4.2.2	5.4.4.2.3	5.4.4.2.4
5.4.4.3.1	5.4.4.3.2	5.4.4.3.3	5.4.4.3.4	5.4.4.4.1	5.4.4.4.2	5.4.4.4.3	5.4.4.4.4
5.4.4.5.1	5.4.4.5.2	5.4.4.5.3	5.4.4.5.4	5.4.4.6.1	5.4.4.6.2	5.4.4.6.3	5.4.4.6.4
5.4.4.7.1	5.4.4.7.2	5.4.4.7.3	5.4.4.7.4	5.4.4.8.1	5.4.4.8.2	5.4.4.8.3	5.4.4.8.4
5.5.1.1.1	5.5.1.1.2	5.5.1.1.3	5.5.1.1.4	5.5.1.2.1	5.5.1.2.2	5.5.1.2.3	5.5.1.2.4
5.5.1.3.1	5.5.1.3.2	5.5.1.3.3	5.5.1.3.4	5.5.1.4.1	5.5.1.4.2	5.5.1.4.3	5.5.1.4.4
5.5.1.5.1	5.5.1.5.2	5.5.1.5.3	5.5.1.5.4	5.5.1.6.1	5.5.1.6.2	5.5.1.6.3	5.5.1.6.4
5.5.1.7.1	5.5.1.7.2	5.5.1.7.3	5.5.1.7.4	5.5.1.8.1	5.5.1.8.2	5.5.1.8.3	5.5.1.8.4
5.5.2.1.1	5.5.2.1.2	5.5.2.1.3	5.5.2.1.4	5.5.2.2.1	5.5.2.2.2	5.5.2.2.3	5.5.2.2.4
5.5.2.3.1	5.5.2.3.2	5.5.2.3.3	5.5.2.3.4	5.5.2.4.1	5.5.2.4.2	5.5.2.4.3	5.5.2.4.4
5.5.2.5.1	5.5.2.5.2	5.5.2.5.3	5.5.2.5.4	5.5.2.6.1	5.5.2.6.2	5.5.2.6.3	5.5.2.6.4
5.5.2.7.1	5.5.2.7.2	5.5.2.7.3	5.5.2.7.4	5.5.2.8.1	5.5.2.8.2	5.5.2.8.3	5.5.2.8.4
5.5.3.1.1	5.5.3.1.2	5.5.3.1.3	5.5.3.1.4	5.5.3.2.1	5.5.3.2.2	5.5.3.2.3	5.5.3.2.4
5.5.3.3.1	5.5.3.3.2	5.5.3.3.3	5.5.3.3.4	5.5.3.4.1	5.5.3.4.2	5.5.3.4.3	5.5.3.4.4
5.5.3.5.1	5.5.3.5.2	5.5.3.5.3	5.5.3.5.4	5.5.3.6.1	5.5.3.6.2	5.5.3.6.3	5.5.3.6.4
5.5.3.7.1	5.5.3.7.2	5.5.3.7.3	5.5.3.7.4	5.5.3.8.1	5.5.3.8.2	5.5.3.8.3	5.5.3.8.4
5.5.4.1.1	5.5.4.1.2	5.5.4.1.3	5.5.4.1.4	5.5.4.2.1	5.5.4.2.2	5.5.4.2.3	5.5.4.2.4
5.5.4.3.1	5.5.4.3.2	5.5.4.3.3	5.5.4.3.4	5.5.4.4.1	5.5.4.4.2	5.5.4.4.3	5.5.4.4.4
5.5.4.5.1	5.5.4.5.2	5.5.4.5.3	5.5.4.5.4	5.5.4.6.1	5.5.4.6.2	5.5.4.6.3	5.5.4.6.4
5.5.4.7.1	5.5.4.7.2	5.5.4.7.3	5.5.4.7.4	5.5.4.8.1	5.5.4.8.2	5.5.4.8.3	5.5.4.8.4
5.6.1.1.1	5.6.1.1.2	5.6.1.1.3	5.6.1.1.4	5.6.1.2.1	5.6.1.2.2	5.6.1.2.3	5.6.1.2.4
5.6.1.3.1	5.6.1.3.2	5.6.1.3.3	5.6.1.3.4	5.6.1.4.1	5.6.1.4.2	5.6.1.4.3	5.6.1.4.4
5.6.1.5.1	5.6.1.5.2	5.6.1.5.3	5.6.1.5.4	5.6.1.6.1	5.6.1.6.2	5.6.1.6.3	5.6.1.6.4
5.6.1.7.1	5.6.1.7.2	5.6.1.7.3	5.6.1.7.4	5.6.1.8.1	5.6.1.8.2	5.6.1.8.3	5.6.1.8.4
5.6.2.1.1	5.6.2.1.2	5.6.2.1.3	5.6.2.1.4	5.6.2.2.1	5.6.2.2.2	5.6.2.2.3	5.6.2.2.4
5.6.2.3.1	5.6.2.3.2	5.6.2.3.3	5.6.2.3.4	5.6.2.4.1	5.6.2.4.2	5.6.2.4.3	5.6.2.4.4
5.6.2.5.1	5.6.2.5.2	5.6.2.5.3	5.6.2.5.4	5.6.2.6.1	5.6.2.6.2	5.6.2.6.3	5.6.2.6.4
5.6.2.7.1	5.6.2.7.2	5.6.2.7.3	5.6.2.7.4	5.6.2.8.1	5.6.2.8.2	5.6.2.8.3	5.6.2.8.4
5.6.3.1.1	5.6.3.1.2	5.6.3.1.3	5.6.3.1.4	5.6.3.2.1	5.6.3.2.2	5.6.3.2.3	5.6.3.2.4
5.6.3.3.1	5.6.3.3.2	5.6.3.3.3	5.6.3.3.4	5.6.3.4.1	5.6.3.4.2	5.6.3.4.3	5.6.3.4.4
5.6.3.5.1	5.6.3.5.2	5.6.3.5.3	5.6.3.5.4	5.6.3.6.1	5.6.3.6.2	5.6.3.6.3	5.6.3.6.4
5.6.3.7.1	5.6.3.7.2	5.6.3.7.3	5.6.3.7.4	5.6.3.8.1	5.6.3.8.2	5.6.3.8.3	5.6.3.8.4
5.6.4.1.1	5.6.4.1.2	5.6.4.1.3	5.6.4.1.4	5.6.4.2.1	5.6.4.2.2	5.6.4.2.3	5.6.4.2.4
5.6.4.3.1	5.6.4.3.2	5.6.4.3.3	5.6.4.3.4	5.6.4.4.1	5.6.4.4.2	5.6.4.4.3	5.6.4.4.4
5.6.4.5.1	5.6.4.5.2	5.6.4.5.3	5.6.4.5.4	5.6.4.6.1	5.6.4.6.2	5.6.4.6.3	5.6.4.6.4
5.6.4.7.1	5.6.4.7.2	5.6.4.7.3	5.6.4.7.4	5.6.4.8.1	5.6.4.8.2	5.6.4.8.3	5.6.4.8.4
5.7.1.1.1	5.7.1.1.2	5.7.1.1.3	5.7.1.1.4	5.7.1.2.1	5.7.1.2.2	5.7.1.2.3	5.7.1.2.4
5.7.1.3.1	5.7.1.3.2	5.7.1.3.3	5.7.1.3.4	5.7.1.4.1	5.7.1.4.2	5.7.1.4.3	5.7.1.4.4
5.7.1.5.1	5.7.1.5.2	5.7.1.5.3	5.7.1.5.4	5.7.1.6.1	5.7.1.6.2	5.7.1.6.3	5.7.1.6.4
5.7.1.7.1	5.7.1.7.2	5.7.1.7.3	5.7.1.7.4	5.7.1.8.1	5.7.1.8.2	5.7.1.8.3	5.7.1.8.4
5.7.2.1.1	5.7.2.1.2	5.7.2.1.3	5.7.2.1.4	5.7.2.2.1	5.7.2.2.2	5.7.2.2.3	5.7.2.2.4
5.7.2.3.1	5.7.2.3.2	5.7.2.3.3	5.7.2.3.4	5.7.2.4.1	5.7.2.4.2	5.7.2.4.3	5.7.2.4.4

Tabuľka 1 - pokračovanie

6.2.2.5.1	6.2.2.5.2	6.2.2.5.3	6.2.2.5.4	6.2.2.6.1	6.2.2.6.2	6.2.2.6.3	6.2.2.6.4
6.2.2.7.1	6.2.2.7.2	6.2.2.7.3	6.2.2.7.4	6.2.2.8.1	6.2.2.8.2	6.2.2.8.3	6.2.2.8.4
6.2.3.1.1	6.2.3.1.2	6.2.3.1.3	6.2.3.1.4	6.2.3.2.1	6.2.3.2.2	6.2.3.2.3	6.2.3.2.4
6.2.3.3.1	6.2.3.3.2	6.2.3.3.3	6.2.3.3.4	6.2.3.4.1	6.2.3.4.2	6.2.3.4.3	6.2.3.4.4
6.2.3.5.1	6.2.3.5.2	6.2.3.5.3	6.2.3.5.4	6.2.3.6.1	6.2.3.6.2	6.2.3.6.3	6.2.3.6.4
6.2.3.7.1	6.2.3.7.2	6.2.3.7.3	6.2.3.7.4	6.2.3.8.1	6.2.3.8.2	6.2.3.8.3	6.2.3.8.4
6.2.4.1.1	6.2.4.1.2	6.2.4.1.3	6.2.4.1.4	6.2.4.2.1	6.2.4.2.2	6.2.4.2.3	6.2.4.2.4
6.2.4.3.1	6.2.4.3.2	6.2.4.3.3	6.2.4.3.4	6.2.4.4.1	6.2.4.4.2	6.2.4.4.3	6.2.4.4.4
6.2.4.5.1	6.2.4.5.2	6.2.4.5.3	6.2.4.5.4	6.2.4.6.1	6.2.4.6.2	6.2.4.6.3	6.2.4.6.4
6.2.4.7.1	6.2.4.7.2	6.2.4.7.3	6.2.4.7.4	6.2.4.8.1	6.2.4.8.2	6.2.4.8.3	6.2.4.8.4
6.3.1.1.1	6.3.1.1.2	6.3.1.1.3	6.3.1.1.4	6.3.1.2.1	6.3.1.2.2	6.3.1.2.3	6.3.1.2.4
6.3.1.3.1	6.3.1.3.2	6.3.1.3.3	6.3.1.3.4	6.3.1.4.1	6.3.1.4.2	6.3.1.4.3	6.3.1.4.4
6.3.1.5.1	6.3.1.5.2	6.3.1.5.3	6.3.1.5.4	6.3.1.6.1	6.3.1.6.2	6.3.1.6.3	6.3.1.6.4
6.3.1.7.1	6.3.1.7.2	6.3.1.7.3	6.3.1.7.4	6.3.1.8.1	6.3.1.8.2	6.3.1.8.3	6.3.1.8.4
6.3.2.1.1	6.3.2.1.2	6.3.2.1.3	6.3.2.1.4	6.3.2.2.1	6.3.2.2.2	6.3.2.2.3	6.3.2.2.4
6.3.2.3.1	6.3.2.3.2	6.3.2.3.3	6.3.2.3.4	6.3.2.4.1	6.3.2.4.2	6.3.2.4.3	6.3.2.4.4
6.3.2.5.1	6.3.2.5.2	6.3.2.5.3	6.3.2.5.4	6.3.2.6.1	6.3.2.6.2	6.3.2.6.3	6.3.2.6.4
6.3.2.7.1	6.3.2.7.2	6.3.2.7.3	6.3.2.7.4	6.3.2.8.1	6.3.2.8.2	6.3.2.8.3	6.3.2.8.4
6.3.3.1.1	6.3.3.1.2	6.3.3.1.3	6.3.3.1.4	6.3.3.2.1	6.3.3.2.2	6.3.3.2.3	6.3.3.2.4
6.3.3.3.1	6.3.3.3.2	6.3.3.3.3	6.3.3.3.4	6.3.3.4.1	6.3.3.4.2	6.3.3.4.3	6.3.3.4.4
6.3.3.5.1	6.3.3.5.2	6.3.3.5.3	6.3.3.5.4	6.3.3.6.1	6.3.3.6.2	6.3.3.6.3	6.3.3.6.4
6.3.3.7.1	6.3.3.7.2	6.3.3.7.3	6.3.3.7.4	6.3.3.8.1	6.3.3.8.2	6.3.3.8.3	6.3.3.8.4
6.3.4.1.1	6.3.4.1.2	6.3.4.1.3	6.3.4.1.4	6.3.4.2.1	6.3.4.2.2	6.3.4.2.3	6.3.4.2.4
6.3.4.3.1	6.3.4.3.2	6.3.4.3.3	6.3.4.3.4	6.3.4.4.1	6.3.4.4.2	6.3.4.4.3	6.3.4.4.4
6.3.4.5.1	6.3.4.5.2	6.3.4.5.3	6.3.4.5.4	6.3.4.6.1	6.3.4.6.2	6.3.4.6.3	6.3.4.6.4
6.3.4.7.1	6.3.4.7.2	6.3.4.7.3	6.3.4.7.4	6.3.4.8.1	6.3.4.8.2	6.3.4.8.3	6.3.4.8.4
6.4.1.1.1	6.4.1.1.2	6.4.1.1.3	6.4.1.1.4	6.4.1.2.1	6.4.1.2.2	6.4.1.2.3	6.4.1.2.4
6.4.1.3.1	6.4.1.3.2	6.4.1.3.3	6.4.1.3.4	6.4.1.4.1	6.4.1.4.2	6.4.1.4.3	6.4.1.4.4
6.4.1.5.1	6.4.1.5.2	6.4.1.5.3	6.4.1.5.4	6.4.1.6.1	6.4.1.6.2	6.4.1.6.3	6.4.1.6.4
6.4.1.7.1	6.4.1.7.2	6.4.1.7.3	6.4.1.7.4	6.4.1.8.1	6.4.1.8.2	6.4.1.8.3	6.4.1.8.4
6.4.2.1.1	6.4.2.1.2	6.4.2.1.3	6.4.2.1.4	6.4.2.2.1	6.4.2.2.2	6.4.2.2.3	6.4.2.2.4
6.4.2.3.1	6.4.2.3.2	6.4.2.3.3	6.4.2.3.4	6.4.2.4.1	6.4.2.4.2	6.4.2.4.3	6.4.2.4.4
6.4.2.5.1	6.4.2.5.2	6.4.2.5.3	6.4.2.5.4	6.4.2.6.1	6.4.2.6.2	6.4.2.6.3	6.4.2.6.4
6.4.2.7.1	6.4.2.7.2	6.4.2.7.3	6.4.2.7.4	6.4.2.8.1	6.4.2.8.2	6.4.2.8.3	6.4.2.8.4
6.4.3.1.1	6.4.3.1.2	6.4.3.1.3	6.4.3.1.4	6.4.3.2.1	6.4.3.2.2	6.4.3.2.3	6.4.3.2.4
6.4.3.3.1	6.4.3.3.2	6.4.3.3.3	6.4.3.3.4	6.4.3.4.1	6.4.3.4.2	6.4.3.4.3	6.4.3.4.4
6.4.3.5.1	6.4.3.5.2	6.4.3.5.3	6.4.3.5.4	6.4.3.6.1	6.4.3.6.2	6.4.3.6.3	6.4.3.6.4
6.4.3.7.1	6.4.3.7.2	6.4.3.7.3	6.4.3.7.4	6.4.3.8.1	6.4.3.8.2	6.4.3.8.3	6.4.3.8.4
6.4.4.1.1	6.4.4.1.2	6.4.4.1.3	6.4.4.1.4	6.4.4.2.1	6.4.4.2.2	6.4.4.2.3	6.4.4.2.4
6.4.4.3.1	6.4.4.3.2	6.4.4.3.3	6.4.4.3.4	6.4.4.4.1	6.4.4.4.2	6.4.4.4.3	6.4.4.4.4
6.4.4.5.1	6.4.4.5.2	6.4.4.5.3	6.4.4.5.4	6.4.4.6.1	6.4.4.6.2	6.4.4.6.3	6.4.4.6.4
6.4.4.7.1	6.4.4.7.2	6.4.4.7.3	6.4.4.7.4	6.4.4.8.1	6.4.4.8.2	6.4.4.8.3	6.4.4.8.4
6.5.1.1.1	6.5.1.1.2	6.5.1.1.3	6.5.1.1.4	6.5.1.2.1	6.5.1.2.2	6.5.1.2.3	6.5.1.2.4
6.5.1.3.1	6.5.1.3.2	6.5.1.3.3	6.5.1.3.4	6.5.1.4.1	6.5.1.4.2	6.5.1.4.3	6.5.1.4.4
6.5.1.5.1	6.5.1.5.2	6.5.1.5.3	6.5.1.5.4	6.5.1.6.1	6.5.1.6.2	6.5.1.6.3	6.5.1.6.4
6.5.1.7.1	6.5.1.7.2	6.5.1.7.3	6.5.1.7.4	6.5.1.8.1	6.5.1.8.2	6.5.1.8.3	6.5.1.8.4
6.5.2.1.1	6.5.2.1.2	6.5.2.1.3	6.5.2.1.4	6.5.2.2.1	6.5.2.2.2	6.5.2.2.3	6.5.2.2.4
6.5.2.3.1	6.5.2.3.2	6.5.2.3.3	6.5.2.3.4	6.5.2.4.1	6.5.2.4.2	6.5.2.4.3	6.5.2.4.4

Tabuľka 1 - pokračovanie

[illegible]

73.2.5.1	73.2.5.2	73.2.5.3	73.2.5.4	73.2.6.1	73.2.6.2	73.2.6.3	73.2.6.4
73.2.7.1	73.2.7.2	73.2.7.3	73.2.7.4	73.2.8.1	73.2.8.2	73.2.8.3	73.2.8.4
73.3.1.1	73.3.1.2	73.3.1.3	73.3.1.4	73.3.2.1	73.3.2.2	73.3.2.3	73.3.2.4
73.3.3.1	73.3.3.2	73.3.3.3	73.3.3.4	73.3.4.1	73.3.4.2	73.3.4.3	73.3.4.4
73.3.5.1	73.3.5.2	73.3.5.3	73.3.5.4	73.3.6.1	73.3.6.2	73.3.6.3	73.3.6.4
73.3.7.1	73.3.7.2	73.3.7.3	73.3.7.4	73.3.8.1	73.3.8.2	73.3.8.3	73.3.8.4
73.4.1.1	73.4.1.2	73.4.1.3	73.4.1.4	73.4.2.1	73.4.2.2	73.4.2.3	73.4.2.4
73.4.3.1	73.4.3.2	73.4.3.3	73.4.3.4	73.4.4.1	73.4.4.2	73.4.4.3	73.4.4.4
73.4.5.1	73.4.5.2	73.4.5.3	73.4.5.4	73.4.6.1	73.4.6.2	73.4.6.3	73.4.6.4
73.4.7.1	73.4.7.2	73.4.7.3	73.4.7.4	73.4.8.1	73.4.8.2	73.4.8.3	73.4.8.4
74.1.1.1	74.1.1.2	74.1.1.3	74.1.1.4	74.1.2.1	74.1.2.2	74.1.2.3	74.1.2.4
74.1.3.1	74.1.3.2	74.1.3.3	74.1.3.4	74.1.4.1	74.1.4.2	74.1.4.3	74.1.4.4
74.1.5.1	74.1.5.2	74.1.5.3	74.1.5.4	74.1.6.1	74.1.6.2	74.1.6.3	74.1.6.4
74.1.7.1	74.1.7.2	74.1.7.3	74.1.7.4	74.1.8.1	74.1.8.2	74.1.8.3	74.1.8.4
74.2.1.1	74.2.1.2	74.2.1.3	74.2.1.4	74.2.2.1	74.2.2.2	74.2.2.3	74.2.2.4
74.2.3.1	74.2.3.2	74.2.3.3	74.2.3.4	74.2.4.1	74.2.4.2	74.2.4.3	74.2.4.4
74.2.5.1	74.2.5.2	74.2.5.3	74.2.5.4	74.2.6.1	74.2.6.2	74.2.6.3	74.2.6.4
74.2.7.1	74.2.7.2	74.2.7.3	74.2.7.4	74.2.8.1	74.2.8.2	74.2.8.3	74.2.8.4
74.3.1.1	74.3.1.2	74.3.1.3	74.3.1.4	74.3.2.1	74.3.2.2	74.3.2.3	74.3.2.4
74.3.3.1	74.3.3.2	74.3.3.3	74.3.3.4	74.3.4.1	74.3.4.2	74.3.4.3	74.3.4.4
74.3.5.1	74.3.5.2	74.3.5.3	74.3.5.4	74.3.6.1	74.3.6.2	74.3.6.3	74.3.6.4
74.3.7.1	74.3.7.2	74.3.7.3	74.3.7.4	74.3.8.1	74.3.8.2	74.3.8.3	74.3.8.4
74.4.1.1	74.4.1.2	74.4.1.3	74.4.1.4	74.4.2.1	74.4.2.2	74.4.2.3	74.4.2.4
74.4.3.1	74.4.3.2	74.4.3.3	74.4.3.4	74.4.4.1	74.4.4.2	74.4.4.3	74.4.4.4
74.4.5.1	74.4.5.2	74.4.5.3	74.4.5.4	74.4.6.1	74.4.6.2	74.4.6.3	74.4.6.4
74.4.7.1	74.4.7.2	74.4.7.3	74.4.7.4	74.4.8.1	74.4.8.2	74.4.8.3	74.4.8.4
75.1.1.1	75.1.1.2	75.1.1.3	75.1.1.4	75.1.2.1	75.1.2.2	75.1.2.3	75.1.2.4
75.1.3.1	75.1.3.2	75.1.3.3	75.1.3.4	75.1.4.1	75.1.4.2	75.1.4.3	75.1.4.4
75.1.5.1	75.1.5.2	75.1.5.3	75.1.5.4	75.1.6.1	75.1.6.2	75.1.6.3	75.1.6.4
75.1.7.1	75.1.7.2	75.1.7.3	75.1.7.4	75.1.8.1	75.1.8.2	75.1.8.3	75.1.8.4
75.2.1.1	75.2.1.2	75.2.1.3	75.2.1.4	75.2.2.1	75.2.2.2	75.2.2.3	75.2.2.4
75.2.3.1	75.2.3.2	75.2.3.3	75.2.3.4	75.2.4.1	75.2.4.2	75.2.4.3	75.2.4.4
75.2.5.1	75.2.5.2	75.2.5.3	75.2.5.4	75.2.6.1	75.2.6.2	75.2.6.3	75.2.6.4
75.2.7.1	75.2.7.2	75.2.7.3	75.2.7.4	75.2.8.1	75.2.8.2	75.2.8.3	75.2.8.4
75.3.1.1	75.3.1.2	75.3.1.3	75.3.1.4	75.3.2.1	75.3.2.2	75.3.2.3	75.3.2.4
75.3.3.1	75.3.3.2	75.3.3.3	75.3.3.4	75.3.4.1	75.3.4.2	75.3.4.3	75.3.4.4
75.3.5.1	75.3.5.2	75.3.5.3	75.3.5.4	75.3.6.1	75.3.6.2	75.3.6.3	75.3.6.4
75.3.7.1	75.3.7.2	75.3.7.3	75.3.7.4	75.3.8.1	75.3.8.2	75.3.8.3	75.

Tabuľka 1 - pokračovanie

7.6.2.5.1	7.6.2.5.2	7.6.2.5.3	7.6.2.5.4	7.6.2.6.1	7.6.2.6.2	7.6.2.6.3	7.6.2.6.4
7.6.2.7.1	7.6.2.7.2	7.6.2.7.3	7.6.2.7.4	7.6.2.8.1	7.6.2.8.2	7.6.2.8.3	7.6.2.8.4
7.6.3.1.1	7.6.3.1.2	7.6.3.1.3	7.6.3.1.4	7.6.3.2.1	7.6.3.2.2	7.6.3.2.3	7.6.3.2.4
7.6.3.3.1	7.6.3.3.2	7.6.3.3.3	7.6.3.3.4	7.6.3.4.1	7.6.3.4.2	7.6.3.4.3	7.6.3.4.4
7.6.3.5.1	7.6.3.5.2	7.6.3.5.3	7.6.3.5.4	7.6.3.6.1	7.6.3.6.2	7.6.3.6.3	7.6.3.6.4
7.6.3.7.1	7.6.3.7.2	7.6.3.7.3	7.6.3.7.4	7.6.3.8.1	7.6.3.8.2	7.6.3.8.3	7.6.3.8.4
7.6.4.1.1	7.6.4.1.2	7.6.4.1.3	7.6.4.1.4	7.6.4.2.1	7.6.4.2.2	7.6.4.2.3	7.6.4.2.4
7.6.4.3.1	7.6.4.3.2	7.6.4.3.3	7.6.4.3.4	7.6.4.4.1	7.6.4.4.2	7.6.4.4.3	7.6.4.4.4
7.6.4.5.1	7.6.4.5.2	7.6.4.5.3	7.6.4.5.4	7.6.4.6.1	7.6.4.6.2	7.6.4.6.3	7.6.4.6.4
7.6.4.7.1	7.6.4.7.2	7.6.4.7.3	7.6.4.7.4	7.6.4.8.1	7.6.4.8.2	7.6.4.8.3	7.6.4.8.4
7.7.1.1.1	7.7.1.1.2	7.7.1.1.3	7.7.1.1.4	7.7.1.2.1	7.7.1.2.2	7.7.1.2.3	7.7.1.2.4
7.7.1.3.1	7.7.1.3.2	7.7.1.3.3	7.7.1.3.4	7.7.1.4.1	7.7.1.4.2	7.7.1.4.3	7.7.1.4.4
7.7.1.5.1	7.7.1.5.2	7.7.1.5.3	7.7.1.5.4	7.7.1.6.1	7.7.1.6.2	7.7.1.6.3	7.7.1.6.4
7.7.1.7.1	7.7.1.7.2	7.7.1.7.3	7.7.1.7.4	7.7.1.8.1	7.7.1.8.2	7.7.1.8.3	7.7.1.8.4
7.7.2.1.1	7.7.2.1.2	7.7.2.1.3	7.7.2.1.4	7.7.2.2.1	7.7.2.2.2	7.7.2.2.3	7.7.2.2.4
7.7.2.3.1	7.7.2.3.2	7.7.2.3.3	7.7.2.3.4	7.7.2.4.1	7.7.2.4.2	7.7.2.4.3	7.7.2.4.4
7.7.2.5.1	7.7.2.5.2	7.7.2.5.3	7.7.2.5.4	7.7.2.6.1	7.7.2.6.2	7.7.2.6.3	7.7.2.6.4
7.7.2.7.1	7.7.2.7.2	7.7.2.7.3	7.7.2.7.4	7.7.2.8.1	7.7.2.8.2	7.7.2.8.3	7.7.2.8.4
7.7.3.1.1	7.7.3.1.2	7.7.3.1.3	7.7.3.1.4	7.7.3.2.1	7.7.3.2.2	7.7.3.2.3	7.7.3.2.4
7.7.3.3.1	7.7.3.3.2	7.7.3.3.3	7.7.3.3.4	7.7.3.4.1	7.7.3.4.2	7.7.3.4.3	7.7.3.4.4
7.7.3.5.1	7.7.3.5.2	7.7.3.5.3	7.7.3.5.4	7.7.3.6.1	7.7.3.6.2	7.7.3.6.3	7.7.3.6.4
7.7.3.7.1	7.7.3.7.2	7.7.3.7.3	7.7.3.7.4	7.7.3.8.1	7.7.3.8.2	7.7.3.8.3	7.7.3.8.4
7.7.4.1.1	7.7.4.1.2	7.7.4.1.3	7.7.4.1.4	7.7.4.2.1	7.7.4.2.2	7.7.4.2.3	7.7.4.2.4
7.7.4.3.1	7.7.4.3.2	7.7.4.3.3	7.7.4.3.4	7.7.4.4.1	7.7.4.4.2	7.7.4.4.3	7.7.4.4.4
7.7.4.5.1	7.7.4.5.2	7.7.4.5.3	7.7.4.5.4	7.7.4.6.1	7.7.4.6.2	7.7.4.6.3	7.7.4.6.4
7.7.4.7.1	7.7.4.7.2	7.7.4.7.3	7.7.4.7.4	7.7.4.8.1	7.7.4.8.2	7.7.4.8.3	7.7.4.8.4
7.8.1.1.1	7.8.1.1.2	7.8.1.1.3	7.8.1.1.4	7.8.1.2.1	7.8.1.2.2	7.8.1.2.3	7.8.1.2.4
7.8.1.3.1	7.8.1.3.2	7.8.1.3.3	7.8.1.3.4	7.8.1.4.1	7.8.1.4.2	7.8.1.4.3	7.8.1.4.4
7.8.1.5.1	7.8.1.5.2	7.8.1.5.3	7.8.1.5.4	7.8.1.6.1	7.8.1.6.2	7.8.1.6.3	7.8.1.6.4
7.8.1.7.1	7.8.1.7.2	7.8.1.7.3	7.8.1.7.4	7.8.1.8.1	7.8.1.8.2	7.8.1.8.3	7.8.1.8.4
7.8.2.1.1	7.8.2.1.2	7.8.2.1.3	7.8.2.1.4	7.8.2.2.1	7.8.2.2.2	7.8.2.2.3	7.8.2.2.4
7.8.2.3.1	7.8.2.3.2	7.8.2.3.3	7.8.2.3.4	7.8.2.4.1	7.8.2.4.2	7.8.2.4.3	7.8.2.4.4
7.8.2.5.1	7.8.2.5.2	7.8.2.5.3	7.8.2.5.4	7.8.2.6.1	7.8.2.6.2	7.8.2.6.3	7.8.2.6.4
7.8.2.7.1	7.8.2.7.2	7.8.2.7.3	7.8.2.7.4	7.8.2.8.1	7.8.2.8.2	7.8.2.8.3	7.8.2.8.4
7.8.3.1.1	7.8.3.1.2	7.8.3.1.3	7.8.3.1.4	7.8.3.2.1	7.8.3.2.2	7.8.3.2.3	7.8.3.2.4
7.8.3.3.1	7.8.3.3.2	7.8.3.3.3	7.8.3.3.4	7.8.3.4.1	7.8.3.4.2	7.8.3.4.3	7.8.3.4.4
7.8.3.5.1	7.8.3.5.2	7.8.3.5.3	7.8.3.5.4	7.8.3.6.1	7.8.3.6.2	7.8.3.6.3	7.8.3.6.4
7.8.3.7.1	7.8.3.7.2	7.8.3.7.3	7.8.3.7.4	7.8.3.8.1	7.8.3.8.2	7.8.3.8.3	7.8.3.8.4
7.8.4.1.1	7.8.4.1.2	7.8.4.1.3	7.8.4.1.4	7.8.4.2.1	7.8.4.2.2	7.8.4.2.3	7.8.4.2.4
7.8.4.3.1	7.8.4.3.2	7.8.4.3.3	7.8.4.3.4	7.8.4.4.1	7.8.4.4.2	7.8.4.4.3	7.8.4.4.4
7.8.4.5.1	7.8.4.5.2	7.8.4.5.3	7.8.4.5.4	7.8.4.6.1	7.8.4.6.2	7.8.4.6.3	7.8.4.6.4
7.8.4.7.1	7.8.4.7.2	7.8.4.7.3	7.8.4.7.4	7.8.4.8.1	7.8.4.8.2	7.8.4.8.3	7.8.4.8.4
8.1.1.1.1	8.1.1.1.2	8.1.1.1.3	8.1.1.1.4	8.1.1.2.1	8.1.1.2.2	8.1.1.2.3	8.1.1.2.4
8.1.1.3.1	8.1.1.3.2	8.1.1.3.3	8.1.1.3.4	8.1.1.4.1	8.1.1.4.2	8.1.1.4.3	8.1.1.4.4
8.1.1.5.1	8.1.1.5.2	8.1.1.5.3	8.1.1.5.4	8.1.1.6.1	8.1.1.6.2	8.1.1.6.3	8.1.1.6.4
8.1.1.7.1	8.1.1.7.2	8.1.1.7.3	8.1.1.7.4	8.1.1.8.1	8.1.1.8.2	8.1.1.8.3	8.1.1.8.4
8.1.2.1.1	8.1.2.1.2	8.1.2.1.3	8.1.2.1.4	8.1.2.2.1	8.1.2.2.2	8.1.2.2.3	8.1.2.2.4
8.1.2.3.1	8.1.2.3.2	8.1.2.3.3	8.1.2.3.4	8.1.2.4.1	8.1.2.4.2	8.1.2.4.3	8.1.2.4.4

Tabuľka 1 - pokračovanie

8.4.2.5.1	8.4.2.5.2	8.4.2.5.3	8.4.2.5.4	8.4.2.6.1	8.4.2.6.2	8.4.2.6.3	8.4.2.6.4
8.4.2.7.1	8.4.2.7.2	8.4.2.7.3	8.4.2.7.4	8.4.2.8.1	8.4.2.8.2	8.4.2.8.3	8.4.2.8.4
8.4.3.1.1	8.4.3.1.2	8.4.3.1.3	8.4.3.1.4	8.4.3.2.1	8.4.3.2.2	8.4.3.2.3	8.4.3.2.4
8.4.3.3.1	8.4.3.3.2	8.4.3.3.3	8.4.3.3.4	8.4.3.4.1	8.4.3.4.2	8.4.3.4.3	8.4.3.4.4
8.4.3.5.1	8.4.3.5.2	8.4.3.5.3	8.4.3.5.4	8.4.3.6.1	8.4.3.6.2	8.4.3.6.3	8.4.3.6.4
8.4.3.7.1	8.4.3.7.2	8.4.3.7.3	8.4.3.7.4	8.4.3.8.1	8.4.3.8.2	8.4.3.8.3	8.4.3.8.4
8.4.4.1.1	8.4.4.1.2	8.4.4.1.3	8.4.4.1.4	8.4.4.2.1	8.4.4.2.2	8.4.4.2.3	8.4.4.2.4
8.4.4.3.1	8.4.4.3.2	8.4.4.3.3	8.4.4.3.4	8.4.4.4.1	8.4.4.4.2	8.4.4.4.3	8.4.4.4.4
8.4.4.5.1	8.4.4.5.2	8.4.4.5.3	8.4.4.5.4	8.4.4.6.1	8.4.4.6.2	8.4.4.6.3	8.4.4.6.4
8.4.4.7.1	8.4.4.7.2	8.4.4.7.3	8.4.4.7.4	8.4.4.8.1	8.4.4.8.2	8.4.4.8.3	8.4.4.8.4
8.5.1.1.1	8.5.1.1.2	8.5.1.1.3	8.5.1.1.4	8.5.1.2.1	8.5.1.2.2	8.5.1.2.3	8.5.1.2.4
8.5.1.3.1	8.5.1.3.2	8.5.1.3.3	8.5.1.3.4	8.5.1.4.1	8.5.1.4.2	8.5.1.4.3	8.5.1.4.4
8.5.1.5.1	8.5.1.5.2	8.5.1.5.3	8.5.1.5.4	8.5.1.6.1	8.5.1.6.2	8.5.1.6.3	8.5.1.6.4
8.5.1.7.1	8.5.1.7.2	8.5.1.7.3	8.5.1.7.4	8.5.1.8.1	8.5.1.8.2	8.5.1.8.3	8.5.1.8.4
8.5.2.1.1	8.5.2.1.2	8.5.2.1.3	8.5.2.1.4	8.5.2.2.1	8.5.2.2.2	8.5.2.2.3	8.5.2.2.4
8.5.2.3.1	8.5.2.3.2	8.5.2.3.3	8.5.2.3.4	8.5.2.4.1	8.5.2.4.2	8.5.2.4.3	8.5.2.4.4
8.5.2.5.1	8.5.2.5.2	8.5.2.5.3	8.5.2.5.4	8.5.2.6.1	8.5.2.6.2	8.5.2.6.3	8.5.2.6.4
8.5.2.7.1	8.5.2.7.2	8.5.2.7.3	8.5.2.7.4	8.5.2.8.1	8.5.2.8.2	8.5.2.8.3	8.5.2.8.4
8.5.3.1.1	8.5.3.1.2	8.5.3.1.3	8.5.3.1.4	8.5.3.2.1	8.5.3.2.2	8.5.3.2.3	8.5.3.2.4
8.5.3.3.1	8.5.3.3.2	8.5.3.3.3	8.5.3.3.4	8.5.3.4.1	8.5.3.4.2	8.5.3.4.3	8.5.3.4.4
8.5.3.5.1	8.5.3.5.2	8.5.3.5.3	8.5.3.5.4	8.5.3.6.1	8.5.3.6.2	8.5.3.6.3	8.5.3.6.4
8.5.3.7.1	8.5.3.7.2	8.5.3.7.3	8.5.3.7.4	8.5.3.8.1	8.5.3.8.2	8.5.3.8.3	8.5.3.8.4
8.5.4.1.1	8.5.4.1.2	8.5.4.1.3	8.5.4.1.4	8.5.4.2.1	8.5.4.2.2	8.5.4.2.3	8.5.4.2.4
8.5.4.3.1	8.5.4.3.2	8.5.4.3.3	8.5.4.3.4	8.5.4.4.1	8.5.4.4.2	8.5.4.4.3	8.5.4.4.4
8.5.4.5.1	8.5.4.5.2	8.5.4.5.3	8.5.4.5.4	8.5.4.6.1	8.5.4.6.2	8.5.4.6.3	8.5.4.6.4
8.5.4.7.1	8.5.4.7.2	8.5.4.7.3	8.5.4.7.4	8.5.4.8.1	8.5.4.8.2	8.5.4.8.3	8.5.4.8.4
8.6.1.1.1	8.6.1.1.2	8.6.1.1.3	8.6.1.1.4	8.6.1.2.1	8.6.1.2.2	8.6.1.2.3	8.6.1.2.4
8.6.1.3.1	8.6.1.3.2	8.6.1.3.3	8.6.1.3.4	8.6.1.4.1	8.6.1.4.2	8.6.1.4.3	8.6.1.4.4
8.6.1.5.1	8.6.1.5.2	8.6.1.5.3	8.6.1.5.4	8.6.1.6.1	8.6.1.6.2	8.6.1.6.3	8.6.1.6.4
8.6.1.7.1	8.6.1.7.2	8.6.1.7.3	8.6.1.7.4	8.6.1.8.1	8.6.1.8.2	8.6.1.8.3	8.6.1.8.4
8.6.2.1.1	8.6.2.1.2	8.6.2.1.3	8.6.2.1.4	8.6.2.2.1	8.6.2.2.2	8.6.2.2.3	8.6.2.2.4
8.6.2.3.1	8.6.2.3.2	8.6.2.3.3	8.6.2.3.4	8.6.2.4.1	8.6.2.4.2	8.6.2.4.3	8.6.2.4.4
8.6.2.5.1	8.6.2.5.2	8.6.2.5.3	8.6.2.5.4	8.6.2.6.1	8.6.2.6.2	8.6.2.6.3	8.6.2.6.4
8.6.2.7.1	8.6.2.7.2	8.6.2.7.3	8.6.2.7.4	8.6.2.8.1	8.6.2.8.2	8.6.2.8.3	8.6.2.8.4
8.6.3.1.1	8.6.3.1.2	8.6.3.1.3	8.6.3.1.4	8.6.3.2.1	8.6.3.2.2	8.6.3.2.3	8.6.3.2.4
8.6.3.3.1	8.6.3.3.2	8.6.3.3.3	8.6.3.3.4	8.6.3.4.1	8.6.3.4.2	8.6.3.4.3	8.6.3.4.4
8.6.3.5.1	8.6.3.5.2	8.6.3.5.3	8.6.3.5.4	8.6.3.6.1	8.6.3.6.2	8.6.3.6.3	8.6.3.6.4
8.6.3.7.1	8.6.3.7.2	8.6.3.7.3	8.6.3.7.4	8.6.3.8.1	8.6.3.8.2	8.6.3.8.3	8.6.3.8.4
8.6.4.1.1	8.6.4.1.2	8.6.4.1.3	8.6.4.1.4	8.6.4.2.1	8.6.4.2.2	8.6.4.2.3	8.6.4.2.4
8.6.4.3.1	8.6.4.3.2	8.6.4.3.3	8.6.4.3.4	8.6.4.4.1	8.6.4.4.2	8.6.4.4.3	8.6.4.4.4
8.6.4.5.1	8.6.4.5.2	8.6.4.5.3	8.6.4.5.4	8.6.4.6.1	8.6.4.6.2	8.6.4.6.3	8.6.4.6.4
8.6.4.7.1	8.6.4.7.2	8.6.4.7.3	8.6.4.7.4	8.6.4.8.1	8.6.4.8.2	8.6.4.8.3	8.6.4.8.4
8.7.1.1.1	8.7.1.1.2	8.7.1.1.3	8.7.1.1.4	8.7.1.2.1	8.7.1.2.2	8.7.1.2.3	8.7.1.2.4
8.7.1.3.1	8.7.1.3.2	8.7.1.3.3	8.7.1.3.4	8.7.1.4.1	8.7.1.4.2	8.7.1.4.3	8.7.1.4.4
8.7.1.5.1	8.7.1.5.2	8.7.1.5.3	8.7.1.5.4	8.7.1.6.1	8.7.1.6.2	8.7.1.6.3	8.7.1.6.4
8.7.1.7.1	8.7.1.7.2	8.7.1.7.3	8.7.1.7.4	8.7.1.8.1	8.7.1.8.2	8.7.1.8.3	8.7.1.8.4
8.7.2.1.1	8.7.2.1.2	8.7.2.1.3	8.7.2.1.4	8.7.2.2.1	8.7.2.2.2	8.7.2.2.3	8.7.2.2.4
8.7.2.3.1	8.7.2.3.2	8.7.2.3.3	8.7.2.3.4	8.7.2.4.1	8.7.2.4.2	8.7.2.4.3	8.7.2.4.4

Tabuľka 1 - pokračovanie

8.7.2.5.1	8.7.2.5.2	8.7.2.5.3	8.7.2.5.4	8.7.2.6.1	8.7.2.6.2	8.7.2.6.3	8.7.2.6.4
8.7.2.7.1	8.7.2.7.2	8.7.2.7.3	8.7.2.7.4	8.7.2.8.1	8.7.2.8.2	8.7.2.8.3	8.7.2.8.4
8.7.3.1.1	8.7.3.1.2	8.7.3.1.3	8.7.3.1.4	8.7.3.2.1	8.7.3.2.2	8.7.3.2.3	8.7.3.2.4
8.7.3.3.1	8.7.3.3.2	8.7.3.3.3	8.7.3.3.4	8.7.3.4.1	8.7.3.4.2	8.7.3.4.3	8.7.3.4.4
8.7.3.5.1	8.7.3.5.2	8.7.3.5.3	8.7.3.5.4	8.7.3.6.1	8.7.3.6.2	8.7.3.6.3	8.7.3.6.4
8.7.3.7.1	8.7.3.7.2	8.7.3.7.3	8.7.3.7.4	8.7.3.8.1	8.7.3.8.2	8.7.3.8.3	8.7.3.8.4
8.7.4.1.1	8.7.4.1.2	8.7.4.1.3	8.7.4.1.4	8.7.4.2.1	8.7.4.2.2	8.7.4.2.3	8.7.4.2.4
8.7.4.3.1	8.7.4.3.2	8.7.4.3.3	8.7.4.3.4	8.7.4.4.1	8.7.4.4.2	8.7.4.4.3	8.7.4.4.4
8.7.4.5.1	8.7.4.5.2	8.7.4.5.3	8.7.4.5.4	8.7.4.6.1	8.7.4.6.2	8.7.4.6.3	8.7.4.6.4
8.7.4.7.1	8.7.4.7.2	8.7.4.7.3	8.7.4.7.4	8.7.4.8.1	8.7.4.8.2	8.7.4.8.3	8.7.4.8.4
8.8.1.1.1	8.8.1.1.2	8.8.1.1.3	8.8.1.1.4	8.8.1.2.1	8.8.1.2.2	8.8.1.2.3	8.8.1.2.4
8.8.1.3.1	8.8.1.3.2	8.8.1.3.3	8.8.1.3.4	8.8.1.4.1	8.8.1.4.2	8.8.1.4.3	8.8.1.4.4
8.8.1.5.1	8.8.1.5.2	8.8.1.5.3	8.8.1.5.4	8.8.1.6.1	8.8.1.6.2	8.8.1.6.3	8.8.1.6.4
8.8.1.7.1	8.8.1.7.2	8.8.1.7.3	8.8.1.7.4	8.8.1.8.1	8.8.1.8.2	8.8.1.8.3	8.8.1.8.4
8.8.2.1.1	8.8.2.1.2	8.8.2.1.3	8.8.2.1.4	8.8.2.2.1	8.8.2.2.2	8.8.2.2.3	8.8.2.2.4
8.8.2.3.1	8.8.2.3.2	8.8.2.3.3	8.8.2.3.4	8.8.2.4.1	8.8.2.4.2	8.8.2.4.3	8.8.2.4.4
8.8.2.5.1	8.8.2.5.2	8.8.2.5.3	8.8.2.5.4	8.8.2.6.1	8.8.2.6.2	8.8.2.6.3	8.8.2.6.4
8.8.2.7.1	8.8.2.7.2	8.8.2.7.3	8.8.2.7.4	8.8.2.8.1	8.8.2.8.2	8.8.2.8.3	8.8.2.8.4
8.8.3.1.1	8.8.3.1.2	8.8.3.1.3	8.8.3.1.4	8.8.3.2.1	8.8.3.2.2	8.8.3.2.3	8.8.3.2.4
8.8.3.3.1	8.8.3.3.2	8.8.3.3.3	8.8.3.3.4	8.8.3.4.1	8.8.3.4.2	8.8.3.4.3	8.8.3.4.4
8.8.3.5.1	8.8.3.5.2	8.8.3.5.3	8.8.3.5.4	8.8.3.6.1	8.8.3.6.2	8.8.3.6.3	8.8.3.6.4
8.8.3.7.1	8.8.3.7.2	8.8.3.7.3	8.8.3.7.4	8.8.3.8.1	8.8.3.8.2	8.8.3.8.3	8.8.3.8.4
8.8.4.1.1	8.8.4.1.2	8.8.4.1.3	8.8.4.1.4	8.8.4.2.1	8.8.4.2.2	8.8.4.2.3	8.8.4.2.4
8.8.4.3.1	8.8.4.3.2	8.8.4.3.3	8.8.4.3.4	8.8.4.4.1	8.8.4.4.2	8.8.4.4.3	8.8.4.4.4
8.8.4.5.1	8.8.4.5.2	8.8.4.5.3	8.8.4.5.4	8.8.4.6.1	8.8.4.6.2	8.8.4.6.3	8.8.4.6.4
8.8.4.7.1	8.8.4.7.2	8.8.4.7.3	8.8.4.7.4	8.8.4.8.1	8.8.4.8.2	8.8.4.8.3	8.8.4.8.4

Najlepším uskutočnením podľa predloženého vynálezu sú zlúčeniny uvedené v príkladoch 48.6, 48.9, 48.15 a 48.20.

Výhodné inzulínové senzibilizátory sú zlúčeniny uvedené v nasledujúcich publikáciách a patentoch:

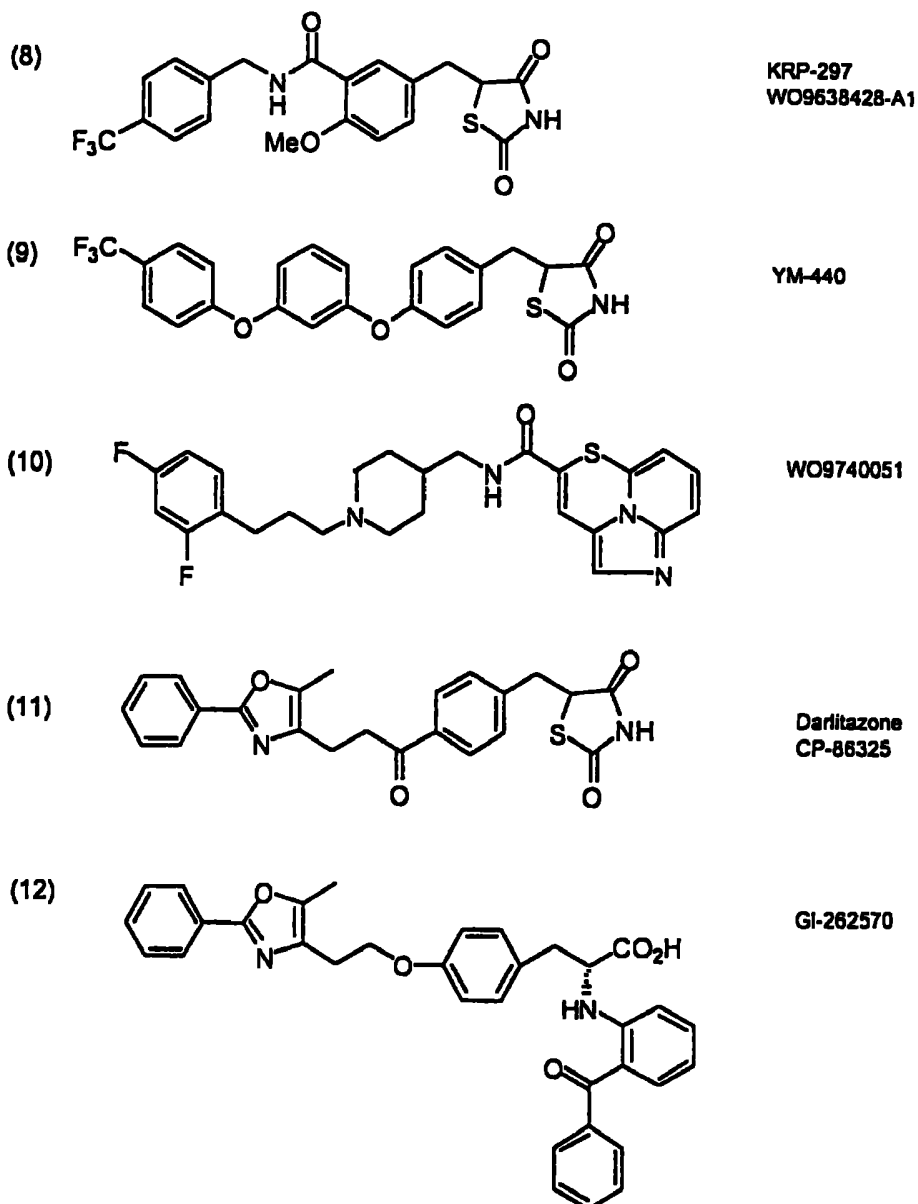
- (1) Tamura a kol., WO9737688
- (2) Nagao a kol., Eur. Pat. Prihl. EP-787727
- (3) Kallam a kol., Kan. Pat. Prihl. CA2173660 AA
- (4) Inman a kol., WO96394C1 A1
- (5) Yanagisawa a kol., WO9638427
- (6) Fujita a kol., EP-745600 A1
- (7) Ohara a kol., WO96262C7 A1
- (8) Ohara a kol., WO9611 196 A1
- (9) Malamas a kol., US 5532256 A
- (10) Yanagisawa a kol., EP-708098 A1

- (11) Regnier a kol., US5478853 A
- (12) US5468762 A
- (13) Ohara a kol., WO952637 A1
- (14) Antonucci a kol., US5457109 A
- (15) Yoshioka a kol., JP07002852 A2
- (16) Shibata a kol., WO9401433 A1
- (17) Fujita a kol., EP-543662 A2
- (18) De Nanteuil a kol., EP-559571 AI
- (19) Zask a kol., US5236941 A
- (20) Ohnota a kol., WO9214719
- (21) Miyaoka a kol., EP-489663 A1
- (22) Arita a kol., EP-506273 A2
- (23) Hulin a kol., J. Med. Chem. 35, 1853 (1992)
- (24) Zask a kol., J. Med. Chem. 33: 1418-1423 (1990)
- (25) Clark US4791125A
- (26) Iijima a kol., EP-283035 A1
- (27) Kees a kol., US4728739 A
- (28) Meguro a kol., EP-177353 A2
- (29) Hasler a kol., EP-129747 A2
- (30) Kawamatsu a kol., EP-91761 A2
- (31) Tontonez a kol. Gene & Develop 8: 1224-1234 (1994)
- (32) Tontonez a kol., Cell 79: 1147-1156
- (33) Lehmann a kol., J. Biol. Chem. 270, 1-4 (1994)
- (34) Amri a kol., J. Lipid Res. 32: 1449-1456 (1991)
- (35) Grimaldi a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10930 (1992)
- (36) EP0745600

Publikácie sú uvedené ako odkazy. Aj keď obsahujú veľa inzulínových senzibilizátorov, predložený vynález nimi nie je obmedzený a môže sa použiť akákoľvek zlúčenina senzibilizujúca inzulín. Inzulínové senzibilizátory podľa vynálezu sú zlúčeniny, ktoré zlepšujú citlivosť na inzulín, napríklad pri uskutočnení štandardných testov, ako sú tie, ktoré sú opísané v príkladoch H až M.

Výhodnejšie sú nasledujúce senzibilizátory na inzulín:

(1)		Troglitazone
(2)		Pioglitazone
(3)		Rosiglitazone
(4)		LY-282249 TA-174 Diabetologia. 36, Suppl., 1, A182, 1993 Diabetes. 42, Suppl., 1, 79A, 1993
(5)		JTT-501
(6)		Englitazone J. Med. Chem., 34, 319 (1991)
(7)		MCC-555 Diabetes, 45, Suppl. 2, 141A, 1998



Zvlášť výhodné agonisty PPAR γ sú Troglitazon, Pioglitazon, ciglitazon, WAY-120,744, englitazon, AD 5075, SB 219 994, SB219993, BRL49653, GI-262570, darglitazon a ich analógy.

Výhodné ligandy RXR sú opísané v Heyman a kol., WO 9710819 A1. Zvlášť výhodné ligandy RXR sú LG100268, LGD 1069, ALRT 1057 a ich analógy.

Ďalšie triedy inzulínových senzibilizátorov podľa vynálezu zahŕňajú netiazolidindionoidné látky, ako sú SB 236636 a SB 219994, a ide o 3-aryl-2-alkoxypropánové kyseliny, inhibí-

tory PKC, antagonisty angiotenzínu II a inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín.

Ako je možné odvodiť podľa mechanizmu ich pôsobenia, sú senzibilizátory na inzulín primárne účinné pri hyperinzulinemických, skorých štádiách diabetu typu 2. Účinnosť sa značne znižuje pri pokročilom diabete, ktorý je spojený so závažným poškodením funkcie buniek β a teda znížením hladiny inzulínu. Tento profil liečiva sa pozoroval na zvieracích modeloch ochorení a tiež pri klinických testoch. Napríklad hyperglykémia u mladých, hyperinzulinemických ZDF krýs, sa úplne zvráti pomocou liečby troglitazónom. Sreenan a kol., Am. J. Physiol. 271: E742-747. ZDF krysy v pokročilejšej, hypoinzulinemickej fáze ochorenia majú však zlú odozvu na liečbu senzibilizátorom na inzulín. Brown a kol. Diabetes 48: 1415-1424 (1999). Okrem toho, hypoinzulinemické myši, ktoré majú diabetes vyvolaný streptozotocínom, nereagujú na liečbu troglitazónom. Fujiwara a kol., Diabetes 37: 1543-1558 (1988). Klinické testy s troglitazónom priniesli podobne rôzne výsledky u diabetikov typu 2, pričom miera žiadnej odozvy bola 35 až 62%, Valiquett T. a kol., Diabetes 44 (dod. 1): 406A (1995). Pri týchto testoch sa zistilo, že najlepším ukazovateľom účinnosti boli hladiny inzulínového peptidu C v hladnom stave; čím vyššia je hladina peptidu C, tým vyšší je účinok na zníženie hladiny glukózy u pacienta, Maggs DG a kol., Ann. Intern. Med 128:176-185 (1998). Pacienti s dostatočnou inzulínovou pankreatitickou sekrečnou funkciou majú teda dobrú odozvu na liečbu, zatiaľ čo pacienti so zníženou funkciou pankreasu (ktorá je charakteristická pre pokročilejší diabetes) majú zlú alebo žiadnu odozvu na liečbu.

Liečba senzibilizátormi na inzulín všeobecne skracuje obnovovanie euglykémie alebo normalizuje hladinu HbA1c u pacientov. Pri klinických testoch s Pioglitazónom, bolo napríklad zníženie priemernej hladiny glukózy v krvi a zníženie HbA1c asi 50 mg/dl a 0,6% v tomto poradí. Mathisen a kol.

Diabetes 48 (dod. 1): 441A (1998). U skupiny liečených pacientov by bolo potrebné priemerné zníženie o viac, ako 140 mg/dl a viac, ako 3%, aby sa tieto parametre obnovili na normálne hodnoty. Vysoká miera žiadneho a celkovo nízkeho zníženia hladiny glukózy v krvi sa tiež pozorovala pri klinických testoch s Rosiglitazónom. Patel a kol., Diabetes, Obesity, and Metabolism 1: 165-172 (1999). Ukazuje sa tu teda značná možnosť získania výhodného účinku pomocou činidiel, ako sú inhibítory FBPázy a senzibilizátorov na inzulín za klinických podmienok.

Inhibítory FBPázy sú tiež účinné ako pri skorých, tak pokročilých štádiách diabetu typu 2. Pri štúdiách na zvieratách značne znižovali hladinu glukózy v krvi u hyperinzulinemických db/db myši (model skorého diabetu typu 2, príklady S a T) a tiež na modeli pokročilého diabetu typu 2: inzulínopenické krysy s diabetom vyvolaným streptozotocínom. U ZDF krýs boli inhibítory FBPázy účinné ako pri skorom diabete (vek 8 až 9 týždňov; príklady N až R) a tiež u pokročilého diabetu (vek 16 týždňov). Na základe farmakologického profilu opísaného skôr bude kombinácia inhibítorov FBPázy a senzibilizátorov na inzulín účinná u širokého spektra pacientov. U diabetikov v skorom štádiu sú senzibilizátor na inzulín a inhibítor FBPázy obidva plne účinné, zatiaľ čo u diabetikov v pokročilom štádiu môže byť odozva na senzibilizátor na inzulín čiastočná, zatiaľ čo účinnosť inhibítora FBPázy zostane rovnaká. Výhoda kombinácie pri pokročilom štádiu diabetu bude v značnom znížení počtu pacientov, ktorí na liečbu nereagujú (príklad R). Zatiaľ čo začiatočná reakcia na kombináciu môže byť spôsobená najmä liečbou inhibítorom FBPázy, zníženie glukózy v krvi môže zlepšiť funkciu slinivky brušnej (príklad P) a umožniť, aby sa senzibilizátor na inzulín stal účinnejším v priebehu času a dlhodobo poskytol lepšiu glykemickú kontrolu. V niektorých prípadoch je najlepšie použiť senzibilizátor na inzulín v kombinácii s činidlami, ktoré zlepšujú pôsobenie senzibilizátora na inzulín, ako je inzulín, analógy inzulínu, ligandy RXR

alebo metabolity inzulínu (napríklad sulfonylmočoviny). Pri takto zlepšenom pôsobení senzibilizátora na inzulín povedie kombinovaná liečba s inhibítorom FBPázy k účinnejšej glykemickej kontrole. Ďalej, dlhodobá liečba zníži potrebu použitia činidiel, ktoré zvyšujú hladinu inzulínu.

Inhibítory FBPázy znižujú hladinu glukózy v krvi ako u zvierat v hladnom stave (príklad T), tak v nasýtenom stave (príklad N až S). Takto poskytujú široké možnosti liečby v kombinácii so senzibilizátormi na inzulín. Kombinácia môže byť napríklad podávaná v čase jedla a poskytuje zlepšenú kontrolu glykémie u každého samostatného činidla prostredníctvom zlepšenia hospodárenia s glukózou a zníženie príspevku glukoneogenézy k hyperglykémii v priebehu postprandiálnej periódy. Podávanie v čase jedla má ďalšiu výhodu v tom, že sa znižuje potenciálne nebezpečie hypoglykémie, ktorá môže vzniknúť ako dôsledok liečby inhibítorom FBPázy. Ďalším možným režimom dávkovania môže byť podávanie senzibilizátora na inzulín v priebehu dňa a podávanie inhibítora FBPázy oddelene pred spaním. Senzibilizátor na inzulín môže teda poskytnúť glykemickú kontrolu zlepšením hospodárenia s glukózou po dennom jedle, zatiaľ čo inhibítor FBPázy bude kontrolovať nadbytočnú produkciu glukózy pečňou, o ktorej je známe, že sa vyskytuje vo vyššej miere v priebehu noci bez jedla. Existuje precedens pre použitie látky potláčajúcej produkciu glukózy v pečeni v priebehu nočného hladovania; pri tejto aplikácii sa často používa inzulín, Riddle, The Lancet 192-195 (1985).

Ďalšou výhodou kombinovanej liečby je to, že umožňuje zníženie dávkovania obidvoch činidiel, a tým zníženie potenciálnych vedľajších účinkov. Najčastejším vedľajším účinkom troglitazónu je napríklad hepatotoxicita, ktorá sa prejavuje zvýšením množstva pečňových enzýmov (1% pacientov). Následkom tohto vedľajšieho účinku je odporúčané sledovať funkciu pečene každý mesiac v priebehu prvých šiestich mesiacov liečby. Okrem toho, spojitost medzi troglitazónom a zvýšenou hmotnosťou srdca u živočí-

chov vedie k odporúčaniu, aby sa toto liečivo používalo opatrne u pacientov s ochorením hromadenie krvi v srdci. O liečbe Rosiglitazonom, aj keď o nej nie je známe, že spôsobuje zvýšenie hladiny enzýmov v pečeni, je známe, že významne znižuje hematokrit. Všetky senzibilizátory na inzulín spôsobujú nárast hmotnosti. Ako je uvedené skôr, v niektorých prípadoch sa účinnosť senzibilizátora na inzulín môže dosiahnuť len s dodatočným podávaním inzulínu alebo sulfonylmočoviny. Inzulín má nežiaduci vedľajší účinok v tom, že podporuje nárast hmotnosti, vyvoláva rezistenciu na inzulín a predisponuje k hypoglykémii. Sulfonylmočoviny tiež podporujú zvyšovanie hmotnosti, zvyšujú nebezpečie hypoglykémie a prostredníctvom nadmernej stimulácie slinivky brušnej môžu podporovať degeneráciu buniek β . Na určitých zvieracích modeloch je o inhibítoroch FBPázy známe, že zvyšujú množstvo laktátu a triglyceridov v krvi a môžu teda predisponovať k systémovej acidóze a cievny komplikáciám súvisiacim s hypertriglyceridémiou. Kombinovaná liečba senzibilizátorom na inzulín môže potlačiť potenciálne zvýšenie hladiny laktátu a triglyceridu súvisiacu s liečbou inhibítorom FBPázy (príklady O a Q). U človeka sa môžu prejavovať ďalšie vedľajšie účinky inhibítorov FBPázy. Liečbou pacientov kombináciou senzibilizátora na inzulín a inhibítora FBPázy je možné pomocou zníženého dávkovania významne znížiť nebezpečie (potenciálne) vedľajších účinkov súvisiacich s liečbou jednotlivými látkami.

Aj keď je kombinácia senzibilizátora na inzulín a inhibítora FBPázy primárne určená na liečbu diabetu typu 2 a súvisiacich renálnych, neuronálnych, retinových, mikro- a makro-vaskulárnych a metabolických komplikácií, je tiež možná liečba ďalších ochorení, ktoré reagujú na zlepšenú glykemickú kontrolu a zlepšenú citlivosť na inzulín. Pacienti so zhoršenou toleranciou ku glukóze (IGT) sú za normálnych okolností minimálne hyperglykemickí, ale môžu sa stať heperglykemickými po prijatí veľkého množstva glukózy v potrave. IGT je prediktorom budúceho diabetu

a pacienti s týmto ochorením sú v posledných rokoch cieľovou skupinou pre testy prevencie diabetu. Kombinovaná liečba týchto pacientov, zvlášť v čase jedla, obnovuje normálnu odozvu na glukózu a znižuje nebezpečie vývoja diabetu. Ďalšou skupinou pacientov, ktorí sú veľmi ohrození vývojom diabetu typu 2, sú ženy, ktoré trpia polycystickým syndrómom vaječníkov (POCS). Kombinovaná liečba je u týchto pacientov výhodná tiež preto, že sú typicky hyperinzulinemickí, odolní proti inzulínu a môžu trpieť IGT. Kombinovaná liečba je tiež vhodná na liečbu renálnej dysfunkcie a vysokého tlaku, najmä u obéznych, hyperinzulinemických pacientov odolných proti inzulínu s IGT. Ďalšie použitie kombinovanej liečby zahŕňa tehotenský diabetes, zle kontrolovateľný diabetes typu 1, obezitu a dyslipidémiu.

Prostriedky

Pre potreby podľa predloženého vynálezu sa môžu zlúčeniny podávať rôznymi spôsobmi, vrátane orálneho, parenterálneho podávania, pomocou inhalačného spreja, miestne alebo rektálne v prostriedkoch obsahujúcich farmaceuticky prijateľné nosiče, prísady a vehikulá. Termín parenterálny zahŕňa podľa vynálezu subkutánne, vnútrožilové, medzisvalové a intraarteriálne injekcie pomocou rôznych infúzných techník.

Intraarteriálne a vnútrožilové injekcie zahŕňajú podľa vynálezu podávanie pomocou katétrov. Všeobecne je výhodné orálne podávanie.

Farmaceutické kompozície obsahujúce aktívnu zložku môžu byť v akejkolvek forme vhodnej pre zamýšľaný spôsob podávania. Keď sa napríklad použije na orálne podávanie, ide výhodne o tablety, pastilky, zdravotné bombóny, vodné alebo olejové suspenzie, dispergovateľné prášky alebo granuly, emulzie, tvrdé alebo mäkké tobolky, sirupy alebo elixíry. Kompozície určené na orálne podávanie sa môžu pripraviť podľa postupov, ktoré sú odborníkom v tejto oblasti známe pre prípravu farmaceutických kompozícií a tieto kompozície môžu obsahovať jedno alebo viac činidiel,

vrátane sladidiel, príchutí, farbív a konzervačných látok, aby sa získal chutný prostriedok. Prijateľné sú tablety obsahujúce aktívnu zložku v zmesi s netoxickou farmaceuticky prijateľnou prísadou, ktorá je vhodná na prípravu tabliet. Týmito prísadami môžu byť napríklad inertné riedidlá, ako je uhličitan sodný alebo vápenatý, laktóza, fosforečnan vápenatý alebo sodný; granulčné činidlá a činidlá uľahčujúce rozpad, ako je kukuričný škrob alebo kyselina alginová; spojivá, ako je škrob, želatína alebo arabská guma; a lubrikačné činidlá, ako je stearát horečnatý, kyselina stearová alebo mastenec. Tablety môžu byť nepotiahnuté alebo môžu byť potiahnuté známymi technikami, vrátane mikroopuzdrovania na oneskorenie rozpadu a adsorpcie v gastrointestinálnom trakte, čím sa dosiahne predĺžené pôsobenie po dlhší čas. Medzi oneskorujúce látky patria napríklad glycerylmonostearát alebo glyceryldistearát, ktorý sa môže použiť samotný alebo s voskom.

Prostriedky na orálne podávanie môžu byť tiež vo forme tvrdých želatínových toboliek, v ktorých je aktívna zložka zmiešaná s inertným pevným riedidlom, napríklad fosforečnanom vápenatým alebo kaolínom alebo vo forme mäkkých želatínových toboliek, v ktorých je aktívna látka zmiešaná s vodou alebo olejovým médiom, ako je arašidový olej, kvapalný parafín alebo olivový olej.

Vodné suspenzie podľa predloženého vynálezu obsahujú aktívne látky v zmesi s prísadami vhodnými na prípravu vodných suspenzií. Medzi tieto prísady patria suspendujúce činidlá, ako je karboxymetylcelulóza, metylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, alginát sodný, polyvinylpyrolidón, tragakant, arabská guma a dispergačné činidlá alebo zvlhčujúce činidlá, ako je prírodný fosfatid (napríklad lecitín), produkt kondenzácie alkylénoxidu s mastnou kyselinou (napríklad polyoxyetylénstearát), produkt kondenzácie etylénoxidu s alifatickým alkoholom s dlhým reťazcom (napríklad heptadekaetylénoxyacetanol), produkt kondenzácie etylénoxidu s čiastočným esterom odvodeným od mastnej kyseliny

a hexitolanhydridu (napríklad polyoxyetylén-sorbitanmonooleát). Vodná suspenzia môže obsahovať tiež jednu alebo viac konzervačných látok, ako je etyl alebo *n*-propyl-*p*-hydroxybenzoát, jedno alebo viac farbív, jednu alebo viac príchutí a jedno alebo viac sladidiel, ako je sacharóza alebo sacharín.

Olejové suspenzie sa môžu pripraviť suspendovaním aktívnej látky v rastlinnom oleji, ako je arašidový olej, olivový olej, sezamový olej alebo kokosový olej alebo v minerálnom oleji, ako je kvapalný parafín. Orálne suspenzie môžu obsahovať zahusťovadlá, ako je včelí vosk, tvrdý parafín alebo cetylalkohol. Sladidlá sú látky uvedené skôr a príchute sa môžu pridať, aby sa získal chutný prípravok. Tieto kompozície sa môžu konzervovať pridaním antioxidantu, ako je kyselina askorbová.

Dispergovateľné prášky a granuly podľa predloženého vynálezu vhodné na prípravu vodných suspenzií pridaním vody sa získajú zmiešaním aktívnej látky s dispergačným alebo zvlhčujúcim činidlom, suspendujúcim činidlom a jednou alebo viacerými konzervačnými látkami. Vhodnými dispergačnými alebo zvlhčujúcimi činidlami a suspendujúcimi činidlami sú látky uvedené skôr. Ďalšími prísadami, ktoré môžu byť prítomné, sú napríklad sladidlá, príchute a farbivá.

Farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu môžu byť tiež vo forme emulzií oleja vo vode. Olejovou fázou môže byť rastlinný olej, ako je olivový olej alebo arašidový olej, minerálny olej, ako je kvapalný parafín, alebo zmesi týchto látok. Medzi vhodné emulgačné činidlá patria prírodné gummy, ako je arabská guma a tragakant, prírodné fosfatidy, ako je sójový lecitín, estery alebo čiastočné estery odvodené od mastných kyselín a anhydridov hexitolu, ako je sorbitan monooleát a produkty kondenzácie týchto čiastočných esterov s etylénoxidom, ako je polyoxyetylén-sorbitanmonooleát. Emulzie môžu tiež obsahovať sladidlá a príchute.

Sirupy a elixíry sa môžu pripraviť so sladidlami, ako je

glycerol, sorbitol alebo sacharóza. Tieto prípravky môžu obsahovať tiež utišujúce látky, konzervačné látky, príchute a farbivá.

Farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu môžu byť vo forme sterilných injektovateľných prípravkov, ako sú sterilné injektovateľné vodné alebo olejové suspenzie. Tieto suspenzie sa môžu pripraviť pomocou známych spôsobov, s použitím vhodných dispergačných alebo zvlhčujúcich činidiel a suspendujúcich činidiel, ktoré sú uvedené skôr. Sterilné injektovateľné prípravky môžu byť tiež sterilné injektovateľné roztoky alebo suspenzie v netoxických, parenterálne prijateľných riedidlách alebo rozpúšťadlách, ako sú roztoky v 1,3-butándiole alebo sa môžu pripraviť vo forme lyofilizovaných práškov. Medzi prijateľné vehikulá a rozpúšťadlá, ktoré sa môžu použiť, patrí voda, Ringerov roztok a izotonický roztok chloridu sodného. Okrem toho sa ako rozpúšťadlá alebo suspendujúce médiá môžu tiež použiť sterilné fixované oleje. Na tento cieľ sa môže použiť akýkoľvek zmesový olej, vrátane syntetických mono- a diglyceridov. Okrem toho sa môžu v injektovateľných prípravkoch použiť mastné kyseliny, ako je kyselina olejová.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu podávať ako denná dávka alebo vo vhodných častiach dennej dávky. Podávanie inhibítora FBPázy sa môže uskutočňovať pri alebo okolo času, keď sa podáva senzibilizátor na inzulín ako aktívna látka alebo v inom čase. Súčasné podávanie aktívnych zložiek sa môže dosiahnuť buď podávaním aktívnych zložiek v rovnakých alebo v rôznych prostriedkoch. Medzi prostriedky patria prostriedky na časované uvoľnenie určené na súčasné uvoľnenie oboch aktívnych zložiek súčasne alebo na postupné uvoľnenie aktívnych zložiek tak, že uvoľnenie, absorpcia a systémová expozícia prebieha u jednej zložky skôr, ako u druhej.

Množstvo aktívnej zložky, ktoré sa môže kombinovať s nosičom, pričom vzniká jednotková dávková forma sa môže meniť v závislosti od liečeného pacienta a konkrétneho spôsobu podáva-

nia. Napríklad prostriedky s predĺženým uvoľňovaním určené na orálne podávanie človeku môžu obsahovať asi 20 až 2000 μmol (asi 10 až 1000 mg) aktívnej látky spolu s vhodným množstvom nosiča, ktoré sa môže pohybovať v rozsahu 5 až 95% celkovej hmotnosti prostriedku.

Ako je uvedené skôr, prostriedky podľa predloženého vynálezu vhodné na orálne podávanie môžu byť prítomné ako oddelené jednotky, ako sú tobolky, obľátky alebo tablety, keď každá obsahuje dopredu určené množstvo aktívnej látky; ako prášky alebo granuly; ako roztok alebo suspenzia vo vodnej alebo nevodnej kvapaline; alebo ako emulzia oleja vo vode alebo emulzia vody v oleji. Aktívna látka sa môže tiež podávať formou bolusu, sirupu alebo pasty.

Tableta sa môže pripraviť stlačením alebo tvárnením, prípadne s jednou alebo viacerými prídavnými látkami. Stlačené tablety sa môžu pripraviť stlačením aktívnej zložky vo vhodnom zariadení vo voľne tečúcej forme, ako je prášok alebo granuly, prípadne v zmesi so spojivom (napríklad povidónom, želatínou, hydroxypropylmetylcelulózou), lubrikantom, inertným riedidlom, konzervačnou látkou, rozvoľňovadlom (napríklad sodnou soľou glykolátu sodného, zosieteným povidónom, zosietencu sodnou soľou karboxymetylcelulózy), povrchovo aktívnou látkou alebo dispergačným činidlom. Tvarované tablety sa môžu pripraviť pomocou tvarovania zmesi práškovej zlúčeniny navlhčenej inertným kvapalným riedidlom vo vhodnom zariadení. Tablety môžu byť prípadne potiahnuté alebo so zárezom a môžu sa formulovať tak, že poskytnú pomalé alebo kontrolované uvoľnenie aktívnej zložky s použitím napríklad hydroxypropylmetylcelulózy v rôznych pomeroch, pričom sa získa požadovaný profil uvoľňovania. Tablety sa môžu prípadne pripraviť s enterickým povlakom, pričom sa dosiahne uvoľnenie v častiach čreva alebo v žalúdku.

Prostriedky vhodné na miestne podávanie v ústach zahŕňajú liečebné bombóny obsahujúce aktívnu látku v príchutovej báze,

obvykle sacharóze alebo arabskej gume alebo tragakante; pastilky obsahujúce aktívnu látku v inertnej báze, ako je želatína a glycerín alebo sacharóza a arabská guma; a ústne vody obsahujúce aktívnu látku vo vhodnom kvapalnom nosiči.

Prostriedky na rektálne podávanie môžu byť prítomné ako čapíky obsahujúce vhodnú bázu zahŕňajúcu kakacvé maslo alebo salicylát.

Prostriedky vhodné na vaginálne podávanie môžu byť prítomné vo forme pesarov, tampónov, krémov, gélov, pást, peny alebo sprejových prostriedkov obsahujúcich okrem aktívnej látky zložku ako je nosič, ktorý je v oblasti takých prostriedkov známy.

Prostriedky vhodné na parenterálne podávanie zahŕňajú vodné a nevodné izotonické sterilné injekčné roztoky, ktoré môžu obsahovať antioxidanty, pufrý, bakteriostatiká a soluty, ktoré robia prostriedok izotonickým s krvou uvažovaného príjemcu; a vodné a nevodné sterilné suspenzie, ktoré môžu obsahovať suspendujúce činidlá a zahusťovadlá. Prostriedky môžu byť prítomné vo forme jednotlivých dávok alebo viacerých dávok uzatvorených v nádobách, napríklad ampuliach a viálkach a môžu sa skladovať v lyofilizovanom stave, keď sa pridá sterilný kvapalný nosič, napríklad voda pre injekčné účely, tesne pred použitím. Injekčné roztoky a suspenzie sa môžu pripraviť zo sterilných práškov, granúl a tabliet takého druhu, ako je uvedené skôr.

Výhodné jednotkové dávkovacie prostriedky sú také prostriedky, ktoré obsahujú dennú dávku alebo jednotku menšiu, ako dennú dávku, alebo vhodnú frakciu zlúčeniny inhibujúcej fruktóza-1,6-bisfosfatázu a senzibilizátora na inzulín.

Je potrebné podotknúť, že presné dávkovacie hladiny pre konkrétneho pacienta budú závisieť od rôznych faktorov, vrátane aktivity konkrétnej použitej zlúčeniny; veku, telesnej hmotnosti, celkovom zdravotnom stave, pohlaví a diéte pacienta, ktorý sa má liečiť; čase a spôsobe podávania; rýchlosti vylučovania;

iných liekoch, ktoré sa skôr podávali; a závažnosti konkrétneho ochorenia, ktoré sa má liečiť, pričom tieto faktory sú odborníkom pracujúcim v tejto oblasti zrejmé.

Tobolky obsahujúce inhibitory FBPázy vhodné na orálne podávanie podľa spôsobov podľa predloženého vynálezu sa môžu pripraviť nasledujúcim spôsobom: (1) na prípravu 10 000 toboľiek: až 5000 g inhibítora FBPázy sa zmieša s ďalšími činidlami (ktoré sú opísané skôr) a naplní sa do toboľiek, ktoré sú vhodné na podávanie v závislosti od dávky, od 1 toboľky za deň do asi 8 toboľiek za deň (2 toboľky na 6 hodín), dospelému človeku.

Tobolky obsahujúce senzibilizátor na inzulín, vhodné na orálne podávanie podľa spôsobu podľa predloženého vynálezu sa pripravujú nasledujúcim spôsobom: (1) na prípravu 10 000 toboľiek: až 5000 g senzibilizátora na inzulín sa zmieša s ďalšími prísadami (ktoré sú opísané skôr) a naplní sa do toboľiek, ktoré sú vhodné na podávanie v závislosti od dávky, od 1 toboľky za deň do asi 8 toboľiek za deň (2 toboľky na 6 hodín), dospelému človeku.

Tobolky obsahujúce inhibitor FBPázy a senzibilizátor na inzulín vhodné na orálne podávanie podľa spôsobu podľa predloženého vynálezu sa pripravujú nasledujúcim spôsobom: (1) na prípravu 10 000 toboľiek: až 2500 g inhibítora FBPázy a až 2500 g senzibilizátora na inzulín sa zmieša s ďalšími prísadami (ktoré sú opísané skôr) a naplní sa do toboľiek, ktoré sú vhodné na podávanie v závislosti od dávky, od 1 toboľky za deň do asi 8 toboľiek za deň (2 toboľky na 6 hodín), dospelému človeku.

Príklady uskutočnenia vynálezu

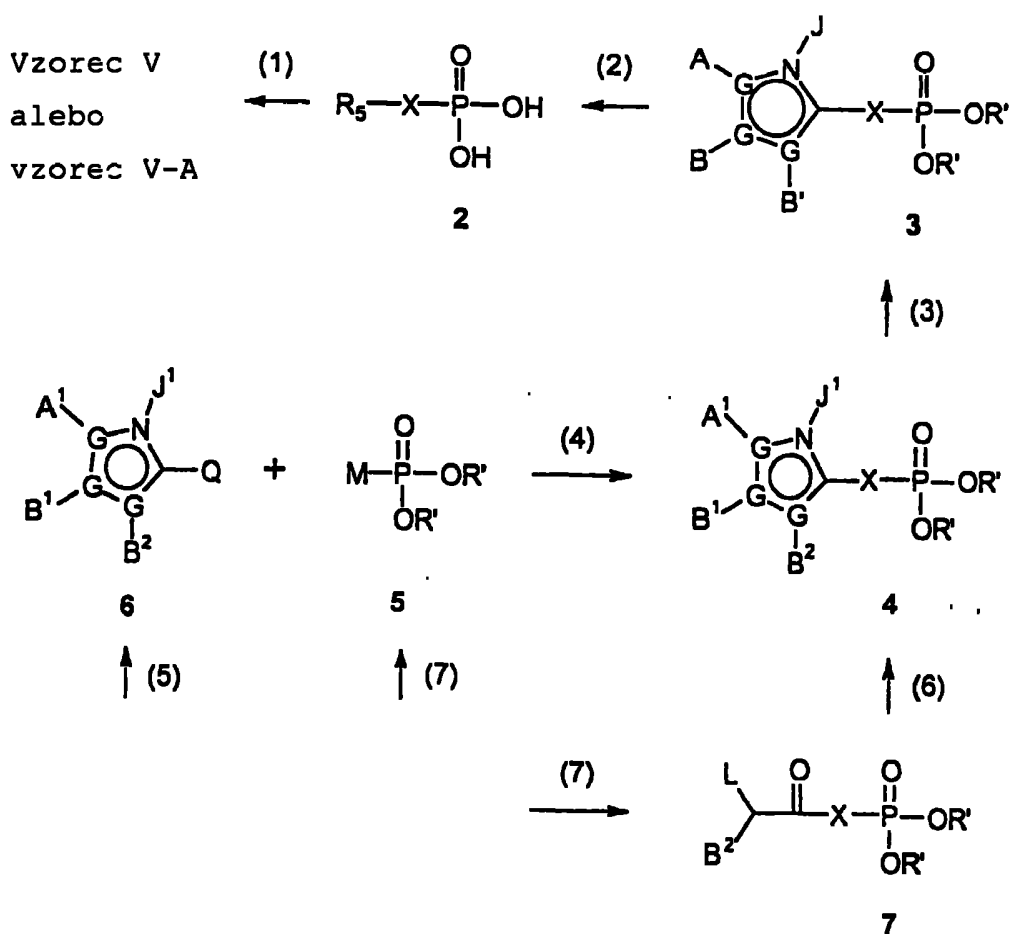
Zlúčeniny všeobecného vzorca VI sa pripravujú podľa postupov opísaných v literatúre, ktoré sa môžu upraviť a doplniť tak, ako je to odborníkom pracujúcim v tejto oblasti známe. Všeobecne sa tieto zlúčeniny syntetizujú pomocou spôsobu opísaného v Srivastava, J. Med. Chem. (1976). Ďalší spôsob je opísaný vo Wood a kol., J. Med. Chem. 28: 1198-1203 (1985); Sagia a kol., J. Med. Chem. 35: 4549-4556 (1992); Paul, Jr. J. Med. Chem. 28, 1704-1716 (1985); Cohen a kol., J. Am. Chem. Soc. 95: 4619-4624 (1973).

Zlúčeniny všeobecného vzorca II-IV sa pripravujú podľa postupov opísaných v Medzinárodných patentových prihláškach WO 98/39344, WO 98/39343 a WO 98/39342.

Oddiel 1

Syntéza zlúčenín všeobecného vzorca I

Syntéza zlúčenín podľa predloženého vynálezu typicky zahŕňa niektoré alebo všetky nasledujúce všeobecné kroky: (1) príprava fosfonátového preliečiva; (2) odstránenie ochrannej skupiny z esteru fosfonátu; (3) modifikácia heterocyklu; (4) kondenzácia heterocyklu s fosfonátovou zložkou; (5) výstavba heterocyklu; (6) uzatvorenie kruhu za vzniku heterocyklu s prítomnou fosfonátovou skupinou a (7) príprava vhodných medziproduktov. Tieto kroky sú ilustrované v nasledujúcej schéme pre zlúčeniny všeobecného vzorca 2, kde R^5 je päťčlenný heteroaromatický kruh. Zlúčeniny všeobecného vzorca 2, kde R^5 je šesťčlenný heteroaromatický kruh alebo iné heteroaromatické kruhy sa pripravujú analogickým spôsobom.



(1a) Príprava fosfonátového preliečiva

Preliečivá sa môžu pripravovať v rôznych krokoch syntézy. Najčastejšie sa tieto preliečivá pripravujú z fosfónových kyselín všeobecného vzorca 2, pretože sú nestabilné. Výhodne sa tieto preliečivá môžu pripravovať v skoršom kroku s výhradou, že môžu odolať reakčným podmienkam použitým v následných krokoch.

Zlúčeniny všeobecného vzorca 2 sa môžu alkylovať elektrofilmi (ako sú alkylhalogenidy, alkylsulfonáty a tak ďalej) s výhradami nukleofilnej substituovej reakcie pri získaní esterov fosfonátu. Napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^1 je acyloxyalkyllová skupina, sa môžu syntetizovať prostredníctvom priamej alkylácie zlúčenín všeobecného vzorca 2 vhodným acyloxy-

halogenidom (napríklad chloridom, bromidom, jodidom; (Elhaddadi a kol., Phosphorus Sulfur, 1990, 54 (1-4): 143; Hoffmann, Synthesis, 1988, 62) v prítomnosti vhodnej zásady (napríklad N,N'-dicyklohexyl-4-morfolínkarboxamidínu, Hunigovej zásady a tak ďalej) vo vhodných rozpúšťadlách, ako je 1,1-dimetylformamid ("DMF") (Starrett a kol., J. Med. Chem., 1994, 1857). Karboxylátová zložka týchto acyloxyalkylhalogenidov zahŕňa acetát, propionát, izobutyriát, pivalát, benzoát a ďalšie karboxyláty, vynález sa však neobmedzuje len na tieto príklady. Ak je to vhodné, môže sa uskutočniť po vzniku týchto acyloxyalkylfosfonátov ďalšie modifikácie, ako je redukcia nitroskupiny. Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca 3, kde A je nitroskupina, sa môže za vhodných redukčných podmienok previesť na zlúčeninu všeobecného vzorca 3, kde A je aminoskupina (Dickson a kol., J. Med. Chem., 1996, 39: 661; Iyer a kol., Tetrahedron Lett., 1989, 30: 7141; Srivasta a kol., Bioorg. Chem., 1984, 12: 118). Tieto spôsoby sa môžu rozšíriť o syntézu iných typov preliečiv, ako sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R¹ je 3-ftalidylová skupina, 2-oxo-4,5-didehydro-1,3-dioxolánmetylová skupina alebo 2-oxotetrahydrofuran-5-yllová skupina (Billier a kol., US 5 157 027; Serafinowska a kol., J. Med. Chem., 1995, 38: 1372; Starrett a kol., J. Med. Chem. 1994, 37: 1857; Martin a kol., J. Pharm. Sci. 1987, 76: 180; Alexander a kol., Collect. Czech. Chem. Commun., 1994, 59: 1853; EPC 0632048A1). Na alkyláciu fosfónových kyselín sa môžu tiež použiť N,N-dimetylformamidialkylacetáty (Alexander, D., a kol., Collect. Czech. Chem. Commun., 1994, 59, 1853).

Alternatívne sa môžu tieto fosfonátové preliečivá tiež syntetizovať reakciou zodpovedajúcich dichlórfosfonátov s alkoholom (Alexander a kol., Collect. Czech. Chem. Commun., 1994, 59: 1853). Napríklad reakcie dichlórfosfonátu so substituovanými fenolmi a arylalkylalkoholmi v prítomnosti zásady (napríklad pyridínu, trietylamínu, a tak ďalej) vedú k zlúčeninám všeobecného vzorca V, kde R¹ je arylová skupina (Khamnei a kol., J. Med. Chem., 1996, 39: 4109; Serafinowska a kol., J. Med. Chem., 1995,

38: 1372; De Lombaert a kol., J. Med. Chem., 1994, 37: 498) alebo arylalkylová skupina (Mitchell a kol., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1992, 38: 2345). Preliečivá obsahujúce disulfidovú skupinu (Puech a kol., Antiviral Res., 1993, 22: 155) sa môžu tiež pripraviť z dichlórfosfonátu a 2-hydroxyetylendisulfidu za štandardných podmienok.

Také reaktívne dichlórfosfonáty sa môžu generovať zo zodpovedajúcich fosfónových kyselín chloračným činidlom (napríklad tionylchloridom: Starrett a kol., J. Med. Chem., 1994, 1857, oxalylchloridom: Stowell a kol., Tetrahedron Lett., 1990, 31: 3261 a chloridom fosforečným: Quast a kol., Synthesis, 1974, 490). Alternatívne sa môže dichlórfosfonát tiež generovať zo zodpovedajúceho disilylfosfonátesteru (Bhongle a kol., Synth. Commun., 1987, 17: 1071) alebo dialkylfosfonátesteru (Still a kol., Tetrahedron Lett., 1983, 24: 4405; Patois a kol., Bull. Soc. Chim. Fr., 1993, 130: 485).

Ďalej sa môžu tieto preliečivá pripraviť s použitím Mitsunobuho reakcie (Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1; Campbell, J. Org. Chem., 1992, 52: 6331) a ďalších kondenzačných reakcií (napríklad pomocou karbodiimidov: Alexander a kol., Collect. Czech. Chem. Commun., 1994, 59: 1853; Casara a kol., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1992, 2: 145; Ohashi a kol., Tetrahedron Lett., 1993, 29: 1189 a benzotriazolyloxytris(dimetylamino)fosfóniových solí: Campagne a kol., Tetrahedron Lett., 1993, 34: 6743). Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^1 je cyklický karbonát, laktón alebo ftalidylová skupina sa môžu tiež syntetizovať pomocou priamej alkylácie voľnej fosfónovej kyseliny vhodnými halogenidmi v prítomnosti vhodnej zásady (napríklad hydridu sodného alebo diizopropyletylamínu, Biller a kol., US 5 157 027; Serafinowska a kol., J. Med. Chem. 1995, 38: 1372; Starrett a kol., J. Med. Chem., 1994, 37: 1857; Martin a kol., J. Pharm. Sci. 1987, 76: 180; Alexander a kol., Collect. Czech. Chem. Commun., 1994, 59: 1853; EPO 0632048A1.

R^1 sa môže tiež zaviesť v skorom štádiu syntézy s výhradou, že je kompatibilné s ďalšími reakčnými krokmi. Napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^1 je arylová skupina, sa môžu tiež pripraviť metaláciou 2-furanylového heterocyklu (napríklad pomocou lítiumdiizopropylamidu) a potom reakciou aniónu s diarylchlórfosfátom.

Predpokladá sa, že zlúčeniny všeobecného vzorca V môžu byť zmiešané estery (napríklad fenyl a benzylestery, alebo fenyl a acyloxyalkylestery) vrátane chemicky kombinovaných zmesových esterov, ako sú fenylové a benzylové kombinované preliečivá zverejnené v Meier a kol., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7: 99.

(1b) Príprava bisamidátfosfonátu

Všeobecná syntéza bisfosforamidátových preliečiv

Všeobecne sa môžu bisfosforamidáty všeobecného vzorca I, kde ako $-NR^{15}R^{16}$, tak $-N(R^{18})-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ sú odvodené od rovnakej aminokyseliny, pripraviť z aktivovaných fosfonátov, napríklad dichlórfosfonátu, kondenzáciou s esterom aminokyseliny, napríklad etylesterom glycínu, s alebo bez zásady, napríklad s N-metylimidazolom. Reaktívne dichloridáty sa môžu pripraviť tak, ako je opísané skôr vo všeobecnej časti o preliečivách.

Alternatívne sa môžu tieto bisfosforamidáty pripraviť reakciou zodpovedajúcej fosfónovej kyseliny s esterom aminokyseliny, napríklad etylesterom glycínu v prítomnosti PPh_3 a 2,2'-dipyridyldisulfidu v pyridíne, ako je opísané v Medzinárodnej patentevej prihláške WC 95/07920 alebo v Mukaiama, T. a kol., J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 8523.

Syntéza zmesových bisfosforamidátov všeobecného vzorca IA, kde $-NR^{15}R^{16}$ a $-N(R^{18})-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ sú rôzne estery aminokyselín alebo kombinácie esteru aminokyseliny a substituovaného aminu, sa môže uskutočniť priamou konverziou prostredníctvom dichloridátu tak, ako je opísané skôr (postupná adícia), po čom

nasleduje izolácia požadovaného produktu pomocou kolónovej chromatografie alebo HPLC. Alternatívne sa môžu tieto zmesové fosforamidáty pripraviť z vhodného monoesteru fosfonátu, ako je fenylester alebo benzylester, za vzniku zmesového fosfonoesteramidu prostredníctvom chloridátu, potom hydrolýzou esteru za podmienok, keď je stabilná amidová väzba. Získaný monoamid sa môže previesť na zmesový bisamid pomocou kondenzácie s druhým esterom aminokyseliny alebo substituovaným aminorom prostredníctvom chloridátu tak, ako je opísané skôr. Syntéza týchto monoesterov sa môže uskutočniť s použitím postupu opísaného v EP 481 214.

Substituované cyklické propylfosfonátestery sa môžu syntetizovať reakciami zodpovedajúceho dichlórfosfonátu so substituovaným 1,3-propándiolom. Niektoré z týchto spôsobov vhodných na prípravu 1,3-propándiolov sú uvedené ďalej.

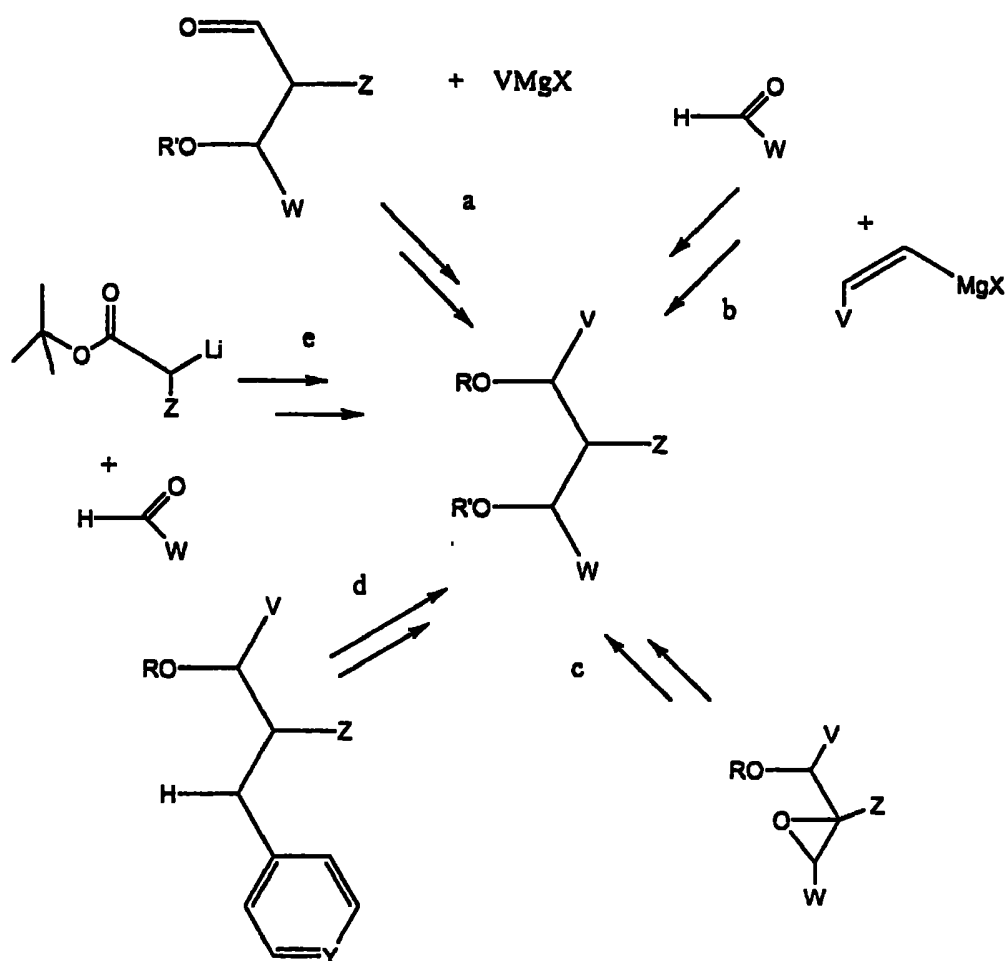
Syntéza 1,3-propándiolu

Na prípravu 1,3-propándiolov, ako sú (i) 1-substituované, (ii) 2-substituované, (iii) 1,2- alebo 1,3-anelované 1,3-propándioly, sa môžu použiť rôzne spôsoby. Substituenty na skupine preliečiva zlúčeniny všeobecného vzorca I (to znamená substituenty na 1,3-propándiolovej skupine) sa môžu tiež zaviesť alebo modifikovať buď v priebehu syntézy týchto diolov alebo po kondenzácii týchto diolov na zlúčeniny všeobecného vzorca 2.

(i) 1-substituované 1,3-propándioly

1,3-Propándioly vhodné na prípravu zlúčenín podľa predloženého vynálezu sa môžu pripraviť pomocou rôznych syntetických spôsobov. Adícia arylového Grignardovho činidla na 1-hydroxypropan-2-ol poskytne 1,3-propándioly substituované 1-arylovou skupinou (cesta a). Tento spôsob je vhodný na konverziu rôznych arylhalogenidov na 1,3-propándioly substituované 1-arylovou skupinou (Coppé a kol., J. Org. Chem., 1988, 53, 911). Konverzia arylhalogenidov na 1-substituované 1,3-propándioly sa môže tiež uskutočniť s použitím Heckovej reakcie (napríklad kondenzácie s

1,3-diox-4-énom) a následnou redukciou a hydrolýzou (Sakamoto a kol., *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 6845). Rôzne aromatické aldehydy sa môžu tiež previesť na 1-substituované 1,3-propándioly s použitím alkenylovej Grignardovej adičnej reakcie, po ktorej nasleduje hydroboračno-oxidačná reakcia (cesta b). Adícia metalovaného terc-butylacetátu na aromatické aldehydy nasledovaná redukciou esteru (cesta e) je tiež vhodná na prípravu 1,3-propándiolu (Turner., *J. Org. Chem.*, 1990, 55 4744). Alternatívne, epoxidácia cinnamylalkoholu s použitím známych spôsobov (Sharplessova epoxidácia a ďalšie asymetrické epoxidačné reakcie) nasledovaná redukčnou reakciou (napríklad s použitím Red-Al) poskytne rôzne 1,3-propándioly (cesta c). Alternatívne sa môžu enantiomérne čisté 1,3-propándioly získať prostredníctvom chirálnej bóranovej redukčnej reakcie hydroxyetylarylketónových derivátov (Ramachandran a kol., *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38 761). Propan-3-oly s 1-heteroarylovým substituentom (napríklad pyridylovou skupinou, chinolinylovou skupinou alebo izochinolinylovou skupinou) sa môžu oxigenovať za získania 1,3-propándiolov substituovaných v polohe 1 pomocou vzniku N-oxidu, po ktorom nasleduje prešmyk v prostredí anhydridu kyseliny octovej (cesta d) (Yamamoto a kol., *Tetrahedron*, 1981, 37, 1871).

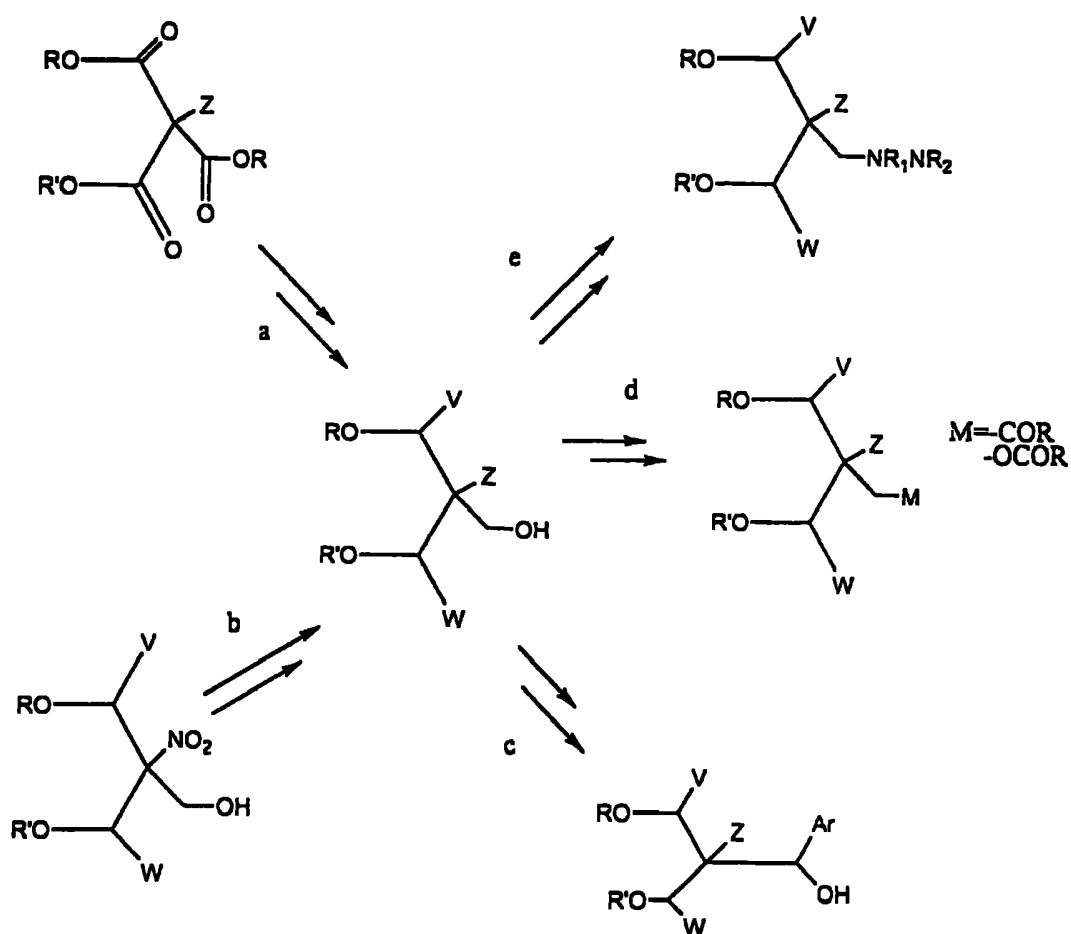


$\text{Y} = \text{CH}$ alebo N

(ii) 2-Substituované 1,3-propándioly

Rôzne 1,3-propándioly substituované v polčke 2 vhodné na syntézu zlúčenín všeobecného vzorca I sa môžu pripraviť z 2-(hydroxymetyl)-1,3-propándiolov s použitím bežných postupov (Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, 1989). Napríklad redukcia trialkoxykarbonylmetánu za známych podmienok poskytne triol prostredníctvom úplnej redukcie (cesta a) alebo bis(hydroxymetyl)octovú kyselinu prostredníctvom selektívnej hydrolýzy jednej z esterových skupín nasledovanej redukcii zostávajúcich dvoch esterových skupín. O nitrotrioloch je tiež známe, že poskytujú trioly prostredníctvom reduktívnej eliminácie (cesta b) (Latour a kol., *Synthesis*, 1987, 8, 742). Ďalej sa 2-(hydroxymetyl)-1,3-propándiol môže previesť na monoacylovaný derivát (napríklad acetyl, metoxykarbonyl) s použitím

acylchloridu alebo alkylchloroformiátu (napríklad acetylchloridu alebo metylchloroformiátu) (cesta d) (Greene a kol., *Protective Groups In Organic Synthesis*; Wiley, New York, 1990). Na prípravu 1,3-propándiolov sa môžu tiež použiť ďalšie manipulácie s funkčnými skupinami, ako je oxidácia jednej hydroxymetylovej skupiny v 2-(hydroxymetyl)-1,3-propándiole na aldehyd, po ktorej nasleduje adičná reakcia s arylovým Grignardovým činidlom (cesta c). Aldehydy sa môžu tiež previesť prostredníctvom reduktívnej aminácie na alkylamíny (cesta e).



(iii) Anelované 1,3-propándioly

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde V a Z alebo V a W sú viazané štyrmi atómami uhlíka, pričom vzniká kruh sa môžu pripraviť z 1,3-cyklohexándiolu. Napríklad *cis,cis*-1,3,5-cyklohexántriol sa môže modifikovať tak, ako je opísané pre 2-substituované 1,3-propándioly. Predpokladá sa, že tieto modifikácie sa

môžu vykonávať buď pred alebo po vzniku cyklického fosfonát-esteru 1,3-propándiolu. Rôzne 1,3-cyklohexándioly sa môžu tiež pripraviť pomocou Diels-Alderovej reakcie (napríklad s použitím pyrónu ako diénu: Posner a kol., *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 5295). Deriváty 1,3-cyklohexándiolu sa tiež pripravujú prostredníctvom iných metodológií cykloadičných reakcií. Napríklad cykloadícia nitriloxidu na olefíny, po ktorej nasleduje konverzia získaného cykloaduktu na derivát 2-ketoetanolu, môže poskytnúť pomocou známych postupov 1,3-cyklohexándiol (Curran a kol., *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 6023). Alternatívne sa môžu prekursor 1,3-cyklohexándiolu pripraviť z kyseliny chínovej (Rao a kol., *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 547).

(2) Odstránenie ochrannej skupiny z esteru fosfonátu

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^1 je atóm vodíka, sa môžu pripraviť z esterov fosfonátu s použitím podmienok známych na štiepenie esteru fosfátu a fosfonátu. Na štiepenie rôznych esterov fosfonátu sa všeobecne používajú silylhalogenidy a následná hydrolýza vznikajúceho esteru silylfosfonátu za miernych podmienok poskytne požadovanú fosfónovú kyselinu. Ak je to vhodné, môžu sa pri syntéze zlúčenín citlivých na kyseliny, použiť látky viažuce kyseliny (napríklad 1,1,1,3,3,3-hexametyldisilán, 2,6-lutidín a tak ďalej). Medzi tieto silylhalogenidy patrí chlórtrimetylsilán (Rabinowitz, *J. Org. Chem.*, 1963, 28: 2975) a brómtrimetylsilán (McKenna a kol., *Tetrahedron Lett.*, 1977, 155), a jódtrimetylsilán (Blackburn a kol., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 870). Alternatívne sa môžu estery fosfonátu štiepiť za silne kyslých podmienok (napríklad kyselinou bromovodíkovou alebo kyselinou chlorovodíkovou; Moffatt a kol., *U.S. patent* 3 524 846, 1970). Tieto estery sa môžu tiež štiepiť prostredníctvom dichlórfosfonátov, pripravených reakciou esterov s halogenačnými činidlami (napríklad chlorid fosforečný, tionylchlorid, BBr_3 ; Pelchowicz a kol., *J. Chem. Soc.*, 1961, 238) po ktorej nasleduje vodná hydrolýza, pričom sa získajú fosfónové kyseliny. Aryl a benzylfosfonátestery sa môžu štiepiť za podmienok hydro-

genolýzy (Lejczak a kol., *Synthesis*, 1982, 412; Elliott a kol., *J. Med. Chem.*, 1985, 28: 1208; Baddiley a kol., *Nature*, 1953, 171: 76) alebo za podmienok redukcie kovmi (Shafer a kol., *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99: 5118). Na štiepenie rôznych esterov fosfonátu sa tiež používajú elektrochemické (Shono a kol., *J. Org. Chem.*, 1979, 44: 4508) a pyrolýzne (Gupta a kol., *Synth. Commun.*, 1980, 10: 299) podmienky.

(3) Modifikácia existujúceho heterocyklu

Syntéza heterocyklov zahŕňajúcich zlúčeniny podľa predloženeho vynálezu je dobre preštudovaná a je uvedená v mnohých prehľadných článkoch (pozri oddiel 4). Aj keď je výhodné, aby tieto heterocykly obsahovali požadované substituenty pred syntézou zlúčenín všeobecného vzorca 4, nie sú v niektorých prípadoch požadované substituenty kompatibilné s následnými reakciami a preto sa modifikácia existujúceho heterocyklu uskutočňuje s použitím známych postupov v neskorších krokoch (Larock, *Comprehensive organic transformations*, VCH, New York, 1989; Trost, *Comprehensive organic synthesis*; Pergamon press, New York, 1991). Napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde A, A' alebo B je atóm halogénu alebo kyanoskupina, sa môžu pripraviť zo zodpovedajúcich aminoskupín prevedením na diazóniovú skupinu a reakciou s rôznymi meďnými soľami (napríklad CuI, CuBr, CuCl, CuCN). Halogény sa môžu tiež zaviesť priamou halogenáciou rôznych heterocyklov. Napríklad 2-aminotiazoly nesubstituované v polohe 5 sa môžu s použitím rôznych činidiel previesť na 2-amino-5-halogéntiazoly (napríklad NIS, NBS, NCS). Heteroarylhalogenidy sú tiež vhodnými medziproduktami a často ich je možné previesť na iné substituenty (ako je A, A', B, B', C', D, D', E a E') prostredníctvom kondenzačnej reakcie pomocou prechodného kovu, ako je Suzukiho reakcia, Heckova reakcia alebo Stilleho reakcia (Farina a kol., *Organic Reactions*, vol. 50; Wiley, New York, 1997; Mitchell, *Synthesis*, 1992, 808; Suzuki, *Pure App. Chem.*, 1991, 63, 419; Heck Palladium Reagents in Organic Synthe-

sis; Academic Press: San Diego, 1985). Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde A je karbamoylová skupina, sa môžu pripraviť zo zodpovedajúcich esterov alkylkarboxylátu prostredníctvom aminolýzy s rôznymi aminmi a bežné modifikácie funkčných skupín esteru alkylkarboxylátu sú vhodné na syntézu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde A je skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$ alebo skupina $-\text{CH}_2\text{-halogén}$. Substitučné reakcie halogénheterocyklov (napríklad 2-brómtiazolu, 5-brómtiazolu) rôznymi nukleofilmi (napríklad HSMe, HOMe a tak ďalej) predstavujú ešte ďalší spôsob zavedenia substituentov, ako sú A, A'', B a B''. Napríklad, substitúcia 2-chlórtiazolu metántiolom poskytne zodpovedajúci 2-metyltiotiazol.

Predpokladá sa, že potrebná alkylácia atómov dusíka v heterocykle (napríklad imidazole, 1,2,4-triazole a 1,2,3,4-tetrazole) sa môže ľahko uskutočniť s použitím napríklad štandardných podmienok pre alkylačnú reakciu (alkylhalidom, arylalkylhalidom, alkylsulfonátom alebo arylalkylsulfonátom), alebo pomocou Mitsunobuho reakcie (s alkoholom).

(4) Kondenzácia heterocyklu s fosfonátovou zložkou

Táto reakcia sa uskutočňuje, keď sa vhodné zlúčeniny podľa predloženého vynálezu výhodne pripraví pomocou konvergenčného syntetického prístupu vyžadujúceho kondenzáciu heterocyklu s fosfonátdiesterovou zložkou.

Na syntézu zlúčenín všeobecného vzorca I sú zvlášť vhodné kondenzačné reakcie katalyzované prechodnými kovmi, ako je Stilleho reakcia alebo Suzukiho reakcia. Kondenzačná reakcia medzi heteroarylhalogenidom alebo triflátom (napríklad 2-brómpyridínom) a $\text{M-PO}_3\text{R}'$, kde M je 2-(5-tributylstanyl)furanylová skupina alebo 2-(5-boronyl)furanylová skupina, za podmienok katalýzy paládiom (Farina a kol., Organic Reactions, vol. 50; Wiley, New York, 1997; Mitchell, Synthesis, 1992, 808; Suzuki, Pure App. Chem., 1991, 63, 419) poskytne zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X je furán-2,5-diyllová skupina. Predpokladá sa, že

povaha kondenzačných partnerov pri týchto reakciách sa môže tiež prevrátiť (napríklad kondenzácia trialkylstanylu alebo boronylhetereocyklov s halogén- $X-P(O)(O-alkyl)_2$). Sú tiež známe ďalšie kondenzačné reakcie medzi organostanánmi a alkenylhalogenidom alebo alkenyltriflátom, ktoré sa môžu použiť na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde X je alkenylová skupina. Heckova reakcia sa môže použiť na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca V, kde X je alkinylová skupina (Heck Palladium Reagents in Organic Synthesis; Academic Press: San Diego, 1985). Tieto reakcie sú zvlášť vhodné na prípravu rôznych heteroatómov ako R^5 v zlúčeninách všeobecného vzorca I, čo je dané dostupnosťou rôznych halogénovaných heterocyklov, a tieto reakcie sú zvlášť vhodné na paralelnú syntézu (napríklad kombinačnú syntézu na pevnej fáze (Bunin, B.A., The Combinatorial Index; Academic press: San Diego, 1998) alebo v roztoku (Flynn, D.L. a kol., Curr. Op. Drug. Disc. Dev., 1998, 1, 1367) za získania veľkých kombinančných knihovní. Napríklad etyl-5-jód-2-furanylfosfonát sa môže za vhodných kondenzačných podmienok kondenzovať k Wangovej živici. K živici kondenzovaný 5-jód-2-[5-(O-etyl-O-Wangova živica)fosfono]furán môže potom reagovať pomocou Suzukiho a Stilleho reakcií katalyzovaných prechodným kovom (ako je opísané skôr) s organoboranmi a organocínmi paralelným spôsobom za získania knihovní zlúčenín všeobecného vzorca 3, kde X je furán-2,5-diylová skupina.

Substitučné reakcie sú vhodné na kondenzáciu heterocyklu s fosfonátdiesterovou zložkou. Napríklad kyanurylchlorid sa môže substituovať dialkylmerkaptóalkylfosfonátmi alebo dialkylaminoalkylfosfonátmi, pričom sa získa zlúčenina všeobecného vzorca 2, kde R^5 je 1,3,5-triazín, X je alkyltioskupina alebo alkylamínoskupina. Alkylačné reakcie sa tiež používajú na kondenzáciu heterocyklu s fosfonátdiesterovou zložkou. Napríklad heteroaromatický tiol (napríklad 1,3,4-tiadiazol-2-tiol) sa môže alkylovať derivátom dialkylmetylfosfonátu (napríklad $ICH_2P(O)(OEt)_2$, $TsO-CH_2P(O)(OEt)_2$, $TfOCH_2P(O)(OEt)_2$), pričom sa získajú zlúčeniny

všeobecného vzorca I, kde X je alkyltioskupina. V inom aspekte alkylačné reakcie heteroaromatickej karboxylovej kyseliny (napríklad tiazol-4-karboxylovej kyseliny) derivátom dialkylmetylfosfonátu (napríklad $\text{ICH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$, $\text{TsOCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$, $\text{TfOCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$) vedú k zlúčeninám všeobecného vzorca I, kde X je alkoxykarbonylová skupina, zatiaľ čo alkylačné reakcie heteroaromatickej tiokarboxylovej kyseliny (napríklad tiazol-4-tiokarboxylovej kyseliny) derivátom dialkylmetylfosfonátu (napríklad $\text{ICH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$, $\text{TsOCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$, $\text{TfOCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$) vedú k zlúčeninám všeobecného vzorca I, kde X je alkyltiokarbonylová skupina. Substitúcie halogénalkylheterocyklov (napríklad 4-halogénalkyltiazolu) nukleofilmi obsahujúcimi fosfonátovú skupinu (dietylhydroxymetylfosfonát) sú vhodné na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde X je alkoxyalkylová skupina alebo alkyltioalkylová skupina. Napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X je skupina $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, sa môžu pripraviť z 2-chlórmetylpyridínu alebo 4-chlórmetyltiazolu s použitím dialkylhydroxymetylfosfonátu a vhodnej zásady (napríklad hydridu sodného). Pri substitučnej reakcii je možné obrátiť povahu nukleofilu a elektrofilu, to znamená halogénalkyl- a/alebo sulfonylalkylfosfonát-estery sa môžu substituovať heterocyklami obsahujúcimi nukleofil (napríklad 2-hydroxyalkylpyridín, 2-merkaptóalkylpyridín alebo 4-hydroxyalkyloxazol).

Na kondenzáciu heteroaromatickej karboxylovej kyseliny s fosfonátdiesterovou zložkou vedúcou k zlúčeninám všeobecného vzorca 4, kde X je alkylaminokarbonylová skupina alebo alkoxykarbonylová skupina sa môžu tiež použiť známe reakcie na prípravu amidovej väzby (napríklad acylhalogenidový spôsob, zmesový anhydridový spôsob, karbodiimidový spôsob). Napríklad kondenzácia tiazol-4-karboxylovej kyseliny s dialkylaminalkylfosfonátom alebo dialkylhydroxyalkylfosfonátom poskytne zlúčeniny všeobecného vzorca 4, kde R^5 je tiazol a X je alkylaminokarbonylová skupina alebo alkoxykarbonylová skupina. Alternatívne sa môže povaha kondenzačných partnerov otočiť, pričom sa získa zlúčenina

všeobecného vzorca 4, kde X je alkylkarbonylamínoskupina. Napríklad 2-aminotiazoly sa môžu kondenzovať s $(RO)_2P(O)-alkyl-CO_2H$ (napríklad dietylfosfonoctovou kyselinou) za týchto podmienok, pričom sa získajú zlúčeniny všeobecného vzorca 4, kde R^5 je tiazol a X je alkylkarbonylamínoskupina. Tieto reakcie sú vhodné pre paralelnú syntézu knižovni zlúčenín prostredníctvom kombinanej chémie na pevnej fáze alebo v roztoku. Napríklad $HOCH_2P(O)(OEt)(O-živice)$, $H_2NCH_2P(O)(OEt)(O-živice)$ a $HOOCCH_2P(O)-(OEt)(O-živice)$ (pripravené známymi spôsobmi) sa môžu kondenzovať k rôznym heterocyklom s použitím reakcií opísaných skôr, za získania knižovni zlúčenín všeobecného vzorca 3, kde X je skupina $C(O)OCH_2-$ alebo skupina $-C(O)NHCH_2-$ alebo skupina $-NHC(O)CH_2-$.

Na prípravu zlúčenín podľa predloženého vynálezu sa môžu tiež použiť rôzne prešmyky. Napríklad Curtiusov prešmyk tiazol-4-karboxylovej kyseliny v prítomnosti dialkylhydroxyalkylfosfonátu alebo dialkylamínalkylfosfonátu vedie k zlúčeninám všeobecného vzorca 4, kde X je alkylaminokarbonylamínoskupina alebo alkoxykarbonylamínoskupina. Tieto reakcie sa môžu tiež adaptovať na kombinačnú syntézu rôznych knižovni zlúčenín všeobecného vzorca 3. Napríklad, Curtiusov prešmyk medzi heterocyklickou karboxylovou kyselinou a $HOCH_2P(O)(OEt)(O-živica)$ alebo $H_2NCH_2P(O)(OEt)(O-živica)$ môže viesť ku knižovniám zlúčenín všeobecného vzorca I, kde X je $-NHC(O)OCH_2-$ alebo $-NHC(O)NHCH_2-$.

U zlúčenín všeobecného vzorca V, kde X je alkylová skupina sa fosfonátová skupina môže zaviesť s použitím bežných spôsobov pre prípravu fosfonátu, ako je Michaelis-Arbuzovova reakcia (Bhattacharya a kol., Chem. Rev., 1981, 81: 415), Michaelis-Becquerova reakcia (Blackburn a kol., J. Organomet. Chem., 1988, 348: 55), a adičná reakcia fosforu na elektrofilu (ako sú aldehydy, ketóny, acylhalogenidy, imíny a ďalšie karbonylové deriváty).

Fosfonátová zložka sa môže tiež zaviesť prostredníctvom

litiačnej reakcie. Napríklad litiácia 2-etynylpyridínu s použitím vhodnej zásady nasledovaná reakciou generovaného aniónu s dialkylchlórfosfonátom, vedie k zlúčeninám všeobecného vzorca 3, kde R^5 je pyridyl, X je 1-(2-fosfono)etynylová skupina.

(5) Príprava heterocyklu

Aj keď existujú heterocykly vhodné pre syntézu zlúčenín všeobecného vzorca I, ak je to potrebné, môžu sa tiež pripraviť heterocykly, ktoré vedú k zlúčeninám podľa predloženého vynálezu a v niektorých prípadoch môžu byť výhodné na prípravu určitých zlúčenín. V literatúre je opísaná príprava heterocyklov s použitím rôznych reakčných podmienok (Joule a kol., *Heterocyclic Chemistry*; Chapman hall, London, 1995; Boger, Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology In Organic Synthesis*; Academic Press, San Diego, 1987; Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Wiley, New York, 1984; Katritzsky a kol., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon press, Oxford; Newkome a kol., *Contemporary Heterocyclic Chemistry: Syntheses, Reaction and Applications*; Wiley, New York, 1982; *Syntheses of Heterocyclic Compounds*; Consultants Bureau, New York). Niektoré spôsoby, ktoré sú vhodné na prípravu zlúčenín podľa predloženého vynálezu, sú uvedené ako príklady v nasledujúcej diskusii.

(i) Príprava tiazolového kruhového systému

Tiazoly vhodné podľa predloženého vynálezu sa môžu ľahko pripraviť s použitím rôznych opísaných reakcií na prípravu kruhu (Metzger, *Thiazole and its derivatives*, časť 1 a časť 2; Wiley and Sons, New York, 1979). Na prípravu tiazolového kruhového systému sú zvlášť vhodné cyklizačné reakcie tioamidov (napríklad tioacetamidu, tiomočoviny) a α -halogénkarbonylových zlúčenín (ako sú α -halogénketóny, α -halogénaldehydy). Napríklad, cyklizačné reakcie medzi tiomočovinou a 5-dietylfosfono-2-[(2-bróm-1-oxo)alkyl]furánmi sú vhodné na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca 2, kde R^5 je tiazolová skupina, A je aminoskupina a X je

furán-2,5-diyllová skupina; cyklizačná reakcia medzi tiomočovinou a brómpyruvátalkylesterom poskytne 2-amino-4-alkoxykarbonyltiazol, ktorý je vhodný na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca 2, kde R^5 je tiazolová skupina a X je alkylaminokarbonylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylaminokarbonylaminoskupina alebo alkoxykarbonylaminoskupina. Tioamidy sa môžu pripraviť s použitím reakcií opísaných v literatúre (Trost, *Comprehensive organic synthesis*, diel 6; Pergamon press, New York, 1991, strany 419-434) a α -halogénkarbonylové zlúčeniny sú ľahko dostupné prostredníctvom bežných reakcií (Larock, *Comprehensive organic transformations*, VCH, New York, 1989). Napríklad, amidy sa môžu previesť na tioamidy s použitím Lawessonovho činidla alebo sulfidu fosforečného a ketóny sa môžu halogenovať s použitím rôznych halogenančných činidiel (napríklad NBS, $CuBr_2$).

(ii) Príprava oxazolového kruhového systému

Oxazoly vhodné podľa predloženého vynálezu sa môžu pripraviť s použitím rôznych spôsobov opísaných v literatúre (Turchi, *Oxazoles*; Wiley & Sons, New York, 1986). Reakcie medzi izokyanidmi (napríklad tosylmetylizokyanidmi) a karbonylovými zlúčeninami (napríklad aldehydmi a acylchloridmi) sa môžu použiť na prípravu oxazolového kruhového systému (van Leusen a kol., *Tetrahedron Lett.*, 1972, 2369). Alternatívne, cyklizačné reakcie amidov (napríklad močoviny, karboxamidov) a α -halogénkarbonylových zlúčenín sa všeobecne používajú na prípravu oxazolového kruhového systému. Napríklad reakcie močoviny a 5-dietylfosfono-2-[(2-bróm-1-oxo)alkyl]furánov sú vhodné na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca 2, kde R^5 je oxazolová skupina, A je aminoskupina a X je furán-2,5-diyllová skupina. Reakcie medzi amínmi a imidátmi sa tiež používajú na prípravu oxazolového kruhového systému (Meyers a kol., *J. Org. Chem.*, 1986, 51 (26), 5111).

(iii) Príprava pyridínového kruhového systému

Pyridíny vhodné na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I sa

môžu pripraviť pomocou rôznych známych syntetických postupov (Klingsberg, *Pyridine and Its Derivatives*; Interscience Publishers, New York, 1960 - 1984). 1,5-Dikarbonylové zlúčeniny alebo ich ekvivalenty môžu reagovať s amoniakom alebo so zlúčeninami, ktoré generujú amoniak za vzniku 1,4-dihydropyridínov, ktoré sa ľahko dehydrogenujú na pyridíny. Keď sa nenasýtené 1,5-dikarbonylové zlúčeniny alebo ich ekvivalenty (napríklad pyrýliové ióny) použijú na reakciu s amoniakom, môžu sa pyridíny pripraviť priamo. 1,5-Dikarbonylové zlúčeniny alebo ich ekvivalenty sa môžu pripraviť s použitím bežných postupov. Napríklad 1,5-diketóny sú dostupné prostredníctvom mnohých spôsobov, ako je Michaelova adícia enolátu na enón (alebo prekursor Mannichovej zásady (Gill a kol., *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 4923), ozonolýza cyklopenténového prekursora alebo reakcia silylenoléterov s 3-metoxysilylovými alkoholmi (Duhamel a kol., *Tetrahedron*, 1986, 42, 4777). Ak je jeden z karbonylových atómov uhlíka v oxidačnom stave kyseliny, potom tento typ reakcie poskytne 2-pyridóny, ktoré sa môžu ľahko previesť na 2-halogénpyridíny (Isler a kol., *Helv. Chim. Acta*, 1955, 38, 1033) alebo 2-aminopyridíny (Vorbruggen a kol., *Chem. Ber.*, 1984, 117, 1523). Alternatívne sa môže pyridín pripraviť z aldehydu, 1,3-dikarbonylovej zlúčeniny a amoniaku prostredníctvom klasickej Hantzschovej syntézy (Bossart a kol., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1981, 20, 762). Reakcia 1,3-dikarbonylových zlúčenín (alebo ich ekvivalentov) s 3-amino-enónmi alebo 3-amino-nitrilmi sa môže tiež použiť na prípravu pyridínov (ako je napríklad Guareschiho syntéza, Mariella, *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, 1963, 210). 1,3-Dikarbonylové zlúčeniny sa môžu tiež pripraviť prostredníctvom oxidačných reakcií na zodpovedajúce 1,3-dioly alebo produkty aldolovej reakcie (Mukaiyama, *Org. Reactions*, 1982, 28, 203). Na prípravu pyridínov sa môžu tiež použiť cykloadičné reakcie, napríklad cykloadičná reakcia medzi oxazolmi a alkénmi (Naito a kol., *Chem. Pharm. Bull.*, 1965, 13, 869) a Diels-Alderova reakcia medzi 1,2,4-triazínmi a énamínmi (Boger a kol., *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 2179).

(iv) Príprava pyrimidínového kruhového systému

Pyrimidínový kruhový systém vhodný na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca V-2 je ľahko dostupný (Brown, The pyrimidines; Wiley, New York, 1994). Jeden spôsob syntézy pyrimidínov zahŕňa kondenzáciu 1,3-dikarbonylovej zložky (alebo jej ekvivalentu) s fragmentom N-C-N. Výber zložky N-C-N - močovina (Sherman a kol., Org. Synth., Coll. Vol. IV, 1963, 247), amidín (Kenner a kol., J. Chem. Soc., 1943, 125) alebo guanidín (Burgess, J. Org. Chem., 1956, 21, 97; VanAllan, Org. Synth., Coll. vol. IV, 1963, 245) - riadi substitúciu na uhlík 2 v pyrimidínovom produkte. Tento spôsob je zvlášť vhodný na syntézu zlúčeniny všeobecného vzorca V-2 s rôznymi skupinami A. V inom spôsobe sa môžu pyrimidíny pripraviť pomocou cykloadičnej reakcie, ako je aza-Diels-Alderova reakcia medzi 1,3,5-triazínom a enamínom alebo ynamínom (Boger a kol., J. Org. Chem., 1992, 57, 4331 a odkazy tu uvedené).

(v) Príprava imidazolového kruhového systému

Imidazoly vhodné na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca V-1 sa ľahko pripravujú pomocou rôznych syntetických prístupov. Na syntézu imidazolov sa obvykle používajú rôzne cyklizačné reakcie medzi amidínmi a α -halogénketónmi (Mallick a kol., J. Am. Chem. Soc., 1984, 106 (23), 7252) alebo α -hydroxyketónmi (Shi a kol., Synthetic Comm., 1993, 23 (18), 2623), reakcie medzi močovinou a α -halogénketónmi a reakcie medzi aldehydmi a 1,2-dikarbonylovými zlúčeninami v prítomnosti aminorov.

(vi) Príprava izoxazolového kruhového systému

Isoxazoly vhodné na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca V-1 sú ľahko dostupné pomocou rôznych prístupov (ako sú cykloadičné reakcie medzi nitríloxidom a alkýnmi alebo aktívnymi metylénovými zlúčeninami, oximácia 1,3-dikarbonylových zlúčenín alebo α,β -acetylenických karbonylových zlúčenín alebo α,β -dihaloalkarbonylových zlúčenín a tak ďalej), (Grunanger a kol., Isoxazoles;

Wiley & Sons, New York, 1991). Napríklad, reakcie medzi alkýnmi a 5-dietylfosfono-2-chlóroximidofuránom v prítomnosti zásady (napríklad trietylamínu, Hunigovej zásady, pyridínu) sú vhodné na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca 2, kde R^5 je izoxazolová skupina a X je furán-2,5-diylová skupina.

(vii) Príprava pyrazolového kruhového systému

Pyrazoly vhodné na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca V-1 sa ľahko pripravujú pomocou rôznych prístupov (Wiley, Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles, and Condensed Rings; Interscience Publishers, New York, 1967), ako sú reakcie medzi hydrazínmi a 1,3-dikarbonylovými zlúčeninami alebo 1,3-dikarbonylovými ekvivalentami (napríklad jedna z karbonylových skupín je chránená ako enamín alebo ketál alebo acetál), a adícia hydrazínov na akrylonitrily, po ktorej nasleduje cyklizačná reakcia (Dorn a kol., Org. Synth., 1973, Coll. Vol. v, 39). Reakcie 2-(2-alkyl-3-N,N-dimetylamino)akryloyl-5-dietylfosfonofuránov s hydrazínmi sú vhodné na syntézu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R^5 je pyrazolová skupina, X je furán-2,5-diylová skupina a B'' je alkylová skupina.

(viii) Príprava 1,2,4-triazolového kruhového systému

1,2,4-Triazoly vhodné na syntézu zlúčenín všeobecného vzorca V-1 sú ľahko dostupné prostredníctvom rôznych prístupov (Montgomery, 1,2,4-Triazoles; Wiley, New York, 1981). Na syntézu 1,2,4-triazolov sa používajú napríklad reakcie medzi hydrazidmi a imidátmi alebo tioimidátmi (Sui a kol., Bicorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 1929; Catarzi a kol., J. Med. Chem., 1995, 38(2), 2196), reakcie medzi 1,3,5-triazinom a hydrazínmi (Grundmann a kol., J. Org. Chem., 1956, 21, 1037) a reakcie medzi aminoguanidínom a esterami karboxylových zlúčenín (Ried a kol., Chem. Ber., 1968, 101, 2117).

(6) Uzatvorenie kruhu za vzniku heterocyklu s fosfonátom

Zlúčeniny všeobecného vzorca 4 sa môžu tiež pripraviť s použitím reakcie uzatvárajúcej kruh za vzniku heterocyklu z prekursorov, ktoré obsahujú fosfonátovú zložku. Napríklad cyklizačné reakcie medzi tiomočovinou a 5-dietylfosfono-2-[(2-bróm-1-oxo)alkyl]furánov sú vhodné na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca 2, kde R^5 je tiazolová skupina, A je aminoskupina a X je furán-2,5-diylová skupina. Oxazoly podľa predloženého vynálezu sa môžu tiež pripraviť s použitím reakcie uzatvárajúcej kruh. V tomto prípade sú reakcie močoviny a 5-dietylfosfono-2-[(2-bróm-1-oxo)alkyl]furánov vhodné na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca 1, kde R^5 je oxazolová skupina, A je aminoskupina a X je furán-2,5-diylová skupina. Reakcie medzi 5-dietylfosfono-2-furaldehydom, alkylamínom, 1,2-diketónom a octanom amónnym sú vhodné na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca 2, kde R^5 je imidazolová skupina X je furán-2,5-diylová skupina. Tento typ reakcií uzatvárajúcich kruh sa môže tiež použiť na syntézu pyridínov alebo pyrimidínov využiteľných podľa predloženého vynálezu. Napríklad, reakcie 5-dietylfosfono-2-[3-dimetylamino-2-alkyl(akryloyl)]furánov a kyanoacetamidu v prítomnosti zásady poskytujú 5-alkyl-3-kyano-6-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]-2-pyridóny (Jain a kol., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3307). Následné prevedenie týchto 2-pyridónov na zodpovedajúce 2-halogénpyridíny (pozri odkazy uvedené v oddiele 3 na modifikáciu heterocyklov) povedie k zlúčeninám všeobecného vzorca 1, kde R^5 je pyridínová skupina, A je atóm halogénu, X je furán-2,5-diylová skupina a B je alkylová skupina. Reakcie 5-dietylfosfono-2-[3-dimetylamino-2-alkyl(akryloyl)]furánov a amidínov v prítomnosti zásady poskytnú 5-alkyl-6-[2-(5-dietylfosfono)-furanyl]pyrimidíny, ktoré povedú k zlúčeninám všeobecného vzorca 2, kde R^5 je pyrimidínová skupina, X je furán-2,5-diylová skupina a B je alkylová skupina.

(7) Príprava rôznych prekursorov vhodných na cyklizačné reakcie

Medziprodukty potrebné na prípravu zlúčenín podľa predloženého vynálezu sa obvykle pripravujú buď s použitím existujúcich postupov opísaných v literatúre alebo modifikáciou už existujú-

cich spôsobov. Syntéza niektorých medziproduktov vhodných na syntézu zlúčenín podľa predloženého vynálezu je opísaná ďalej.

Na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I sú zvlášť vhodné rôzne arylfosfonátdialkylestery. Napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca 3, kde X je furán-2,5-diylová skupina, sa môžu pripraviť z rôznych furanylových prekurzorov. Predpokladá sa, že syntéza iných prekurzorov môže zahŕňať niektoré alebo všetky tieto reakčné kroky a na prípravu rôznych prekurzorov môžu byť potrebné niektoré modifikácie týchto reakcií. 5-Dialkylfosfono-2-furán-karbonylovej zlúčeniny (napríklad 5-dietylfosfono-2-furaldehyd, 5-dietylfosfono-2-acetylfurán) sú veľmi vhodné na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde X je furán-2,5-diylová skupina. Tieto medziprodukty sa pripravujú z furánu alebo derivátov furánu s použitím bežných postupov, ako je litiačná reakcia, chránenie karbonylovej skupiny a odstránenie ochrannnej skupiny z karbonylovej skupiny. Napríklad litiácia furánu s použitím známych postupov (Gschwend Org. React. 1979, 26: 1) nasledovaná adíciou fosforylačného činidla (napríklad ClPO_3R_2) poskytne 2-dialkylfosfonofurány (napríklad 2-dietylfosfonofurán). Tento spôsob sa môže tiež použiť na prípravu furánu substituovaného v polohe 2 (napríklad 2-furoovej kyseliny) pričom sa získa 5-dialkylfosfono-2-substituovaný furán (napríklad 5-dietylfosfono-2-furoová kyselina). Je možné predpokladať, že sa iné arylfosfonátestery môžu tiež pripraviť s použitím tohto prístupu alebo modifikáciou tohto prístupu. Alternatívne sa na prípravu arylfosfonátov môžu použiť iné spôsoby, ako sú reakcie arylhalogenidov alebo triflátov katalyzované prechodným kovom (Baithazar a kol., J. Org. Chem., 1980, 45: 5425; Petrakis a kol., J. Am. Chem. Soc., 1987, 109: 2831; Lu a kol., Synthesis, 1987, 726). Arylfosfonátestery sa môžu tiež pripraviť z arylfosfátov za podmienok aniónového prešmyku (Melvin, Tetrahedron Lett., 1981, 22: 3375; Casteel a kol., Synthesis, 1991, 631). N-Alkoxyarylové soli s derivátmi alkalických kovov dialkylfosfonátu poskytujú iný všeobecný prístup k syntéze heterocaryl-2-fosfonátesterov (Redmore J. Org.

Chem., 1970, 35: 4114).

Na zavedenie druhej skupiny, ako je aldehydová skupina, trialkylstanylová skupina alebo atóm halogénu, na arylfosfonátdialkylester sa môže použiť druhý litiačný krok, aj keď je možné na zavedenie týchto funkčných skupín (napríklad aldehydových skupín) použiť aj iné známe postupy (napríklad Vilsmeier-Hackova reakcie alebo Reimar-Teimann reakcia na prípravu aldehydov). Pri druhom litiačnom kroku, litiovaný aromatický kruh reaguje s činidlami, ktoré buď priamo generujú požadovanú funkčnú skupinu (napríklad na prípravu aldehydu s použitím dimetylformamidu, HCO_2R , atď) alebo s činidlami, ktoré vedú ku skupine, ktorá sa následne transformuje pomocou známych spôsobov na požadovanú skupinu (napríklad alkoholy, estery, nitrily, alkény sa môžu previesť na aldehydy). Napríklad, litiácia 2-dialkylfosfonofuránu (napríklad 2-dietylfosfonofuránu) za normálnych podmienok (napríklad LDA v THF) nasledovaná reakciou takto vznikajúceho aniónu s elektrofilom (napríklad tributylcínchloridom alebo jodidom) poskytne 5-funkcionalizovaný 2-dialkylfosfonofurán (napríklad 5-tributylstanyl-2-dietylfosfonofurán alebo 5-jód-2-dietylfosfonofurán). Tiež sa predpokladá, že sa sled týchto reakcií môže obrátiť, to znamená aldehydová skupina sa môže zaviesť najskôr a potom nasleduje fosforylačná reakcia. Usporiadanie reakcie bude závisieť od reakčných podmienok a ochranných skupín. Pred fosforyláciou môže byť tiež výhodné chrániť niektoré tieto funkčné skupiny s použitím mnohých známych spôsobov (napríklad chránenie aldehydov vo forme acetálov, aminalov; chránenie ketónov vo forme ketálov). Z chránených funkčných skupín sa potom po fosforylácii odstráni ochranné skupiny. (Protective groups in Organic Synthesis, Greene, T. W., 1991, Wiley, New York). Napríklad po chránení 2-furaldehydu ako acetálu 1,3-propándiolu sa uskutoční litiačný krok (napríklad s použitím lítiumdiizopropylamidu) a anión reaguje s dialkylchlórfosfátom (napríklad dietylchlórfosfátom) a po odstránení ochrannej skupiny z acetylovej funkčnej skupiny za normálnych

podmienok sa získa 5-dialkylfosfono-2-furaldehyd (napríklad 5-dietylfosfono-2-furaldehyd). Iným príkladom je príprava 5-keto-2-dialkylfosfonofuránov, ktorá zahŕňa nasledujúce kroky: acyláciu furánu za podmienok Friedel-Craftsovej reakcie, pričom sa získa 2-ketofurán, následné chránenie ketónu ako ketálu (napríklad cyklického ketálu 1,3-propándiolu), potom nasleduje litiačný krok, ktorý je opísaný skôr a získa sa 5-dialkylfosfono-2-furánketón s ketónom chráneným vo forme cyklického ketálu 1,3-propándiolu, a nakoniec sa odstráni ketálová ochranná skupina, napríklad za kyslých podmienok, a získa sa 2-keto-5-dialkylfosfonofurán (napríklad 2-acetyl-5-dietylfosfonofurán). Alternatívne sa môžu 2-ketofurány syntetizovať prostredníctvom paládiom katalyzovanej reakcie medzi 2-trialkylstanylfuránmi (napríklad 2-tributylstanylfuránom) a acylchloridom (napríklad acetylchloridom, izo-butyrylchloridom). Je výhodné, aby v 2-trialkylstanylfuráne bola prítomná fosfonátová skupina (napríklad 2-tributylstanyl-5-dietylfosfonofurán). 2-Keto-5-dialkylfosfonofurány sa môžu tiež pripraviť z 5-dialkylfosfono-2-furoovej kyseliny (napríklad 5-dietylfosfono-2-furoovej kyseliny) konverziou kyseliny na zodpovedajúci acylchlorid a následnou adíciou Grignardovho činidla.

Niektoré zo skôr opísaných medziproduktov sa môžu tiež použiť na syntézu iných vhodných medziproduktov. Napríklad 2-keto-5-dialkylfosfonofurán sa môže ďalej previesť na 1,3-dikarbo-nylový derivát, ktorý je vhodný na prípravu pyrazolov, pyridínov alebo pyrimidínov. Reakcia 2-keto-5-dialkylfosfonofuránu (napríklad 2-acetyl-5-dietylfosfonofuránu) s dialkylformamiddialkylacetálom (napríklad dimetylformamiddimetylacetálom) poskytne 1,3-dikarbo-nylový ekvivalent ako je 2-(3-dialkylamino-2-alkylakryloyl)-5-dialkylfosfonofurán (napríklad 2-(3-dimetylaminokryloyl)-5-dietylfosfonofurán).

Predpokladá sa, že skôr opísané spôsoby syntézy derivátov furánu sa môžu priamo alebo po malých úpravách použiť na syntézu rôznych iných vhodných medziproduktov, ako sú arylfosfonáttestery

(napríklad tienylfosfonátestery, fenylfosfonátestery alebo pyridylfosfonátestery).

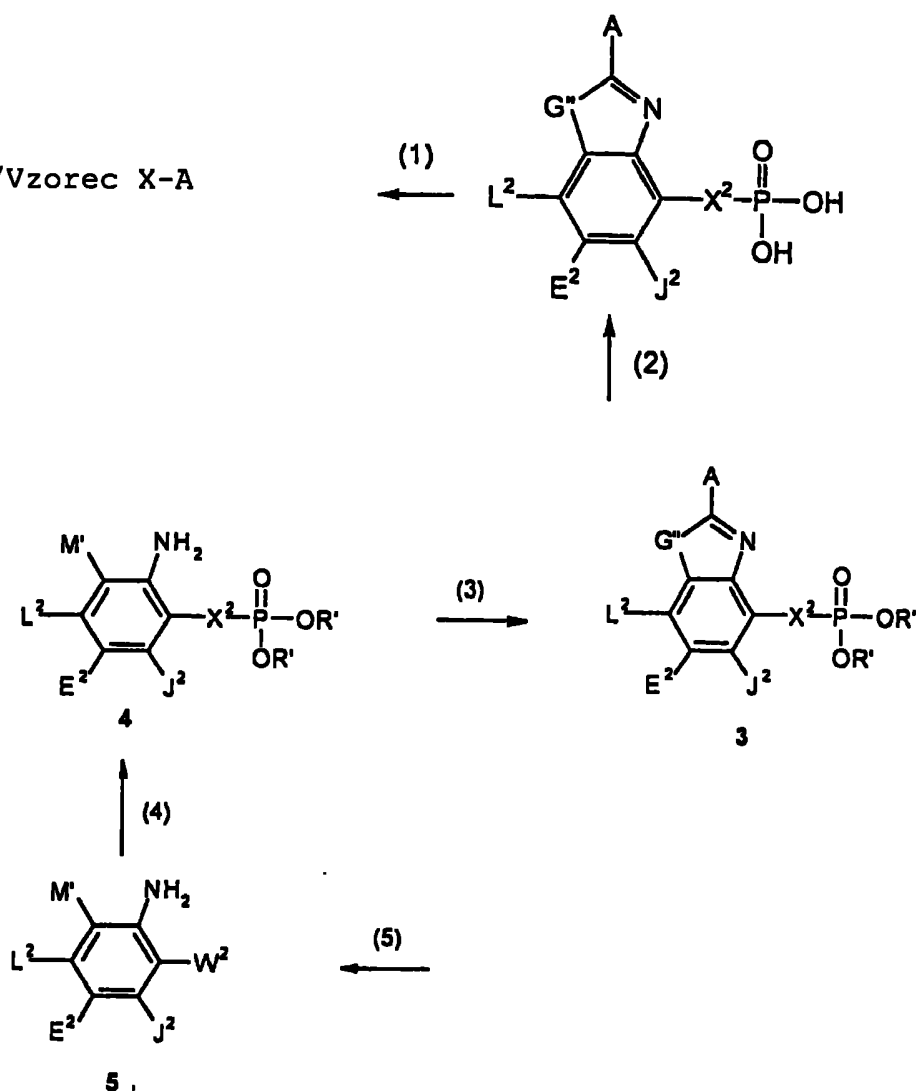
Je možné očakávať, že keď vhodné skôr opísané syntetické spôsoby sa môžu upraviť pre paralelnú syntézu buď na pevnej fáze alebo v roztoku za dosiahnutia rýchleho SAR (vzťahu medzi aktivitou a štruktúrou) pri vývoji inhibítorov FBPázy podľa vynálezu, budú poskytované spôsoby vývoja týchto reakcií úspešné.

Oddiel 2

Syntéza zlúčenín všeobecného vzorca X

Syntéza zlúčenín podľa predloženého vynálezu typicky zahŕňa niektoré alebo všetky nasledujúce všeobecné kroky: (1) prípravu fosfonátového preliečiva; (2) odstránenie ochrannej skupiny z esteru fosfonátu; (3) prípravu heterocyklu; (4) zavedenie fosfonátovej zložky; (5) syntézu derivátu anilínu. Krok (1) a krok (2) sú diskutované v oddiely 1 a diskusia kroku (3), kroku (4) a kroku (5) je uvedená ďalej. Tieto spôsoby sú tiež všeobecne využiteľné na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca X, kde obidve skupiny Y nie sú skupina -O-.

Vzorec X/Vzorec X-A



3) Priprava heterocyklu

i. Benzotiazolový kruhový systém

Zlúčeniny všeobecného vzorca 3, kde G'' je S, to znamená benzotiazoly, sa môžu pripraviť s použitím rôznych syntetických prístupov opísaných v literatúre. Ako príklady sú uvedené dva z nich, ktoré sú diskutované ďalej. Jedným spôsobom je modifikácia komerčne dostupných derivátov benzotiazolu, pričom sa získajú vhodné funkčné skupiny na benzotiazolovom kruhu. Iným spôsobom je anelácia rôznych anilínov (napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca 4), pričom vzniká tiazolová časť benzotiazolového kruhu. Napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca 3, kde $G'' = S$, $A = NH_2$,

L^2 , E^2 , $J^2 = H$, $X^2 = CH_2O$ a $R' = Et$ sa môžu pripraviť z komerčne dostupného 4-metoxy-2-aminotiazolu prostredníctvom dvoj krokovej sekvencie: konverzia 4-metoxy-2-aminobenzotiazolu na 4-hydroxy-2-aminobenzotiazol s činidlom, ako je BBr_3 (Node, M. a kol., J. Org. Chem. 45, 2243-2246, 1980) alebo $AlCl_3$ v prítomnosti tiolu (napríklad $EtSH$) (McOmie, J.F.W. a kol., Org. Synth., Collect. Vol. V, 412, 1973), po ktorej nasleduje alkylácia fenolovej skupiny dietylfosfonometyltrifluórmetylsulfonátom (Phillion, D.P. a kol., Tetrahedron Lett., 27, 1477-1484, 1986) v prítomnosti vhodnej zásady (napríklad hydridu lítneho) v polárnom aprotickom rozpúšťadle (napríklad dimetylformamide), pričom sa získa požadovaná zlúčenina.

Niektoré spôsoby sa môžu použiť na prevedenie rôznych anilínov na benzotiazoly (Sprague, J.M.; Land, A.H., Heterocycle. Compd. 5, 506-13, 1957). Napríklad, 2-aminobenzotiazoly (všeobecný vzorec 3, kde $A = NH_2$) sa môžu pripraviť aneláciou zlúčenín všeobecného vzorca 4, kde $W = H$, s použitím rôznych bežných spôsobov. Jeden spôsob zahŕňa reakciu vhodne substitúovaného anilínu so zmesou $KSCN$ a $CuSO_4$ v metanole, pričom sa získa substituovaný 2-aminobenzotiazol (Ismail, I.A.; Sharp, D.E; Chedekel M.R., J. Org. Chem., 45, 2243-2246, 1980). Alternatívne, 2-aminobenzotiazol sa môže tiež pripraviť reakciou brómu v prítomnosti $KSCN$ v kyseline octovej (Patil, D.G.; Chedekel, M.R., J. Org. Chem., 49, 997-1000, 1984). Napríklad reakcia substitúovaných fenyltiomočovín s brómom v chloroforme poskytne substituované 2-aminobenzotiazoly (Patil, D.G.; Chedekel, M.R., J. Org. Chem. 49, 997-1000, 1984). 2-Aminobenzotiazoly sa môžu tiež pripraviť kondenzáciou orto-jód-anilínov s tiomočovinou v prítomnosti niklového katalyzátora ($NiCl_2(PPh_3)_2$) (Takagi, K., Chem. Lett. 265-266, 1986).

Benzotiazoly môžu podliehať elektrofilnej aromatickej substitúcii, pričom sa získajú benzotiazoly substituované v polohe 6 (Sprague, J.M.; Land, A.H., Heterocycle. Compd. 5, 606-13, 1957). Napríklad bromácia zlúčeniny všeobecného vzorca 3, kde

$G'' = S$, $A = NH_2$, L^2 , E^2 , $J^2 = H$, $X^2 = CH_2O$ a $R' = Et$, brómom v polárnych rozpúšťadlách, ako je kyselina octová, poskytne zlúčeninu všeobecného vzorca 3, kde $E^2 = Br$.

Ďalej, zlúčeniny všeobecného vzorca 3, kde A je atóm halogénu, atóm vodíka, alkoxy skupina, alkyltio skupina alebo alkylová skupina, sa môžu pripraviť zo zodpovedajúcich aminozlúčenín (Larock, Comprehensive organic transformations, VCH, New York, 1989; Trost, Comprehensive organic synthesis; Pergamon press, New York, 1991).

ii. Benzoxazoly

Zlúčeniny všeobecného vzorca 3, kde $G'' = O$, to znamená benzoxazoly, sa môžu pripraviť aneláciou orto-aminofenclov vhodným činidlom (napríklad kyanogénhalogenidom ($A = NH_2$; Alt, K.O. a kol., J. Heterocyclic Chem. 12, 775, 1975) alebo kyselinou octovou ($A = CH_3$; Saa, J.M., J. Org. Chem. 57, 589-594, 1992) alebo trialkylortoformiátom ($A = H$; Org. Prep. Proced. Int., 22, 613, 1990).

(4) Zavedenie fosfonátovej zložky

Zlúčeniny všeobecného vzorca 4 (kde $X^2 = CH_2O$ a $R' =$ alkylová skupina) sa môžu pripraviť rôznymi spôsobmi (napríklad pomocou alkylácie a nukleofilnej substitúcie). Typicky sa zlúčeniny všeobecného vzorca 5, kde M' je hydroxylová skupina, reagujú s vhodnou zásadou (napríklad hydridom sodným) v polárnom aprotickom rozpúšťadle (napríklad dimetylformamide, dimetylsulfoxide) a získaný fenoxidový anion sa môže alkylovať vhodným elektrofilom, výhodne s prítomnou fosfonátovou zložkou (napríklad dietyl-jódmetylfosfonátom, dietyltrifluórmetylsulfonylmetylfosfonátom, dietyl-p-metyltoluénsulfonylmetylfosfonátom). Alkylačný spôsob sa môže použiť u prekurzorových zlúčenín všeobecného vzorca 5, kde je prítomná fenolová skupina a tá sa môže alkylovať zložkou obsahujúcou fosfonát. Alternatívne sa zlúčeniny všeobecného vzorca 4 môžu tiež pripraviť nukleofilnou substitúciou prekur-

zorných zlúčenín na zlúčeniny všeobecného vzorca 5 (kde je v orto polohe vzhľadom na nitroskupinu prítomná halogénová skupina, výhodne atóm fluóru alebo atóm chlóru). Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca 4 (kde $X^2 = \text{CH}_2\text{O}$ a $R' = \text{Et}$) sa môže pripraviť z derivátu 2-chlór-1-nitrobenzénu reakciou s $\text{NaO}-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ v dimetylformamide. Podobne sa môžu pripraviť zlúčeniny všeobecného vzorca 4, kde $X^2 = \text{-alkyl-S-}$ alebo -alkyl-N- .

(5) Syntéza derivátu anilínu

Je známych mnoho syntetických spôsobov na prípravu derivátov anilínu a tieto spôsoby sa môžu použiť na syntézu vhodných medziproduktov, ktoré môžu viesť k zlúčenine všeobecného vzorca X. Napríklad rôzne alkenylové skupiny alebo arylové skupiny sa môžu zaviesť na benzénový kruh prostredníctvom reakcií katalyzovaných prechodnými kovmi (Kasibhatla, S.R., a kol. WO 98/39343 a odkazy tu citované); anilíny sa môžu pripraviť zo zodpovedajúcich nitroderivátov pomocou redukčných reakcií (napríklad hydrogenačných reakcií v prítomnosti 10% paládia na uhlí alebo redukciou s použitím chloridu cínateho v chlorovodíku (Patil, D.G.; Chedekel, M.R., J. Org. Chem. 49, 997-1000, 1984)).

Príklad 1

Príprava 5-dietylfosfeno-2-furaldehydu (1)

Krok A

Roztok 1 mmol dietylacetálu 2-furaldehydu v tetrahydrofuráne pri -78°C reaguje s 1 mmol $n\text{-BuLi}$. Po 1 hodine sa pridá 1,2 mmol dietylchlórfosfátu a reakčná zmes sa mieša 40 minút. Po extrakcii a odparení sa získa hnedý olej.

Krok B

Získaný hnedý olej reaguje pri 90°C 4 hodiny s 80 % kyselinou octovou. Po extrakcii a chromatografii sa získa zlúčenina všeobecného vzorca 1 vo forme číreho žltého oleja. Alternatívne sa môže tento aldehyd získať z furánu podľa postupu opísaného ďalej.

Krok C

Roztok 1 mmol furánu v dietyléteri, 0,5 hodiny pri -78°C reaguje s 1 mmol TMEDA (N,N,N',N'-tetrametyletyléndiamín) a 2 mmol *n*-BuLi. K reakčnej zmesi sa pridá 1,2 mmol dietylchlórfofátu a reakčná zmes sa mieša ďalšiu hodinu. Po extrakcii a destilácii sa získa dietyl-2-furánfosfonát vo forme číreho oleja.

Krok D

Roztok 1 mmol dietyl-2-furánfosfonátu v tetrahydrofuráne 20 minút reaguje pri teplote -78°C s 1,12 mmol LDA (lítium-N,N-diizopropylamid). Pridá sa 1,5 mmol metylformiátu a reakčná zmes sa mieša 1 hodinu. Po extrakcii a chromatografii sa získa zlúčenina všeobecného vzorca 1 vo forme číreho žltého oleja. Výhodne sa môže tento aldehyd pripraviť z 2-furaldehydu, ako je opísané ďalej.

Krok E

Roztok 1 mmol 2-furaldehydu a 1 mmol N,N'-dimetyletyléndiamínu v toluéne sa zahrieva do varu pod spätným chladičom a vznikajúca voda sa odoberá pomocou Dean-Starkovho zariadenia. Po 2 hodinách sa rozpúšťadlo odparí vo vákuu a zvyšok sa destiluje, pričom sa získa furán-2-(N,N'-dimetylimidazolidínu) vo forme bezfarebného oleja. Teplota varu 59 až 61°C (0,4 kPa).

Krok F

Roztok 1 mmol furán-2-(N,N'-dimetylimidazolidínu) a 1 mmol TMEDA v tetrahydrofuráne reaguje pri teplote -40 až -48°C s

1,3 mmol *n*-BuLi. Reakčná zmes sa mieša 1,5 hodiny pri teplote 0°C a potom sa ochladí na -55°C a reaguje s roztokom 1,1 mmol dietylchlórfosfátu v tetrahydrofuráne. Po 12 hodinách miešania pri 25°C sa reakčná zmes odparí a extrahuje sa, pričom sa získa 5-dietylfosfonofurán-2-(*N,N'*-dimetylimidazolidínu) vo forme hnedého oleja.

Krok G

Roztok 1 mmol 5-dietylfosfonofurán-2-(*N,N'*-dimetylimidazolidínu) vo vode reaguje s koncentrovanou kyselinou sírovou pri pH 1. Po extrakcii a chromatografii sa získa zlúčenina 1 vo forme číreho žltého oleja.

Príklad 2

Príprava 5-dietylfosfono-2-[(1-oxo)alkyl]furánov a 6-dietylfosfono-2-[(1-oxo)alkyl]pyridínov

Krok A

Roztok 1,3 mmol furánu v toluéne 3,5 hodiny reaguje pri 56°C s 1 mmol 4-metylpentánovej kyseliny, 1,2 mmol anhydridu trifluóroctovej kyseliny a 0,1 mmol éterátu fluoridu boritého. Reakčná zmes sa po ochladení rozloží 1,9 mmol vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a filtruje sa cez kremelinu. Po extrakcii, odparení a destilácii sa získa 2-[(4-metyl-1-oxo)pentyl]furán vo forme hnedého oleja (teplota varu 65-77°C pri 13,3 Pa).

Krok B

Roztok 1 mmol 2-[(4-metyl-1-oxo)pentyl]furánu v benzéne reaguje s 2,1 mmol etylénglykolu a 0,05 mmol *p*-toluénsulfónovej kyseliny za varu pod spätným chladičom 60 hodín a vznikajúca voda sa odoberá pomocou Dean-Starkovej aparatury. Pridá sa 3,6 mmol trietylortoformiátu a získaná zmes sa zahrieva do varu pod spätným chladičom ďalšiu hodinu. Po extrakcii a odparení sa získa 2-(2-furanyl)-2-[(3-metyl)butyl]-1,3-dioxolán vo forme oranžovej kvapaliny.

Krok C

Roztok 1 mmol 2-(2-furanyl)-2-[(3-metyl)butyl]-1,3-dioxolánu v tetrahydrofuráne pri -45°C reaguje s 1 mmol TMEDA a 1,1 mmol *n*-BuLi a získaná reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri -5 až 0°C . Získaná reakčná zmes sa ochladí na -45°C a pomocou kanyly sa pri -45°C pridá k roztoku dietylchlórfosfátu v tetrahydrofuráne. Reakčná zmes sa postupne, v priebehu 1,25 hodiny, zohreje na teplotu miestnosti. Po extrakcii a odparení sa získa 2-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]-2-[(3-metyl)butyl]-1,3-dioxolán vo forme tmavého oleja.

Krok D

Roztok 1 mmol 2-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]-2-[(3-metyl)butyl]-1,3-dioxolánu v metanole 18 hodín pri 60°C reaguje s 0,2 mmol 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Po extrakcii a destilácii sa získa 5-dietylfosfono-2-[(4-metyl-1-oxo)pentyl]furánu (2.1) vo forme svetlo oranžového oleja (teplota varu $152-156^{\circ}\text{C}$, 13,3 Pa).

Podľa tohto postupu sa pripraví tiež nasledujúce zlúčeniny:

(2.2) 5-dietylfosfono-2-acetyl-furán: teplota varu $125-136^{\circ}\text{C}$, 13,3 Pa.

(2.3) 5-dietylfosfono-2-[(1-oxo)butyl]furán: teplota varu $130-145^{\circ}\text{C}$, 10,7 Pa.

Alternatívne sa môžu tieto zlúčeniny pripraviť pomocou nasledujúcich postupov:

Krok E

Roztok 1 mmol 2-[(4-metyl-1-oxo)pentyl]furánu (pripraveného podľa kroku A) v benzéne reaguje s 2,1 mmol *N,N*-dimetylhydrazínu a 0,05 mmol kyseliny trifluóroctovej 6 hodín za varu pod spätným chladičom. Po extrakcii a odparení sa získa *N,N*-dimetylhydrazón 2-[(4-metyl-1-oxo)pentyl]furánu vo forme hnedej kvapaliny.

Krok F

N,N-dimetylhydrazón 2-[(4-metyl-1-oxo)pentyl]furánu reaguje podľa postupu opísaného v kroku C, pričom sa získa N,N-dimetylhydrazón 2-[(4-metyl-1-oxo)pentyl]-5-dietylfosfonofurán vo forme hnedej kvapaliny, ktorá reaguje s 1,1 ekvivalentu chloridu meďnatého 6 hodín pri 25°C v zmesi etanolu a vody. Po extrakcii a destilácii sa získa zlúčenina 2.1 vo forme svetlo oranžového oleja.

Niektoré 5-dietylfosfono-2-[(1-oxo)alkyl]furány sa pripravujú podľa nasledujúceho postupu:

Krok G

Roztok 1 mmol zlúčeniny 1 a 1,1 mmol 1,3-propanedithiolu v chloroforme reaguje s 0,1 mmol éterátu fluoridu boricého 24 hodín pri teplote 25°C. Po odparení a chromatografii sa získa 2-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]-1,3-ditian vo forme svetlo žltého oleja.

Roztok 1 mmol 2-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]-1,3-ditianu v tetrahydrofuráne sa ochladí na -78°C a reaguje s 1,2 mmol n-BuLi. Po 1 hodine pri -78°C reakčná zmes reaguje s cyklopropánmetylbromidom a reakčná zmes sa mieša ďalšiu hodinu pri -78°C. Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]-2-cyklopropánmetyl-1,3-ditian vo forme oleja.

Roztok 1 mmol 2-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]-2-cyklopropánmetyl-1,3-ditianu v zmesi acetonitrilu a vody reaguje s 2 mmol [bis(trifluóracetoxy)jód]benzénu 24 hodín pri teplote 25°C. Po extrakcii a chromatografii sa získa 5-dietylfosfono-2-(2-cyklopropylacetyl)furán vo forme svetlo oranžového oleja.

Podľa tohto postupu sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

(2.4) 5-Dietylfosfono-2-(2-etoxykarbonylacetyl)furán

(2.5) 5-Dietylfosfono-2-(2-metyltioacetyl)furán

(2.6) 6-Dietylfosfono-2-acetylpyridín

Príklad 3

Príprava 4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazolov, 4-[2-(6-fosfono)pyridyl]tiazolov a 4-[2-(5-fosfono)furanyl]selenazolov

Krok A

Roztok 1 mmol zlúčeniny 2.1 v etanole reaguje s 2,2 mmol bromidu meďnatého 3 hodiny za varu pod spätným chladičom. Ochladená reakčná zmes sa filtruje a filtrát sa odparí do sucha. Získaný tmavý olej sa čistí pomocou chromatografie, pričom sa získa 5-dietylfosfono-2-[(2-bróm-4-metyl-1-oxo)pentyl]furán vo forme oranžového oleja.

Krok B

Roztok 1 mmol 5-dietylfosfono-2-[(2-bróm-4-metyl-1-oxo)pentyl]furánu a 2 mmol tiomočoviny v etanole sa 2 hodiny zahrieva do varu pod spätným chladičom. Ochladená reakčná zmes sa odparí do sucha a získaná žltá pena sa suspenduje v nasýtenom vodnom roztoku hydrogenuhličitanu sodného (pH = 8). Získaná žltá pevná látka sa odfiltruje a získa sa 2-amino-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol.

Krok C

Roztok 1 mmol 2-amino-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazolu v dichlórmétáne reaguje 8 hodín pri 25°C s 10 mmol brómtrimetylsilánu. Reakčná zmes sa odparí do sucha a zvyšok sa suspenduje vo vode. Získaná pevná látka sa odfiltruje a získa sa 2-amino-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol (3.1) vo forme belavej pevnej látky. Teplota topenia > 250°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{15}N_2O_4PS + 1,25 HBr$: C: 32,75; H: 4,06; N: 6,94. Nájdene: C: 32,39; H: 4,33; N: 7,18.

Podľa postupu opísaného skôr alebo v niektorých prípadoch po miernych úpravách s použitím bežných spôsobov sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

(3.2) 2-Metyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{16}NO_4PS + HBr + 0,1 CH_2Cl_2$: C: 37,20; H: 4,44; N: 3,58. Nájdene: C: 37,24; H: 4,56; N: 3,30.

(3.3) 4-[2-(5-Fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_7H_6NO_4PS + 0,65 HBr$: C: 29,63; H: 2,36; N: 4,94. Nájdene: C: 29,92; H: 2,66; N: 4,57.

(3.4) 2-Metyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia 235-236°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_8NO_4PS + 0,25 H_2O$: C: 38,48; H: 3,43; N: 5,61. Nájdene: C: 38,68; H: 3,33; N: 5,36.

(3.5) 2-Fenyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{17}H_{18}NO_4PS + HBr$: C: 45,96; H: 4,31; N: 3,15. Nájdene: C: 45,56; H: 4,26; N: 2,76.

(3.6) 2-Izopropyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia 194-195°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{12}NO_4PS$: C: 43,96; H: 4,43; N: 5,13. Nájdene: C: 43,70; H: 4,35; N: 4,75.

(3.7) 5-Izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia 164-166°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{14}NO_4PS$: C: 45,99; H: 4,91; N: 4,88. Nájdene: C: 45,63; H: 5,01; N: 4,73.

(3.8) 2-Aminotiokarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia 189-191°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_7N_2O_4PS_2$: C: 33,10; H: 2,43; N: 9,65. Nájdene: C: 33,14; H: 2,50; N: 9,32.

(3.9) 2-(1-Piperidyl)-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{16}H_{23}N_2O_4PS + 1,3 HBr$: C: 40,41; H: 5,15; N: 5,89. Nájdene: C: 40,46; H: 5,36; N: 5,53.

(3.10) 2-(2-Tienyl)-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{15}H_{16}NO_4PS_2 + 0,75 H_2O$: C: 47,05; H: 4,61; N: 3,66. Nájdene: C: 47,39; H: 4,36; N: 3,28.

(3.11) 2-(3-Pyridyl)-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{16}H_{11}N_2O_4PS + 3,75 HBr$: C: 28,78; H: 3,13; N: 4,20. Nájdene: C: 28,73; H: 2,73; N: 4,53.

(3.12) 2-Acetamido-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol.

Teplota topenia 179-181°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{13}H_{17}N_2O_5PS + 0,25 H_2O$: C: 44,76; H: 5,06; N: 8,03. Nájdené: C: 44,73; H: 5,07; N: 7,89.

(3.13) 2-Amino-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_7H_7N_2O_4PS$: C: 34,15; H: 2,87; N: 11,38. Nájdené: C: 33,88; H: 2,83; N: 11,17.

(3.14) 2-Metylamino-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia 202-205°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{17}N_2O_4PS + 0,5 H_2O$: C: 44,30; H: 5,58; N: 8,60. Nájdené: C: 44,67; H: 5,27; N: 8,43.

(3.15) 2-(N-amino-N-metyl)amino-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia 179-181°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{18}N_3O_4PS + 1,25 HBr$: C: 33,33; H: 4,49; N: 9,72. Nájdené: C: 33,46; H: 4,81; N: 9,72.

(3.16) 2-Amino-5-metyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia 200-220°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_9N_2O_4PS + 0,65 HBr$: C: 30,72; H: 3,11; N: 8,96. Nájdené: C: 30,66; H: 3,33; N: 8,85.

(3.17) 2,5-Dimetyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia 195°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_{13}N_2O_4PS + 0,7 HBr$: C: 34,22; H: 3,41; N: 4,43. Nájdené: C: 34,06; H: 3,54; N: 4,12.

(3.18) 2-Aminotiokarbonyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{15}N_2O_4PS_2 + 0,1 HBr + 0,3 EtOAc$: C: 41,62; H: 4,63; N: 7,35. Nájdené: C: 41,72; H: 4,30; N: 7,17.

(3.19) 2-Etoxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia 163-165°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{13}H_{15}NO_5PS + 0,5 H_2O$: C: 38,47; H: 3,55; N: 4,49. Nájdené: C: 38,35; H: 3,30; N: 4,42.

(3.20) 2-Amino-5-izopropyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{13}N_2O_4PS + 1 HBr$: C: 32,53; H: 3,82; N: 7,59. Nájdené: C: 32,90; H: 3,78; N: 7,65.

(3.21) 2-Amino-5-etyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia $> 250^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$: C: 39,42; H: 4,04; N: 10,22. Nájdene: C: 39,02; H: 4,15; N: 9,92.

(3.22) 2-Kyanometyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia $204\text{--}206^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$: C: 40,01; H: 2,61; N: 10,37. Nájdene: C: 39,69; H: 2,64; N: 10,03.

(3.23) 2-Aminotiokarbonylamino-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanlyl]tiazol. Teplota topenia $177\text{--}182^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{PS}_2 + 0,2 \text{ hexán} + 0,3 \text{ HBr}$: C: 39,35; H: 4,78; N: 10,43. Nájdene: C: 39,61; H: 4,48; N: 10,24.

(3.24) 2-Amino-5-propyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia $235\text{--}237^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS} + 0,3 \text{ H}_2\text{O}$: C: 40,90; H: 4,67; N: 9,54. Nájdene: C: 40,91; H: 4,44; N: 9,37.

(3.25) 2-Amino-5-etoxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia $248\text{--}250^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS} + 0,1 \text{ HBr}$: C: 36,81; H: 3,43; N: 8,58. Nájdene: C: 36,99; H: 3,35; N: 8,84.

(3.26) 2-Amino-5-metyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia $181\text{--}184^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}_2 + 0,4 \text{ H}_2\text{C}$: C: 32,08; H: 3,30; N: 9,35. Nájdene: C: 32,09; H: 3,31; N: 9,15.

(3.27) 2-Amino-5-cyklopropyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS} + 1 \text{ H}_2\text{O} + 0,75 \text{ HBr}$: C: 32,91; H: 3,80; N: 7,68. Nájdene: C: 33,10; H: 3,80; N: 7,34.

(3.28) 2-Amino-5-metánsulfinyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia $> 250^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}_2 + 0,35 \text{ NaCl}$: C: 29,23; H: 2,76; N: 8,52. Nájdene: C: 29,37; H: 2,52; N: 8,44.

(3.29) 2-Amino-5-benzyloxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS} + 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: C:

46,93; H: 3,52; N: 7,30. Nájdené: C: 46,64; H: 3,18; N: 7,20.

(3.30) 2-Amino-5-cyklobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{13}N_2O_4PS + 0,15 HBr + 0,15 H_2O$: C: 41,93; H: 4,30; N: 8,89. Nájdené: C: 42,18; H: 4,49; N: 8,53.

(3.31) Hydrobromid 2-amino-5-cyklopropyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazolu. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{11}N_2O_4PSBr + 0,73 HBr + 0,15 MeOH + 0,5 H_2O$: C: 33,95; H: 3,74; N: 7,80; S: 8,93; Br: 16,24. Nájdené: C: 33,72; H: 3,79; N: 7,65; S: 9,26; Br: 16,03.

(3.32) Dihydrobromid 2-amino-5-[(N,N-dimetyl)aminometyl]-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazolu. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{16}N_3O_4Br_2PS + 0,8 CH_2Cl_2$: C: 24,34; H: 3,33; N: 7,88. Nájdené: C: 24,23; H: 3,35; N: 7,64.

(3.33) 2-Amino-5-metoxycarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia 227°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_9N_2O_6PS + 0,1 H_2O + 0,2 HBr$: C: 33,55; H: 2,94; N: 8,69. Nájdené: C: 33,46; H: 3,02; N: 8,49.

(3.34) 2-Amino-5-etyltiokarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia 245°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{11}N_2O_5PS_2$: C: 35,93; H: 3,32; N: 8,38. Nájdené: C: 35,98; H: 3,13; N: 8,17.

(3.35) 2-Amino-5-propyloxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia 245°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{13}N_2O_6PS$: C: 39,76; H: 3,94; N: 8,43. Nájdené: C: 39,77; H: 3,72; N: 8,19.

(3.36) 2-Amino-5-benzyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{14}H_{13}N_2O_4PS + H_2O$: C: 47,46; H: 4,27; N: 7,91. Nájdené: C: 47,24; H: 4,08; N: 7,85.

(3.37) Dihydrobromid 2-amino-5-[(N,N-dietyl)aminometyl]-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazolu. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{20}N_3O_4Br_2PS + 0,1 HBr + 1,4 MeOH$: C: 29,47; H: 4,74; N: 7,69. Nájdené: C: 29,41; H: 4,60; N: 7,32.

(3.38) 2-Amino-5-[(N,N-dimetyl)karbamoyl]-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{12}N_3O_5PS + 1,3 \text{ HBr} + 1,0 \text{ H}_2\text{O} + 0,3 \text{ acetón}$: C: 28,59; H: 3,76; N: 9,18. Nájdene: C: 28,40; H: 3,88; N: 9,01.

(3.39) 2-Amino-5-karboxyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_7N_2O_6PS + 0,2 \text{ HBr} + 0,1 \text{ H}_2\text{O}$: C: 31,18; H: 2,42; N: 9,09. Nájdene: C: 31,11; H: 2,42; N: 8,83.

(3.40) 2-Amino-5-izopropoxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia 240°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{13}N_2O_5PS$: C: 39,76; H: 3,94; N: 8,43. Nájdene: C: 39,42; H: 3,67; N: 8,09.

(3.41) 2-Metyl-5-etyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{13}H_{12}O_4PNS + 0,75 \text{ HBr} + 0,35 \text{ H}_2\text{C}$: C: 36,02; H: 4,13; N: 4,06. Nájdene: C: 36,34; H: 3,86; N: 3,69.

(3.42) 2-Metyl-5-cyklopropyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{12}NO_4PS + 0,3 \text{ HBr} + 0,5 \text{ CHCl}_3$: C: 37,41; H: 3,49; N: 3,79. Nájdene: C: 37,61; H: 3,29; N: 3,41.

(3.43) 2-Metyl-5-etoxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{12}NO_6PS$: C: 41,64; H: 3,81; N: 4,40. Nájdene: C: 41,61; H: 3,78; N: 4,39.

(3.44) 2-[(N-acetyl)amino]-5-metoxymetyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{13}N_2C_2PS + 0,15 \text{ HBr}$: C: 38,36; H: 3,85; N: 8,13. Nájdene: C: 38,74; H: 3,44; N: 8,13.

(3.45) Dihydrobromid 2-amino-5-(4-morfolinyl)metyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazolu. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{18}Br_2N_3O_5PS + 0,25 \text{ HBr}$: C: 27,33; H: 3,49; N: 7,97. Nájdene: C: 27,55; H: 3,75; N: 7,62.

(3.46) 2-Amino-5-cyklopropylmetoxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia 238°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{13}N_2O_5PS$: C: 41,86; H: 3,81; N: 8,14. Nájdene: C: 41,69; H: 3,70; N: 8,01.

(3.47) N,N-dicyklohexylamóniová soľ 2-amino-5-metyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazolu. Teplota topenia $> 250^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}_2 + 1,15 \text{ C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}$: C: 52,28; H: 7,13; N: 8,81. Nájdene: C: 52,12; H: 7,17; N: 8,81.

(3.48) 2-[(N-Dansyl)amino]-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6\text{PS}_2 + 0,5 \text{ HBr}$: C: 47,96; H: 4,64; N: 7,29. Nájdene: C: 48,23; H: 4,67; N: 7,22.

(3.49) 2-Amino-5-(2,2,2-trifluóretyl)-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{F}_3\text{O}_4\text{PS}$: C: 32,94; H: 2,46; N: 8,54. Nájdene: C: 32,57; H: 2,64; N: 8,14.

(3.50) 2-Metyl-5-metyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{PS}_2$: C: 37,11; H: 3,46; N: 4,81. Nájdene: C: 36,72; H: 3,23; N: 4,60.

(3.51) Amóniová soľ 2-amino-5-metyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-tiazolu. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{PS}_2$: C: 31,07; H: 3,91; N: 13,59. Nájdene: C: 31,28; H: 3,75; N: 13,60.

(3.52) 2-Kyano-5-etyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$: C: 42,26; H: 3,19; N: 9,86. Nájdene: C: 41,96; H: 2,95; N: 9,76.

(3.53) 2-Amino-5-hydroxymetyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$: C: 34,79; H: 3,28; N: 10,14. Nájdene: C: 34,57; H: 3,00; N: 10,04.

(3.54) 2-Kyano-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS} + 0,09 \text{ HBr}$: C: 46,15; H: 4,20; N: 8,97. Nájdene: C: 44,81; H: 3,91; N: 8,51.

(3.55) Hydrobromid 2-amino-5-izopropyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazolu. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{PS}_2$: C: 29,94; H: 3,52; N: 6,98. Nájdene: C: 30,10; H: 3,20; N: 6,70.

(3.56) 2-Amino-5-fenyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}_2$: C: 44,07; H: 3,13; N: 7,91. Nájdene: C: 43,83; H: 3,07; N: 7,74.

(3.57) 2-Amino-5-terc-butyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol.

Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{15}N_2O_4PS_2 + 0,6 CH_2Cl_2$: C: 36,16; H: 4,24; N: 7,27. Nájdene: C: 36,39; H: 3,86; N: 7,21.

(3.58) Hydrobromid 2-amino-5-propyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-tiazolu. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{14}BrN_2O_4PS_2$: C: 29,94; H: 3,52; N: 6,98. Nájdene: C: 29,58; H: 3,50; N: 6,84.

(3.59) 2-Amino-5-etylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_{11}N_2O_4PS_2 + 0,25 HBr$: C: 33,11; H: 3,47; N: 8,58. Nájdene: C: 33,30; H: 3,42; N: 8,60.

(3.60) 2-[(N-terc-butyloxykarbonyl)amino]-5-metoxymetyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{14}H_{23}N_2O_7PS$: C: 43,08; H: 4,91; N: 7,18. Nájdene: C: 42,69; H: 4,58; N: 7,39.

(3.61) 2-Hydroxyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_9NO_5PS$: C: 34,02; H: 2,45; N: 5,67. Nájdene: C: 33,69; H: 2,42; N: 5,39.

(3.62) 2-Hydroxyl-5-etyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_{11}NO_5PS$: C: 39,28; H: 3,66; N: 5,09. Nájdene: C: 39,04; H: 3,44; N: 4,93.

(3.63) 2-Hydroxyl-5-izopropyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{13}NO_5PS + 0,1 HBr$: C: 40,39; H: 4,10; N: 4,71. Nájdene: C: 40,44; H: 4,11; N: 4,63.

(3.64) 2-Hydroxyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{15}NO_5PS$: C: 43,57; H: 4,65; N: 4,62. Nájdene: C: 43,45; H: 4,66; N: 4,46.

(3.65) 5-Etoxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{10}NO_6PS$: C: 39,61; H: 3,32; N: 4,62. Nájdene: C: 39,60; H: 3,24; N: 4,47.

(3.66) 2-Amino-5-vinyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_9N_2O_4PS + 0,28 HCl$: C: 37,66; H: 3,26; N: 9,46. Nájdene: C: 37,96; H: 3,37; N: 9,10.

(3.67) Hydrobromid 2-amino-4-[2-(6-fosfono)pyridyl]tiazolu.

(3.68) 2-Metylthio-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol.

Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{16}NO_4PS_2$: C: 43,24; H: 4,84; N: 4,20. Nájdene: C: 43,55; H: 4,63; N: 4,46.

(3.69) 2-Amino-5-izobutyl-4-[2-(3-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{15}N_2O_4PS + 0,1 H_2O$: C: 43,45; H: 5,04; N: 9,21. Nájdene: C: 43,68; H: 5,38; N: 8,98.

(3.70) 2-Amino-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]selenazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{15}N_2O_4PSe + 0,14 HBr + 0,6 EtOAc$: C: 38,93; H: 4,86; N: 6,78. Nájdene: C: 39,18; H: 4,53; N: 6,61.

(3.71) 2-Amino-5-metyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]selenazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_9N_2O_4PSSe + 0,7 HBr + 0,2 EtOAc$: C: 25,57; H: 2,75; N: 6,78. Nájdene: C: 25,46; H: 2,49; N: 6,74.

(3.72) 2-Amino-5-etyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]selenazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_{11}N_2O_4PSe + HBr$: C: 26,59; H: 3,01; N: 6,97. Nájdene: C: 26,60; H: 3,16; N: 6,81.

Príklad 4

Príprava 5-halogén-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazolov

Krok A

Roztok 1 mmol 2-amino-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazolu (pripraveného ako v kroku B príkladu 3) v chloroforme 1 hodinu pri 25°C reaguje s 1,5 mmol N-brómsukcínimidu (NBS). Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-amino-5-bróm-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol vo forme hnedej pevnej látky.

Krok B

2-Amino-5-bróm-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol reaguje podľa kroku C opísaného v príklade 3, pričom sa získa 2-amino-5-bróm-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol (4.1) vo forme žltej pevnej látky. Teplota topenia > 230°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_7H_6N_2O_4PSBr$: C: 25,86; H: 1,86; N: 8,62. Nájdene: C: 25,93; H: 1,64; N: 8,53.

Podľa tohto postupu sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

(4.2) 2-Amino-5-chlór-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_7H_6N_2O_4PSCl$: C: 29,96; H: 2,16; N: 9,98. Nájdené: C: 29,99; H: 1,97; N: 9,75.

(4.3) 2-Amino-5-jód-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_7H_6N_2O_4PSI$: C: 22,42; H: 2,28; N: 6,70. Nájdené: C: 22,32; H: 2,10; N: 6,31.

(4.4) 2,5-Dibróm-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_7H_4NO_4PSBr_2$: C: 21,62; H: 1,04; N: 3,60. Nájdené: C: 21,88; H: 0,83; N: 3,66.

Príklad 5

Príprava 2-halogén-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazolov

Krok A

Roztok 1 mmol 2-amino-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazolu (pripraveného podľa postupu opísaného v kroku B príkladu 3) v acetonitrile 1 hodinu pri 0°C reaguje s 1,2 mmol bromidu meďnatého a 1,2 mmol izoamylnitritu. Po extrakcii a chromatografii sa získajú 2-bróm-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol vo forme hnedej pevnej látky.

Krok B

2-Bróm-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3, pričom sa získajú 2-bróm-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol (5.1) vo forme žltej hygroskopickú pevnej látky. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{13}NO_4PSBr$: C: 36,08; H: 3,58; N: 3,83. Nájdené: C: 36,47; H: 3,66; N: 3,69.

Podľa tohto postupu sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

(5.2) 2-Chlór-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{13}NO_4PSCl$: C: 41,07; H: 4,07; N: 4,35. Nájdené: C: 40,77; H: 4,31; N: 4,05.

(5.3) 2-Bróm-5-metyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_7NO_4PS_2Br$: C: 26,98; H: 1,98; N: 3,93. Nájdené: C: 27,21; H: 1,82; N: 3,84.

Príklad 6

Príprava rôznych 2- a 5-substituovaných 4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazolov

Krok A

Roztok 1 mmol 2-bróm-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazolu (pripraveného podľa postupu opísaného v kroku A príkladu 5) v dimetylformamide sa pod dusíkovou atmosférou, pri $100^\circ C$ reaguje s 5 mmol tributyl(vinyl)cínu (5 mmol) a 0,05 mmol paládiumbis(trifenylfosfín)dichloridu. Po 5 hodinách sa reakčná zmes ochladí a zvyšok sa chromatograficky čistí, pričom sa získa 2-vinyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol vo forme žltej pevnej látky.

Krok B

2-Vinyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-vinyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol (6.1) vo forme žltej pevnej látky. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{13}H_{15}NO_4PS + 1 HBr + 0,1 H_2O$: C: 39,43; H: 4,38; N: 3,54. Nájdené: C: 39,18; H: 4,39; N: 3,56.

Tento spôsob sa môže tiež použiť na prípravu rôznych 5-substituovaných 4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazolov z ich zodpovedajúcich halogenidov.

Krok C

2-Amino-5-bróm-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku A s použitím 2-tributylstanylfuránu ako kondenzačného partnera a získa sa 2-amino-5-(2-furanyl)-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol.

Krok D

2-Amino-5-(2-furanyl)-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol

reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-amino-5-(2-furanyl)-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol (6.2). Teplota topenia 190-210°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_9N_2O_5PS$ + 0,25 HBr: C: 39,74; H: 2,80; N: 8,43. Nájdené: C: 39,83; H: 2,92; N: 8,46.

Podľa tohto postupu sa pripraví tiež nasledujúca zlúčenina:

(6.3) 2-Amino-5-(2-tienyl)-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_9N_2O_4PS_2$ + 0,3 EtOAc + 0,11 HBr: C: 40,77; H: 3,40; N: 7,79. Nájdené: C: 40,87; H: 3,04; N: 7,45.

Príklad 7

Príprava 2-etyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazolov

Krok A

Roztok 1 mmol 2-vinyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furan-yl]tiazolu (pripraveného podľa kroku A príkladu 6) v etanole, 12 hodín reaguje s 0,05 mmol paládia na uhlí pri tlaku vodíka 100 kPa. Reakčná zmes sa filtruje, filtrát sa odparí a zvyšok sa čistí pomocou chromatografie a získa sa 2-etyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol vo forme žltej peny.

Krok B

2-Etyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-etyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol (7.1) vo forme žltej pevnej látky. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{13}H_{16}NO_4PS$ + 1 HBr: C: 39,41; H: 4,83; N: 3,53. Nájdené: C: 39,65; H: 4,79; N: 3,61.

Príklad 8

Príprava 4-fosfonometoxymetyltiazolov

Krok A

Roztok 1 mmol dietylhydroxymetylfosfonátu v dimetylformamide pri 0°C reaguje s 1,2 mmol hydridu sodného a potom s 1 mmol 2-metyl-4-chlórmetyltiazolu a zmes sa mieša 12 hodín pri 25°C. Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-metyl-4-(dietylfosfonometoxymetyl)tiazol.

Krok B

2-Metyl-4-dietylfosfonometoxymetyltiazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-metyl-4-fosfonometoxymetyltiazol (8.1). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_6H_{10}NO_4PS + 0,5 HBr + 0,5 H_2O$: C: 26,43; H: 4,25; N: 5,14. Nájdené: C: 26,52; H: 4,22; N: 4,84.

Krok C

2-Metyl-4-dietylfosfonometoxymetyltiazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku A príkladu 4 a potom podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 5-bróm-2-metyl-4-fosfonometoxymetyltiazol (8.2). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_6H_9NO_4PSBr + 0,5 HBr$: C: 21,04; H: 2,80; N: 4,09. Nájdené: C: 21,13; H: 2,69; N: 4,01.

Krok D

Roztok 1 mmol etyl-2-[(N-Boc)amino]-4-tiazolkarboxylátu v 10 ml dichlórmétanu sa ochladí na -78°C a reaguje s 5 ml (1M) DIBAL-H. Reakčná zmes sa mieša 3 hodiny pri -60°C a rozloží sa pridaním suspenzie fluoridu sodného vo vode (1 g/1 ml). Získaná zmes sa filtruje a filtrát sa odparí, pričom sa získa 2-[(N-Boc)amino]-4-hydroxymetyltiazol vo forme pevnej látky.

Krok E

Roztok 1 mmol 2-[(N-Boc)amino]-4-hydroxymetyltiazolu v 10 ml dimetylformamidu sa ochladí na 0°C a reaguje s 1,1 mmol hydridu sodného. Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, potom sa pridá 1,1 mmol fosfonometyltrifluórmétánsulfonátu. Po 4 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa reakčná zmes odparí do sucha.

Po chromatografii zvyšku sa získa 2-[(N-boc)amino]-4-dietylfosfonometoxylmetylthiazol vo forme pevnej látky.

Krok F

2-[(N-Boc)amino]-4-dietylfosfonometoxylmetylthiazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-amino-4-fosfonometoxymetylthiazol (8.3) vo forme pevnej látky. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_5H_9N_2O_4PS + 0,16 HBr + 0,1 MeOH$: C: 25,49; H: 4,01; N: 11,66. Nájdené: C: 25,68; H: 3,84; N: 11,33.

Príklad 9

Príprava 2-karbamoyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolov

Krok A

Roztok 1 mmol 2-etoxykarbonyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]thiazolu sa mieša 12 hodín pri 25°C v nasýtenom metanolicom roztoku amoniaku. Po odparení a chromatografii sa získa 2-karbamoyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]thiazol vo forme bielej pevnej látky.

Krok B

2-Karbamoyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]thiazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-karbamoyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol (9.1) vo forme pevnej látky. Teplota topenia 185-186°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{15}N_2O_5PS$: C: 43,64; H: 4,58; N: 8,48. Nájdené: C: 43,88; H: 4,70; N: 8,17.

Podľa tohto postupu sa pripraví nasledujúca zlúčenina:

(9.2) 2-Karbamoyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota topenia 195-200°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_8N_2O_5PS + 0,25 H_2O$: C: 34,48; H: 2,71; N: 10,05. Nájdené: C: 34,67; H: 2,44; N: 9,64.

2-Etoxykarbonyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]thiazoly sa môžu tiež previesť na iné 2-substituované 4-[2-(5-fosfono)fura-

nyl]tiazoly.

Krok C

Roztok 1 mmol 2-etoxykarbonyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazolu v metanole 12 hodín pri 25°C reaguje s 1,2 mmol tetrahydridoboritanu sodného. Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-hydroxymetyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol.

Krok D

2-Hydroxymetyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-hydroxymetyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol (9.3). Teplota topenia 205-207°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_8NO_5PS + 0,25 H_2O$: C: 36,16; H: 3,22; N: 5,27. Nájdene: C: 35,98; H: 2,84; N: 5,15.

Podľa tohto postupu sa pripraví nasledujúca zlúčenina:

(9.4) 2-Hydroxymetyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia 160-170°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{16}NO_5PS + 0,75 HBr$: C: 38,13; H: 4,47; N: 3,71. Nájdene: C: 37,90; H: 4,08; N: 3,60.

Krok E

Roztok 1 mmol 2-hydroxymetyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazolu v dichlórmetáne reaguje 2 hodiny pri 25°C s 1,2 mmol bromidu fosforitého. Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-brómmetyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol.

Krok F

2-Brómmetyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-brómmetyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol (9.5). Teplota topenia 161-163°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{15}BrNO_4PS + 0,25 HBr$: C: 35,99; H: 3,84; N: 3,50. Nájdene: C:

36,01; H: 3,52; N: 3,37.

Podľa tohto postupu sa pripraví tiež nasledujúca zlúčenina:

(9.6) 2-Brómmetyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia $> 250^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrNO}_4\text{PS}$: C: 29,65; H: 2,18; N: 4,32. Nájdene: C: 29,47; H: 1,99; N: 4,16.

Krok G

Roztok 1 mmol 2-hydroxymetyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazolu v dichlórmetáne reaguje 2 hodiny pri 25°C s 1,2 mmol tionylchloridu. Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-chlórmetyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol.

Krok H

2-Chlórmetyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3, pričom sa získa 2-chlórmetyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol (9.7). Teplota topenia $160\text{--}162^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClNO}_4\text{PS} + 0,45 \text{ HBr}$: C: 38,73; H: 4,18; N: 3,76. Nájdene: C: 38,78; H: 4,14; N: 3,73.

Krok I

Roztok 1 mmol 2-brómmetyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazolu v dimetylformamide reaguje 12 hodín pri 25°C s 1,2 mmol ftalimidu draselného. Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-ftalimidometyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol.

Krok J

1 mmol 2-Ftalimidometyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazolu v etanole 12 hodín reaguje pri 25°C s 1,5 mmol hydrazínu. Po filtrácii, odparení a chromatografii sa získa 2-aminometyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol.

Krok K

2-Aminometyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3, pričom sa získa 2-aminometyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol (9.8). Teplota topenia 235 - 237°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{17}N_2O_4PS + 0,205 HBr$: C: 43,30; H: 5,21; N: 8,41. Nájdené: C: 43,66; H: 4,83; N: 8,02.

Podľa postupov opísaných skôr alebo v niektorých prípadoch s malými úpravami, sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

(9.9) 2-Karbamoyl-5-cyklopropyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{11}N_2O_5PS + 0,15 HBr$: C: 40,48; H: 3,44; N: 8,58. Nájdené: C: 40,28; H: 3,83; N: 8,34.

(9.10) 2-Karbamoyl-5-etyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{11}N_2O_5PS + 0,75 H_2O$: C: 38,04; H: 3,99; N: 8,87. Nájdené: C: 37,65; H: 3,93; N: 8,76.

Príklad 10

Príprava 4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazolov a 4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazolov

Krok A

Roztok 1 mmol 5-dietylfosfono-2-[(2-bróm-4-metyl-1-oxo)pentyl]furánu v *tert*-BuOH za varu pod spätným chladičom reaguje 72 hodín s 10 mmol močoviny. Po filtrácii, odparení a chromatografii sa získa 2-amino-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]oxazol a 2-hydroxy-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]imidazol.

Krok B

2-Amino-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]oxazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-amino-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol (10.1). Teplota topenia 250°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{15}N_2O_5P$: C: 46,16; H: 5,28; N: 9,79. Nájdené: C: 45,90; H: 5,15; N: 9,55.

Krok C

2-Hydroxy-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]imidazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-hydroxy-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazol (10.14). Teplota topenia 205°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{15}N_2O_5P$: C: 46,16; H: 5,28; N: 9,79. Nájdene: C: 45,80; H: 4,90; N: 9,73.

Alternatívne sa môžu 4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazoly a 4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazoly pripraviť nasledujúcim spôsobom:

Krok D

Roztok 1 mmol 5-dietylfosfono-2-[(2-bróm-4-metyl-1-oxo)pentyl]furánu v kyseline octovej, 4 hodiny pri 100°C reaguje s 2 mmol octanu sodného a 2 mmol octanu amónneho. Po odparení a chromatografii sa získa 2-metyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]oxazol, 2-metyl-4-izobutyl-5-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]oxazol a 2-metyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]imidazol.

Krok E

2-Metyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]oxazol, 2-metyl-4-izobutyl-5-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]oxazol a 2-metyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]imidazol reagujú podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získajú sa nasledujúce zlúčeniny:

(10.18) Hydrobromid 2-metyl-4-izobutyl-5-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazolu. Teplota topenia > 230°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{17}BrNO_5P + 0,4 H_2O$: C: 38,60; H: 4,81; N: 3,75. Nájdene: C: 38,29; H: 4,61; N: 3,67.

(10.19) Hydrobromid 2-metyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazolu. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{17}BrNO_5P$: C: 39,36; H: 4,68; N: 3,83. Nájdene: C: 39,33; H: 4,56; N: 3,85.

(10.21) Hydrobromid 2-metyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-

imidazolu. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{18}BrN_2O_4P + 0,2 NH_4Br$: C: 37,46; H: 4,93; N: 8,01. Nájdené: C: 37,12; H: 5,11; N: 8,28.

Alternatívne sa môžu 4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazoly pripraviť nasledujúcim spôsobom:

Krok F

Roztok 1 mmol 5-dietylfosfono-2-(brómacetyl)furánu v etanole 4 hodiny pri $80^\circ C$ reaguje s 2 mmol trifluóracetamidínu. Po odparení a chromatografii sa získa 2-trifluórmetyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]imidazol vo forme oleja.

Krok G

2-Trifluórmetyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]imidazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-trifluórmetyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazol (10.22). Teplota topenia $188^\circ C$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_6F_3N_2O_4P + 0,5 HBr$: C: 29,79; H: 2,03; N: 8,68. Nájdené: C: 29,93; H: 2,27; N: 8,30.

Alternatívne sa môže 4,5-dimetyl-1-izobutyl-2-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazol pripraviť nasledujúcim spôsobom:

Krok H

Roztok 1 mmol 5-dietylfosfono-2-furaldehydu, 1,4 mmol octanu amónneho, 3 mmol 3,4-butándiónu a 3 mmol izobutylamínu v ľadovej kyseline octovej sa 24 hodín zahrieva na $100^\circ C$. Po odparení a chromatografii sa získa 4,5-dimetyl-1-izobutyl-2-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]imidazol vo forme žltej pevnej látky.

Krok I

4,5-Dimetyl-1-izobutyl-2-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]imidazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 4,5-dimetyl-1-izobutyl-2-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazol (10.23). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{13}H_{19}N_2O_4P +$

1,35 HBr: C: 38,32; H: 5,03; N: 6,87. Nájdené: C: 38,09; H: 5,04; N: 7,20.

Podľa postupov opísaných skôr alebo po ich malých úpravách sa pripraví nasledujúce zlúčeniny:

(10.2) 2-Amino-5-propyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Teplota topenia 250°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{13}N_2O_5P$: C: 44,13; H: 4,81; N: 10,29. Nájdené: C: 43,74; H: 4,69; N: 9,92.

(10.3) 2-Amino-5-etyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_{11}N_2O_5P + 0,4 H_2O$: C: 40,73; H: 4,48; N: 10,56. Nájdené: C: 40,85; H: 4,10; N: 10,21.

(10.4) 2-Amino-5-metyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_9N_2O_5P + 0,1 H_2O$: C: 39,07; H: 3,77; N: 11,39. Nájdené: C: 38,96; H: 3,59; N: 11,18.

(10.5) 2-Amino-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_7H_7N_2O_5P + 0,6 H_2O$: C: 34,90; H: 3,43; N: 11,63. Nájdené: C: 34,72; H: 3,08; N: 11,35.

(10.6) Hydrobromid 2-amino-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazolu. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{15}N_2O_5BrP + 0,4 H_2O$: C: 35,29; H: 4,52; N: 7,48. Nájdené: C: 35,09; H: 4,21; N: 7,34.

(10.7) 2-Amino-5-fenyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{13}H_{11}N_2O_5P$: C: 50,99; H: 3,62; N: 9,15. Nájdené: C: 50,70; H: 3,43; N: 8,96.

(10.8) 2-Amino-5-benzyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{14}H_{13}N_2O_5P + 1,1 H_2O$: C: 49,45; H: 4,51; N: 8,24. Nájdené: C: 49,35; H: 4,32; N: 8,04.

(10.9) 2-Amino-5-cyklohexylmetyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{14}H_{19}N_2O_5P + 0,3 H_2O$: C: 50,70; H: 5,96; N: 8,45. Nájdené: C: 50,60; H: 5,93; N: 8,38.

(10.10) 2-Amino-5-allyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{11}N_2O_5P + 0,4 HBr + 0,3 H_2O$: C:

39,00; H: 3,93; N: 9,10. Nájdené: C: 39,31; H: 3,83; N: 8,76.

(10.11) 5-Izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{14}NO_5P$: C: 48,72; H: 5,20; N: 5,16. Nájdené: C: 48,67; H: 5,02; N: 5,10.

(10.12) 2-Amino-5-butyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{15}N_2O_5P + 0,2 H_2O$: C: 45,59; H: 5,36; N: 9,67. Nájdené: C: 45,32; H: 5,29; N: 9,50.

(10.13) 5-Izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol-2-ón. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{14}NO_6P + 0,39 HBr$: C: 41,45; H: 4,55; N: 4,39. Nájdené: C: 41,79; H: 4,22; N: 4,04.

(10.15) 5-Cyklohexylmetyl-2-hydroxy-4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{14}H_{19}N_2O_5P + 0,05 HBr$: C: 50,90; H: 5,81; N: 8,48. Nájdené: C: 51,06; H: 5,83; N: 8,25.

(10.16) 5-Butyl-2-hydroxy-4-[2-(5-fosfono)furanyl]. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{15}N_2O_5P + 0,2 H_2O$: C: 45,59; H: 5,36; N: 9,67. Nájdené: C: 45,77; H: 5,34; N: 9,39.

(10.17) 5-Benzyl-2-hydroxy-4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{14}H_{13}N_2O_5P$: C: 52,51; H: 4,09; N: 8,75. Nájdené: C: 52,29; H: 4,15; N: 8,36.

(10.20) Hydrobromid 2-metyl-5-propyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-imidazolu. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{16}BrN_2O_5P + 0,5 H_2O$: C: 36,69; H: 4,76; N: 7,78. Nájdené: C: 36,81; H: 4,99; N: 7,42.

(10.24) 2-Amino-5-(2-tienylmetyl)-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{11}N_2O_5PS + 0,9 HBr$: C: 36,12; H: 3,01; N: 7,02. Nájdené: C: 36,37; H: 2,72; N: 7,01.

(10.25) Hydrobromid 2-dimetylaminc-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazolu. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{13}H_{21}BrN_2O_5P + 0,05 HBr$: C: 39,11; H: 5,06; N: 7,02. Nájdené: C: 39,17; H: 4,93; N: 6,66.

(10.26) 2-Izopropyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{14}H_{20}NO_5P + 0,8 HBr$: C: 44,48;

H: 5,55; N: 3,71. Nájdené: C: 44,45; H: 5,57; N: 3,73.

(10.27) 2-Amino-5-etoxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Teplota topenia 245°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{11}N_2O_7P$: C: 39,75; H: 3,67; N: 9,27. Nájdené: C: 39,45; H: 3,71; N: 8,87.

(10.28) Hydrobromid 2-metylamo-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazolu. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{18}BrN_2O_5P + 0,7 H_2O$: C: 36,60; H: 4,97; N: 7,11. Nájdené: C: 36,50; H: 5,09; N: 7,04.

(10.29) Hydrobromid 2-etyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazolu. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{13}H_{19}BrNO_5P$: C: 41,07; H: 5,04; N: 3,68. Nájdené: C: 41,12; H: 4,84; N: 3,62.

(10.30) Hydrobromid 2-etylamo-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazolu. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{13}H_{20}BrN_2O_5P$: C: 39,51; H: 5,10; N: 7,09. Nájdené: C: 39,03; H: 5,48; N: 8,90.

(10.31) 2-Vinyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{13}H_{16}NO_5P + 0,25 HBr$: C: 49,18; H: 5,16; N: 4,41. Nájdené: C: 48,94; H: 5,15; N: 4,40.

(10.32) 2-Amino-5-pentyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{17}N_2O_5P - 0,5 H_2O$: C: 46,61; H: 5,87; N: 9,06. Nájdené: C: 46,38; H: 5,79; N: 9,07.

(10.33) 5-Pentyl-2-hydroxy-4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{17}N_2O_5P$: C: 48,00; H: 5,71; N: 9,33. Nájdené: C: 48,04; H: 5,58; N: 9,26.

(10.45) 2-Amino-5-metyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Teplota topenia 196°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_9N_2O_5PS$: C: 34,79; H: 3,28; N: 10,14. Nájdené: C: 34,60; H: 2,97; N: 10,00.

(10.35) 2-Amino-5-benzyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Teplota topenia 230°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{15}H_{13}N_2O_7P + 0,7 H_2O$: C: 47,81; H: 3,85; N: 7,43. Nájdené: C: 47,85; H: 3,88; N: 7,21.

(10.36) 2-Amino-5-izopropyloxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-oxazol. Teplota topenia 221°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{13}N_2O_7P + 0,9 H_2O$: C: 39,75; H: 4,49; N: 8,43. Nájdené: C: 39,72; H: 4,25; N: 8,20.

(10.37) 2-Amino-5-metoxycarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Teplota topenia 240°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_9N_2O_7P + 0,3 H_2O + 0,1$ Acetón: C: 37,31; H: 3,43; N: 9,36. Nájdené: C: 37,37; H: 3,19; N: 9,01.

(10.38) 2-Amino-5-[(N-metyl)karbamoyl]-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-oxazol. Teplota topenia 235°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_{10}N_3O_6P$: C: 37,64; H: 3,51; N: 14,63. Nájdené: C: 37,37; H: 3,22; N: 14,44.

(10.39) 2-Amino-5-etyltiokarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Teplota topenia 225°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{11}N_2O_6PS$: C: 37,74; H: 3,48; N: 8,80. Nájdené: C: 37,67; H: 3,27; N: 8,46.

(10.40) 2-Amino-5-izopropyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{13}N_2O_5PS + 0,2 HBr$: C: 37,48; H: 4,15; N: 8,74. Nájdené: C: 37,39; H: 4,11; N: 8,56.

(10.41) 2-Amino-5-fenyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_{11}N_2O_5PS + 0,25 HBr$: C: 43,55; H: 3,16; N: 7,81. Nájdené: C: 43,82; H: 3,28; N: 7,59.

(10.42) 2-Amino-5-etyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_{11}N_2O_5PS + 0,85 HBr$: C: 30,11; H: 3,33; N: 7,80. Nájdené: C: 30,18; H: 3,44; N: 7,60.

(10.43) 2-Amino-5-propyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{13}N_2O_5 + H_2O$: C: 37,27; H: 4,69; N: 8,69; H_2O : 5,59. Nájdené: C: 37,27; H: 4,67; N: 8,60.

(10.44) 2-Amino-5-terc-butyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{15}N_2O_5PS + 0,25 HBr$: C: 39,03; H: 4,54; N: 8,28. Nájdené: C: 39,04; H: 4,62; N: 8,06.

(10.34) 4,5-Dimetyl-2-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazol. Elementár-

na analýza vypočítaná pre $C_9H_{11}N_2O_4P + 1,25 H_2O$: C: 40,84; H: 5,14; N: 10,58. Nájdené: C: 41,02; H: 5,09; N: 10,27.

Príklad 11

Príprava N-alkylovaných 4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazolov a 4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazolov

Krok A

Suspenzia 1,5 mmol uhličitanu cézneho a 1 mmol 2-metyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]imidazolu v dimetylformamide reaguje 16 hodín pri 25°C s 1,5 mmol metyljodidu. Po extrakcii a chromatografii sa získa 1,2-dimetyl-4-izobutyl-5-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]imidazol a 1,2-dimetyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]imidazol.

Krok B

1,2-Dimetyl-4-izobutyl-5-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]imidazol a 1,2-dimetyl-5-izobutyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]imidazol reagujú podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa nasledujúca zlúčenina:

(11.1) Hydrobromid 1,2-dimetyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazolu. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{13}H_{20}N_2O_4PBr + 0,8 H_2O$: C: 39,67; H: 5,53; N: 7,12. Nájdené: C: 39,63; H: 5,48; N: 7,16.

Príklad 12

Príprava 2-[2-(6-fosfono)pyridyl]pyridínu

Krok A

Roztok 1 mmol 2,2'-bipyridylu v dichlórmetáne pri 0°C reaguje s 2 mmol *m*-chlórperoxybenzoovej kyseliny a reakčná zmes sa mieša 2 hodiny pri 25°C. Po extrakcii a chromatografii sa získa 2,2'-bipyridyl-N-oxid.

Krok B

(Redmcre, D., J. Org. Chem., 1970, 35, 4114). Roztok 1 mmol

metyléteru 2,2'-bipyridyl-N-oxidu (pripraveného z dimetylsulfátu a 2,2'-bipyridyl-N-oxidu v dietylfosfite) sa pomaly pri -30°C pridá k roztoku 1 mmol *n*-butyllítia v dietylfosfite. Získaná reakčná zmes sa mieša 12 hodín pri 25°C . Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-[2-(6-dietylfosfono)pyridyl]pyridín.

Krok C

2-[2-(6-Dietylfosfono)pyridyl]pyridín reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-[2-(6-fosfonicpyridyl)pyridín (12.1). Teplota topenia $158 - 162^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3\text{P} + 0,5 \text{ H}_2\text{O} + 0,1 \text{ HBr}$: C: 47,42; H: 4,02; N: 11,06. Nájdene: C: 47,03; H: 3,67; N: 10,95.

Príklad 13

Príprava 4,6-dimetyl-2-(fosfonometoxymetyl)pyridínu

Krok A

Roztok 1 mmol 2,4,6-kolidínu v tetrachlórmetáne 12 hodín pri 80°C reaguje s 5 mmol NBS a 0,25 mmol dibenzoylperoxidu. Reakčná zmes sa ochladí na 0°C a zrazenina sa filtruje. Filtrát sa odparí vo vákuu. Po chromatografii sa získa 2-brómmetyl-4,6-dimetylpyridín.

Krok B

Roztok 1 mmol dietylhydroxymetylfosfonátu v toluéne pri 0°C reaguje s 1,1 mmol hydridu sodného a po 15 minútach sa pridá 1 mmol 2-brómmetyl-4,6-dimetylpyridínu. Po 3 hodinách sa reakčná zmes extrahuje a čistí pomocou chromatografie a získa sa 2-dietylfosfonometyl-4,6-dimetylpyridín.

Krok C

2-Dietylfosfonometyl-4,6-dimetylpyridín reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 4,6-dimetyl-2-(fosfonometoxymetyl)pyridín (13.1). Teplota topenia $109 - 112^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{P} + 1,0 \text{ H}_2\text{O} + 0,5 \text{ HBr}$:

C: 37,32; H: 5,74; N: 4,84. Nájdené: C: 37,18; H: 5,38; N: 4,67.

Podobne sa pripraví nasledujúca zlúčenina:

(13.2) 2-Amino-4-metyl-5-propyl-6-fosfonometoxymetylpyrimidín. Teplota topenia 153 - 156°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{19}N_3O_4P + 1,25 H_2O + 1,6 HBr$: C: 28,11; H: 5,21; N: 9,84. Nájdené: C: 28,25; H: 4,75; N: 9,74.

Príklad 14

Príprava dietyl-5-tributylstanyl-2-furánfosfonátu (14)

Roztok 1 mmol dietyl-2-furánfosfonátu (pripraveného podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 1) v tetrahydrofuráne sa ochladí na -78°C a pomocou kanyly sa v priebehu 15 minút pri -78°C pridá k roztoku lítium-N-izopropyl-N-cyklohexylamidu v tetrahydrofuráne. Získaná zmes sa mieša 2 hodiny pri -78°C a pomocou kanyly sa v priebehu 20 minút pri -78°C pridá k roztoku 1 mmol tributylcínchloridu v tetrahydrofuráne. Zmes sa potom mieša 1 hodinu pri -78°C a 12 hodín pri 25°C. Po extrakcii a chromatografii sa získa zlúčenina 14 vo forme svetlo žltého oleja.

Príklad 15

Príprava 6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridínov

Krok A

Roztok 120 mmol 2,6-dichlórpyridínu v etanole v uzavretej nádobe reaguje 60 hodín pri 160-165°C s vodným roztokom amoniaku (28%, prebytok). Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-amino-6-chlórpyridín vo forme bielej, pevnej látky.

Krok B

Roztok 1 mmol 2-amino-6-chlórpyridínu a 1 mmol zlúčeniny 14 v p-xyléne reaguje 12 hodín za varu pod spätným chladičom s 0,05 mmol tetrakis(trifenylfosfín)paládia. Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-amino-6-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyri-

dín vo forme svetlo žltej pevnej látky.

Krok C

2-Amino-6-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyridín reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-amino-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín (15.1). Teplota topenia 186-187°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_9N_2O_4P + 0,4 HBr$: C: 39,67; H: 3,48; N: 10,28. Nájdene: C: 39,95; H: 3,36; N: 10,04.

Krok D

Roztok 1 mmol 2-amino-6-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyridínu v kyseline octovej reaguje 0,5 hodiny pri 25°C s roztokom brómu v kyseline octovej (1N, 1 mmol). Po odparení a chromatografii sa získa 2-amino-5-bróm-6-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyridín a 2-amino-3,5-dibróm-6-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyridín.

Krok E

2-Amino-5-bróm-6-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyridín a 2-amino-3,5-dibróm-6-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyridín reagujú podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získajú sa nasledujúce zlúčeniny:

(15.2) 6-Amino-3-bróm-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_8BrN_2O_4P + 0,7 H_2O + 0,9 HBr + 0,12 PhCH_3$: C: 28,44; H: 2,73; N: 6,74. Nájdene: C: 28,64; H: 2,79; N: 6,31.

(15.3) 6-Amino-3,5-dibróm-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín. Teplota topenia 233 - 235°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_6Br_2N_2O_4P + 1,2 HBr$: C: 21,84; H: 1,67; N: 5,66. Nájdene: C: 21,90; H: 1,52; N: 5,30.

Krok F

Roztok 1 mmol 2-amino-3,5-dibróm-6-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyridínu v dimetylformamide 4 hodiny pri 85°C reaguje s 1,2 mmol tributyl(vinyl)cínu a 0,2 mmol tetrakis(trifenylfosfin)paládia. Po odparení a chromatografii sa získa 2-amino-3,5-

-bis(vinyl)-6-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyridín.

Krok G

Roztok 1 mmol 2-amino-3,5-bis(vinyl)-6-[2-(5-dietylfosfono)-furanyl]pyridínu v etylacetáte 12 hodín pri 25°C a tlaku vodíka 100 kPa reaguje s 10% paládiom na uhlí. Po filtrácii, odparení a chromatografii sa získa 2-amino-3,5-dietyl-6-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyridín.

Krok H

2-Amino-3,5-dietyl-6-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyridín reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-amino-3,5-dietyl-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín (15.4). Teplota topenia 217 - 218°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{13}H_{12}N_2O_4P + 0,7 H_2O + 1,0 HBr$: C: 40,06; H: 5,02; N: 7,19. Nájdené: C: 40,14; H: 4,70; N: 6,87.

Krok I

Roztok 1 mmol 2-amino-6-pikolínu v 4,4 mmol 48% kyseliny bromovodíkovej 1 hodinu pri 0°C reaguje s 3 mmol brómu. Potom sa pridá 2,5 mmol roztoku dusitanu sodného a reakčná zmes sa mieša 0,5 hodiny pri 0°C. Potom sa pridá 9,4 mmol vodného roztoku hydroxidu sodného a reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri 25°C. Po extrakcii a chromatografii sa získa 2,3-dibróm-6-pikolín a 2,3,5-tribróm-6-pikolín.

Krok J

2,3-Dibróm-6-pikolín reaguje podľa postupu opísaného v kroku B príkladu 15 a potom podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 5-bróm-2-metyl-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín (15.5). Teplota topenia 207 - 208°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{13}H_8BrNO_4P + 0,6 HBr$: C: 32,76; H: 2,64; N: 3,88. Nájdené: C: 32,62; H: 2,95; N: 3,55.

Podľa postupov opísaných skôr alebo po ich miernych úpravách sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

(15.6) 2-[2-(5-Fosfono)furanyl]pyridín. Teplota topenia 220 - 221°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_8NO_4P + 0,1 H_2O + 0,45 HBr$: C: 41,05; H: 3,31; N: 5,32. Nájdene: C: 41,06; H: 3,10; N: 5,10.

(15.7) 2-Amino-3-nitro-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín. Teplota topenia 221 - 222°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_8N_3O_6P + 0,55 HBr + 0,02 PhCH_3$: C: 33,12; H: 2,65; N: 12,68. Nájdene: C: 33,22; H: 2,43; N: 12,26.

(15.8) 2,3-Diamino-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín. Teplota topenia 150 - 153°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_{10}N_4O_4P + 1,5 HBr + 0,05 PhCH_3$: C: 29,46; H: 3,15; N: 11,02. Nájdene: C: 29,50; H: 3,29; N: 10,60.

(15.9) 2-Chlór-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín. Teplota topenia 94 - 96°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_7ClNO_4P + 0,25 HBr$: C: 38,63; H: 2,61; N: 5,01. Nájdene: C: 38,91; H: 3,00; N: 5,07.

(15.10) 3,5-Dichlór-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín. Teplota topenia 180 - 181°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_6Cl_2NO_4P + 0,7 HBr$: C: 31,61; H: 2,01; N: 3,94. Nájdene: C: 31,69; H: 2,09; N: 3,89.

(15.11) 3-Chlór-5-trifluórmetyl-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín. Teplota topenia 253 - 254°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_6ClF_3NO_4P$: C: 36,67; H: 1,85; N: 4,28. Nájdene: C: 36,69; H: 1,89; N: 4,30.

(15.12) 2-Amino-3-etyl-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín. Teplota topenia 220 - 221°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{13}N_2O_4P + 0,6 HBr + 0,2 H_2C$: C: 41,24; H: 4,40; N: 8,74. Nájdene: C: 41,02; H: 4,57; N: 8,68.

(15.13) 6-Amino-3-etyl-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{13}N_2O_4P + 1,0 HBr + 0,3 H_2O$: C: 37,27; H: 4,15; N: 7,90. Nájdene: C: 37,27; H: 4,19; N: 7,51.

(15.14) 6-Amino-3-propyl-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín. Teplota topenia 252 - 253°C. Elementárna analýza vypočítaná pre

$C_{12}H_{15}N_2O_4P + 1,0 \text{ HBr} + 1,0 \text{ H}_2\text{O} + 0,32 \text{ PhCH}_3$: C: 41,65; H: 5,05; N: 6,82. Nájdene: C: 41,97; H: 5,19; N: 6,83.

(15.15) 2,4-Dimetyl-3-bróm-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín. Teplota topenia 232 - 233°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{11}BrNO_4P + 0,45 \text{ HBr}$: C: 35,85; H: 3,13; N: 3,80. Nájdene: C: 35,98; H: 3,10; N: 3,71.

(15.16) 2-Chlór-4-amino-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_5H_8N_2O_4PCl + \text{HBr} + 0,5 \text{ H}_2\text{O} + \text{MeOH}$: C: 30,99; H: 3,38; N: 7,23. Nájdene: C: 31,09; H: 3,21; N: 6,96.

(15.17) 3-Hydroxyl-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_8NO_5P + 1,1 \text{ HBr} + 0,3 \text{ CH}_3\text{Ph}$: C: 37,26; H: 3,24; N: 3,91. Nájdene: C: 37,66; H: 3,55; N: 3,84.

(15.19) 2-Amino-3-cyklopropyl-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{13}N_2O_4PCl + \text{HBr} + 0,4 \text{ H}_2\text{O}$: C: 39,13; H: 4,05; N: 7,61. Nájdene: C: 39,06; H: 3,85; N: 7,37.

(15.20) 2-Amino-5-cyklopropyl-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{13}N_2O_4P + \text{HBr} + 0,7 \text{ CH}_3\text{Ph}$: C: 47,69; H: 4,64; N: 6,58. Nájdene: C: 47,99; H: 4,62; N: 6,91.

(15.21) 5-Amino-2-metoxý-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{13}H_{11}N_2O_5P + 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: C: 43,87; H: 4,20; N: 10,23. Nájdene: C: 43,71; H: 3,77; N: 9,77.

(15.22) 2-Metyl-5-kyano-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_9N_2O_4P + 0,75 \text{ HBr} + 0,5 \text{ H}_2\text{O} + 0,5 \text{ MePh}$: C: 45,84; H: 3,91; N: 7,37. Nájdene: C: 45,93; H: 3,56; N: 7,36.

(15.23) 2-Amino-3,5-bis(kyano)-4-metyl-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_9N_4O_4P + 0,7 \text{ H}_2\text{O}$: C: 45,49; H: 3,31; N: 17,68. Nájdene: C: 45,48; H: 3,06; N: 17,51.

(15.24) 2-Chlór-4-kyano-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_6N_2O_4PCl$: C: 42,20; H: 2,13; N: 9,84. Nájdene: C: 41,95; H: 2,10; N: 9,47.

Príklad 16

Priprava 2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidínov a 4-[2-(5-fosfono)-furanyl]pyrimidínov

Krok A

Roztok 5-dietylfosfono-2-[(1-oxo)pentyl]furánu v dimetylacetále N,N-dimetylformamide sa 12 hodín zahrieva do varu pod spätným chladičom. Po odparení a chromatografii sa získa dietyl-5-(2-propyl-3-N,N-dimetylamino)akryloyl-2-furánfosfonát.

Krok B

Roztok 1 mmol dietyl-5-(2-propyl-3-N,N-dimetylamino)akryloyl-2-furánfosfonátu v etanole 12 hodín reaguje pri 80°C s 1,2 mmol hydrochloridu guanidínu a 1 mmol etoxidu sodného. Reakčná zmes sa odparí a zvyšok sa rozpustí vo vode. Vodný roztok sa neutralizuje 2N roztokom kyseliny chlorovodíkovej a odparí sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa odparí s toluénom a získa sa 2-amino-5-propyl-4-[2-(5-etylfosfono)furanyl]pyrimidín vo forme žltej, pevnej látky.

Krok C

1 mmol 2-Amino-5-propyl-4-[2-(5-etylfosfono)furanyl]pyrimidínu a tionylchlorid sa 2 hodiny zahrievajú do varu pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa odparí do sucha a zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne a reaguje 12 hodín pri 25°C s prebytkom pyridínu a etanolu. Po odparení a chromatografii sa získa 2-amino-5-propyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyrimidín.

Krok D

2-Amino-5-propyl-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyrimidín reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-amino-5-propyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidín (16.1). Teplota topenia 258 - 259°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{14}N_3O_4P + 1,33 H_2O$: C: 43,01; H: 5,47; N: 13,68. Nájdene: C: 43,18; H: 5,31; N: 13,30.

Podľa tohto postupu sa pripraví tiež nasledujúca zlúčenina:

(16.2) 2-Amino-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidín.
Teplota topenia 218 - 220°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{16}N_3O_4P + 0,75 \text{ HBr} + 0,3 \text{ PhCH}_3$: C: 43,92; H: 5,01; N: 10,90.
Nájdene: C: 44,02; H: 4,62; N: 10,69.

Alternatívne sa môžu podľa nasledujúcich postupov pripraviť ďalšie 4-[2-(5-fosfono,furanyl]pyrimidíny:

Krok E

Zlúčenina 2.2 reaguje podľa postupu opísaného v kroku A príkladu 16 a získa sa dietyl-5-(3-N,N-dimetylamino)akryloyl-2-furánfosfonát vo forme oranžovej pevnej látky.

Krok F

Roztok 1 mmol dietyl-5-(3-N,N-dimetylamino)akryloyl-2-furánfosfonátu, roztok 2 mmol etoxidu sodného v etanole a 1,1 mmol hydrochloridu guanidínu reaguje 2 hodiny pri 55°C. Reakčná zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli a neutralizuje sa 1N roztokom kyseliny chlorovodíkovej. Po odparení a chromatografii sa získa 2-amino-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyrimidín vo forme žltej pevnej látky.

Krok G

2-Amino-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyrimidín reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-amino-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidín (16.3). Teplota topenia > 230°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_8N_3O_4P + 0,75 \text{ H}_2\text{O} + 0,5 \text{ HBr}$: C: 35,48; H: 3,61; N: 15,51. Nájdene: C: 35,42; H: 3,60; N: 15,30.

Krok H

Roztok 1 mmol 2-amino-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyrimidínu v metanole a chloroforme 1 hodinu pri 25°C reaguje s 1,5 mmol NBS. Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-amino-5-

-bróm-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyrimidín vo forme žltej pevnej látky.

Krok I

2-Amino-5-bróm-4-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyrimidín reaguje podľa postupu opísaného v krokoch F a G príkladu 15 a potom podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-amino-5-etyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidín (16.4). Teplota topenia $> 225^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{P} + 1,4 \text{ H}_2\text{O} + 0,2 \text{ HBr} + 0,25 \text{ PhCH}_3$: C: 42,30; H: 5,14; N: 12,59. Nájdene: C: 42,74; H: 4,94; N: 12,13.

Podľa postupov opísaných skôr alebo podľa mierne upravených postupov sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

(16.5) 2-[2-(5-Fosfono)furanyl]pyrimidín. Teplota topenia $194 - 196^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_4\text{P} + 0,1 \text{ H}_2\text{O} + 0,55 \text{ HBr}$: C: 35,27; H: 2,87; N: 10,28. Nájdene: C: 35,26; H: 2,83; N: 9,89.

(16.6) 2-Amino-6-metyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidín. Teplota topenia $238 - 239^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_4\text{P} + 0,9 \text{ HBr}$: C: 32,96; H: 3,35; N: 12,81. Nájdene: C: 33,25; H: 3,34; N: 12,46.

(16.7) 2-Metyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidín. Teplota topenia $228 - 229^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4\text{PS} + 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C: 38,44; H: 3,58; N: 9,96. Nájdene: C: 38,19; H: 3,25; N: 9,66.

(16.8) 2-Metyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidín. Teplota topenia $206 - 212^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4\text{P} + 0,9 \text{ H}_2\text{O} + 0,25 \text{ HBr}$: C: 34,05; H: 3,30; N: 8,82. Nájdene: C: 34,02; H: 3,06; N: 8,75.

(16.9) 4,6-Dimetyl-5-bróm-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidín. Teplota topenia $251 - 252^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{P}$: C: 36,06; H: 3,03; N: 8,41. Nájdene: C: 35,89; H: 2,82; N: 8,11.

(16.10) 2-Amino-5-chlór-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_7ClN_3O_4P + 0,5 H_2O$: C: 33,76; H: 2,83; N: 14,76. Nájdene: C: 33,91; H: 2,86; N: 14,20.

(16.11) 2-Amino-6-metyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_{11}N_3O_4PS + HBr$: C: 29,36; H: 3,01; N: 11,41. Nájdene: C: 29,63; H: 3,02; N: 11,27.

(16.12) 2-Amino-5-bróm-6-metyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_9N_3O_4PSBr + 0,8 HBr + 0,2 MePh$: C: 27,80; H: 2,56; N: 9,35. Nájdene: C: 27,74; H: 2,40; N: 8,94.

(16.13) 2-Amino-(4-morfolino)-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidín. Teplota topenia $> 230^{\circ}C$. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{15}N_4O_5P + HBr + 0,05 MePh$: C: 36,02; H: 4,01; N: 13,61. Nájdene: C: 35,98; H: 4,04; N: 13,33.

(16.14) 6-Amino-4-chlór-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidín. Teplota topenia $> 230^{\circ}C$. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_7N_3O_4PCl + 0,5 H_2O$: C: 33,76; H: 2,93; N: 14,76. Nájdene: C: 33,83; H: 2,54; N: 14,48.

Príklad 17

Príprava 2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazínov a 2-[2-(5-fosfono)furanyl]triazínov

Krok A

Postup opísaný v príklade 16 sa môže tiež použiť na syntézu analógov 2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazínu a 2-[2-(5-fosfono)furanyl]triazínu a v niektorých prípadoch sa tento postup mierne upraví s použitím bežných postupov obvyklých v chemickej syntéze. Takto sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

(17.1) 2,5-Dimetyl-3-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazín. Teplota topenia $212 - 213^{\circ}C$. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{11}N_2O_4P - 0,75 HBr$: C: 38,15; H: 3,76; N: 8,90. Nájdene: C: 38,41; H: 3,93; N: 8,76.

(17.2) 2-Chlór-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazín. Teplota topenia 204 - 205°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_6ClN_2O_4P + 0,3 HBr + 0,02 PhCH_3$: C: 34,10; H: 2,27; N: 9,77. Nájdené: C: 34,36; H: 2,07; N: 9,39.

(17.3) 2-Amino-3-propyl-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazín. Teplota topenia 227 - 229°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{14}N_3O_4P + 0,7 HBr$: C: 38,87; H: 4,36; N: 12,36. Nájdené: C: 39,19; H: 4,36; N: 11,92.

(17.4) 2-Amino-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazín. Teplota topenia 235 - 236°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_8N_3O_4P + 1,15 H_2O + 0,03 PhCH_3$: C: 37,26; H: 4,01; N: 15,88. Nájdené: C: 37,09; H: 3,67; N: 15,51.

(17.5) 2-Amino-3-bróm-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_7N_3O_4PBr + 1 HBr$: C: 23,97; H: 2,01; N: 10,48. Nájdené: C: 24,00; H: 2,00; N: 10,13.

(17.6) 3-Metyltio-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_9N_2O_4PS + 0,3 H_2O$: C: 38,94; H: 3,49; N: 10,09. Nájdené: C: 38,99; H: 3,11; N: 9,67.

(17.7) 6-Amino-3-metyltio-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_{10}N_3O_4PS + 1,5 H_2O + 1,7 HBr - 0,25 MePh$: C: 27,19; H: 3,54; N: 8,35. Nájdené: C: 27,10; H: 3,85; N: 8,49.

(17.8) 6-Amino-5-metyltio-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_{10}N_3O_4PS + 1,1 HBr + 0,05 MePh$: C: 29,49; H: 3,04; N: 11,03. Nájdené: C: 29,23; H: 2,79; N: 10,87.

(17.9) 6-Amino-5-metoxycarbonyl-3-chlór-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_7N_3O_6PCl + 0,3 HBr + 4,04 MePh$: C: 34,15; H: 2,68; N: 11,62. Nájdené: C: 34,20; H: 2,90; N: 11,21.

(17.10) Amónna soľ 6-amino-3-metyltio-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazínu. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_{12}N_4O_4PS + 0,8 HBr$: C: 29,30; H: 3,77; N: 15,18. Nájdené: C: 29,03; H:

3,88; N: 15,08.

(17.11) 2-Amino-4-fenyl-6-[2-(5-fosfono)furanyl]triazín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{13}H_{11}N_4O_4P$ + HBr + 0,1 EtOAc: C: 39,45; H: 3,16; N: 13,73. Nájdene: C: 39,77; H: 3,26; N: 13,48.

Priklad 18

Príprava analógov s X ako metoxykarbonylová skupina metyltiokarbonylová skupina, metylaminokarbonylová skupina a metylkarbonylaminoskupina

Príprava 4-fosfonometoxycarbonyltiazolov a 4-fosfonometoxycarbonyloxazolov

Krok A

Roztok 1 mmol 2-amino-4-etoxycarbonyltiazolu v 5 ml 1,4-dioxánu reaguje pri teplote miestnosti s 1,2 mmol di-terc-butyldi-karbonátu, 0,1 mmol TMEDA a 0,1 mmol DMAP. Po 20 hodinách miešania sa reakčná zmes odparí do sucha. Zvyšok sa extrahuje a získa sa 2-[N-Boc(amino)]-4-etoxycarbonyltiazolu vo forme žltej pevnej látky.

Krok B

Roztok 1 mmol 2-[N-Boc(amino)]-4-etoxycarbonyltiazolu v 10 ml zmesi etanolu a vody 2:1, reaguje s 3 mmol 3N roztoku hydroxidu sodného a reakčná zmes sa mieša 4 hodiny pri 60°C. Reakčná zmes sa ochladí na 0°C a neutralizuje sa 3N roztokom kyseliny chlorovodíkovej na pH 5 a získaná pevná látka sa filtruje, pričom sa získa 2-[N-Boc(amino)]-4-karboxyltiazol vo forme bielej, pevnej látky.

Krok C

Suspenzia 1 mmol 2-[N-Boc(amino)]-4-karboxyltiazolu v 5 ml dichlórmetánu pri teplote miestnosti reaguje so 4 mmol tionylchloridu. Po 4 hodinách miešania sa reakčná zmes odparí do sucha. Zvyšok sa rozpustí v 5 ml dichlórmetánu a pridá sa pri 0°C k roztoku 1,5 mmol dietyl(hydroxymetyl)fosfonátu a 2 mmol pyri-

dínu v 5 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa zohreje na teplotu miestnosti a mieša sa 4 hodiny. Reakčná zmes sa rozloží vodou a extrahuje sa, pričom sa získa 2-[N-Boc(amino)]-4-dietylfosfonometoxykarbonyltiazol vo forme hustého, žltého oleja.

Alternatívne sa môže s použitím spôsobu s využitím zmesového anhydridu, ako je uvedené ďalej, pripraviť esterová spojka:

Roztok 1 mmol 2-[N-Boc(amino)]-4-karboxyltiazolu v 5 ml pyridínu 4 hodiny pri teplote miestnosti reaguje s 2 mmol paratoluénsulfonylchloridu a potom s 2 mmol dietyl(hydroxymetyl)fosfonátu. Po odparení, extrakcii a chromatografii sa získa 2-[N-Boc(amino)]-4-dietylfosfonometoxykarbonyltiazol vo forme hustého, žltého oleja.

Krok D

Roztok 1 mmol 2-[N-Boc(amino)]-4-dietylfosfonometoxykarbonyltiazolu a 0,1 mmol anizolu v 5 ml dichlórmetánu a 5 ml kyseliny trifluóroctovej sa mieša 1 hodinu pri 0°C a 1 hodinu pri teplote miestnosti. Po odparení, extrakcii a chromatografii sa získa 2-amino-4-dietylfosfonometoxykarbonyltiazol vo forme pevnej látky.

Krok E

2-Amino-4-dietylfosfonometoxykarbonyltiazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3, pričom sa získa 2-amino-4-fosfonometoxykarbonyltiazol (18.1) vo forme pevnej látky. Teplota topenia > 240°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre C₅H₇N₃O₅PS: C: 25,22; H: 2,96; N: 11,76. Nájdene: C: 25,30; H: 2,86; N: 11,77.

Krok F

Roztok 1 mmol 2-[N-Boc(amino)]-4-dietylfosfonometoxykarbonyltiazolu v 5 ml dichlórmetánu 4 hodiny pri teplote miestnosti reaguje s 2 mmol brómu. Po odparení a extrakcii sa získa 2-[N-Boc(amino)]-5-bróm-4-dietylfosfonometoxykarbonyltiazol vo

forme oranžového oleja, ktorý reaguje podľa postupu opísaného v kroku D príkladu 18 a potom kroku C príkladu 3 a získa sa 2-amino-5-bróm-4-fosfonometoxykarbonyltiazol (18.2) vo forme pevnej látky. Teplota topenia $> 230^{\circ}\text{C}$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{PSBr}$: C: 18,94; H: 1,91; N: 8,84. Nájdene: C: 19,08; H: 1,76; N: 8,67.

Krok G

Roztok 1 mmol 2-[N-Boc(amino)]-5-bróm-4-dietylfosfonometoxykarbonyltiazolu a 0,1 mmol dichlórbis(trifenylfosfín)paládia (II) v 5 ml dimetylformamidu, 2 hodiny pri 60°C reaguje s 2,5 mmol tributyl(vinyl)cínu. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa prevedie do etylacetátu a mieša sa s 2 mmol fluoridu sodného 1 hodinu v 5 ml vody. Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-[N-Boc(amino)]-5-vinyl-4-dietylfosfonometoxykarbonyltiazol vo forme žltej, pevnej látky.

Krok H

Suspenzia 1 mmol 2-[N-boc(amino)]-5-vinyl-4-dietylfosfonometoxykarbonyltiazolu a 0,5 mmol 10% paládia na uhlí v 5 ml metanolu sa mieša vo vodíkovej atmosfére (balón) 15 hodín pri teplote miestnosti. Po filtrácii a odparení sa získa 2-[N-Boc(amino)]-5-etyl-4-dietylfosfonometoxykarbonyltiazol vo forme žltej, pevnej látky, ktorá reaguje podľa postupu opísaného v kroku D príkladu 18 a potom podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-amino-5-etyl-4-fosfonometoxykarbonyltiazol (18.3) vo forme pevnej látky. Teplota topenia $> 230^{\circ}\text{C}$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$: C: 31,58; H: 4,16; N: 10,52. Nájdene: C: 31,80; H: 4,04; N: 10,18.

Krok I

Roztok 1 mmol metylesteru N-[Bis(metyltio)metylén]glycínu a 2 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pri -78°C pridá k roztoku 1,4 mmol terc-BuOK v 10 ml bezvodého tetrahydrofuránu a zmes sa mieša 30 minút. Potom sa pridá roztok 1 mmol etylizotiokyanátu v

2 ml bezvodého tetrahydrofuránu a reakčná zmes sa mieša 30 minút pri teplote -78°C a 2 hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa rozloží vodou. Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-metyltio-5-(N-etylamo)-4-metoxycarbonyltiazol vo forme žltej, pevnej látky, ktorá reaguje podľa postupu opísaného v kroku B a C príkladu 18 a potom podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-metyltio-5-(N-etylamo)-4-fosfonometoxycarbonyltiazol (18.4) vo forme pevnej látky. Teplota topenia $> 200^{\circ}\text{C}$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}_2 + 0,1 \text{ HBr}$: C: 29,99; H: 4,12; N: 8,74. Nájdene: C: 29,71; H: 4,10; N: 8,60.

I. Príprava 4-fosfonometyltiokarbonyltiazolu

Krok J

Roztok 1 mmol chloridu 2-[N-Boc(amino)]-4-tiazolkarboxylovej kyseliny a 2 mmol pyridínu v 5 ml dichlórmetánu sa ochladí na -78°C a roztokom 10 minút prebubláva plynný sulfán. Reakčná zmes sa mieša 30 minút pri teplote -78°C a potom sa zohreje na teplotu miestnosti. Zmes sa premyje 3N roztokom kyseliny chlorovodíkovej. Organická fáza sa oddelí, suší sa a odparí, pričom sa získa 2-[N-Boc(amino)]-4-tiazoltiokarboxylová kyselina vo forme žltej, pevnej látky.

Krok K

Roztok 1 mmol 2-[N-Boc(amino)]-4-tiazoltiokarboxylovej kyseliny v 5 ml tetrahydrofuránu sa ochladí na -78°C a reaguje po malých dávkach s 2 mmol hydridu sodného. Po 10 minútach reakčná zmes reaguje s roztokom dietylfosfonometyltriflátu v 5 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri -78°C a potom sa rozloží vodou. Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-[N-Boc-(amino)]-4-dietylfosfonometyltiokarbonyltiazol vo forme hustého oleja, ktorý reaguje podľa postupu opísaného v kroku D príkladu 18 a potom podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-amino-4-fosfonometyltiokarbonyltiazol (18.5) vo forme pevnej látky. Teplota topenia $> 230^{\circ}\text{C}$ (rozklad). Elementárna analýza

vypočítaná pre $C_5H_7N_2O_4PS_2$: C: 23,62; H: 2,78; N: 11,02. Nájdené: C: 23,77; H: 2,61; N: 10,73.

Príprava 4-[(N-fosfonometyl)karbamoyl]tiazolu, 3-[N-fosfonometyl)karbamoyl]izotiazolu a 2-[N-fosfonometyl)karbamoyl]pyridínu

Krok L

Roztok 1 mmol 2-[N-Boc(amino)]-4-tiazolkarboxylovej kyseliny v 5 ml dimetylformamidu reaguje 24 hodín pri teplote miestnosti s 1,5 mmol hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu (EDCI) a 1,5 mmol hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu (HOBt) a potom sa pridá 1,5 mmol dietylaminometylfosfonátu. Reakčná zmes sa odparí, extrahuje a chromatograficky čistí a získa sa 2-[N-Boc(amino)]-4-[(N-dietylfosfonometyl)karbamoyl]tiazol vo forme bielej, pevnej látky, ktorá reaguje podľa postupu opísaného v kroku D príkladu 18 a potom v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-amino-4-[(N-fosfonometyl)karbamoyl]tiazol (18.6) vo forme svetlo hnedej, pevnej látky. Teplota topenia $> 245^{\circ}C$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_5H_8N_3O_4PS + 1,05 HBr$: C: 18,64; H: 2,83; N: 13,04. Nájdené: C: 18,78; H: 2,43; N: 12,97.

Príprava 2-[(N-fosfonoacetyl)amino]tiazolu a 2-[N-fosfonoacetyl)amino]pyridínu

Krok M

Roztok 2 mmol hydrochloridu 2-amino-4,5-dimetyltiazolu a 1 mmol dietylfosfonoctovej kyseliny v 5 ml dimetylformamidu 24 hodín pri teplote miestnosti reaguje s 1,5 mmol EDCI, 1,5 mmol HOBt a 2 mmol trietylaminu. Reakčná zmes sa odparí, extrahuje a chromatograficky čistí a získa sa 2-[(N-dietylfosfonoacetyl)-amino]-4,5-dimetyltiazol vo forme pevnej látky, ktorá reaguje podľa postupu opísaného v kroku D príkladu 18 a potom podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 4,5-dimetyl-2-[(N-fosfonoacetyl)amino]tiazol (18.7) vo forme svetlo hnedej pevnej látky. Teplota topenia $> 250^{\circ}C$. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_7H_{11}N_2O_4PS$: C: 33,60; H: 4,43; N: 11,20. Nájdené:

C: 33,62; H: 4,29; N: 10,99.

S použitím niektorých zo skôr uvedených postupov alebo podobných, mierne upravených postupov, sa pripravia nasledujúce zlúčeniny:

(18.8) 2-[(N-fosfonometyl)karbamoyl]pyridín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_7H_5N_2O_4P + HBr + 0,67 H_2O$: C: 27,20; H: 3,70; N: 9,06. Nájdené: C: 27,02; H: 3,71; N: 8,92.

(18.9) 2-[(N-fosfonoacetyl)amino]pyridín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_7H_5N_2O_4P + HBr + 0,67 H_2O$: C: 27,20; H: 3,70; N: 9,06. Nájdené: C: 27,05; H: 3,59; N: 8,86.

(18.10) 4-Etoxykarbonyl-2-[(N-fosfonoacetyl)amino]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_{11}N_2O_6PS$: C: 32,66; H: 3,77; N: 9,52. Nájdené: C: 32,83; H: 3,58; N: 9,20.

(18.11) 2-Amino-5-bróm-4-[(N-fosfonometyl)karbamoyl]tiazol. Teplota topenia $232^{\circ}C$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_5H_7N_3O_4PSBr + 0,15 HBr - 0,1$ hexán: C: 19,97; H: 2,56; N: 12,48. Nájdené: C: 19,90; H: 2,29; N: 12,33.

(18.12) 2-Amino-5-(2-tienyl)-4-[(N-fosfonometyl)karbamoyl]tiazol. Teplota topenia $245^{\circ}C$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_{10}N_3O_4PS_2 + HBr - 0,1$ EtOAc: C: 27,60; H: 2,31; N: 10,27. Nájdené: C: 27,20; H: 2,67; N: 9,98.

(18.13) 4,5-Dichlór-3-[(N-fosfonometyl)karbamoyl]izotiazol. Teplota topenia $189 - 191^{\circ}C$. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_5H_5N_2O_4PSCl_2$: C: 20,63; H: 1,73; N: 9,62. Nájdené: C: 20,43; H: 1,54; N: 9,51.

(18.14) 2-Amino-5-bróm-4-[(N-(1-fosfono-1-fenyl)metyl)karbamoyl]tiazol. Teplota topenia $> 250^{\circ}C$. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{11}N_3O_4PSBr$: C: 33,69; H: 2,83; N: 10,71. Nájdené: C: 33,85; H: 2,63; N: 10,85.

(18.15) 2-Amino-5-(2-tienyl)-4-fosfonometoxykarbonyltiazol. Teplota topenia $> 230^{\circ}C$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_5N_2O_5PS_2$: C: 33,75; H: 2,83; N: 8,75. Nájdené: C: 33,40; H:

2,74; N: 8,51.

(18.16) 2-Amino-5-benzyl-4-fosfonometoxykarbonyltiazol. Teplota topenia > 230 (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{13}N_2O_5PS$: C: 43,91; H: 3,99; N: 8,53. Nájdene: C: 43,77; H: 4,03; N: 8,25.

(18.17) 2-Metyltio-5-metylamo-4-fosfonometoxykarbonyltiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_7H_{11}N_2O_5PS_2 + 0,2 HBr$: C: 26,74; H: 3,59; N: 8,91. Nájdene: C: 26,79; H: 3,89; N: 8,89.

(18.18) 2-Amino-5-etyl-4-[(N-fosfonometyl)karbamoyl]tiazol. Teplota topenia 180°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_7H_{12}N_3O_4PS + HBr + 0,4 CH_2Cl_2$: C: 23,49; H: 3,67; N: 11,18. Nájdene: C: 23,73; H: 3,29; N: 11,42.

(18.19) 2-Amino-5-izopropyl-4-[(N-fosfonometyl)karbamoyl]tiazol. Teplota topenia 247 - 250°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_{14}N_3O_4PS$: C: 34,41; H: 5,05; N: 15,05. Nájdene: C: 34,46; H: 4,80; N: 14,68.

(18.20) 2-Amino-5-izopropyl-4-fosfonometoxykarbonyltiazol. Teplota topenia > 230°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_{13}N_2O_5PS$: C: 34,29; H: 4,68; N: 10,00. Nájdene: C: 33,97; H: 4,49; N: 9,70.

(18.21) 2-Amino-5-fenyl-4-fosfonometoxykarbonyltiazol. Teplota topenia > 230°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{11}N_2O_5PS$: C: 42,04; H: 3,53; N: 8,91. Nájdene: C: 42,04; H: 3,40; N: 8,72.

(18.22) 2-Amino-4-fosfonometoxykarbonyloxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_5H_7N_2O_5P + 0,09 HBr$: C: 26,18; H: 3,12; N: 12,21. Nájdene: C: 26,29; H: 3,04; N: 11,90.

(18.23) 2-Amino-6-[(N-fosfonacetyl)amino]pyridín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_7H_{11}N_3O_4P + 1,1 HBr - 0,25 MeOH$: C: 26,54; H: 3,72; N: 12,80. Nájdene: C: 26,79; H: 3,63; N: 12,44.

(18.24) 2-Amino-5-metyl-A-[(N-fosfonometyl)karbamoyl]tiazol. Teplota topenia > 250°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_6H_{10}N_3O_4PS + 0,06 EtOAc$: C: 29,22; H: 4,12; N: 16,38. Nájdene: C:

29,03; H: 3,84; N: 16,01.

(18.25) 2-Amino-3-bróm-6-[(N-fosfonoacetyl)amino]pyridín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_7H_9N_3O_4PBr$ + 1,25 HBr + 0,8 EtOAc: C: 25,43; H: 3,48; N: 8,72. Nájdene: C: 25,58; H: 3,71; N: 8,56.

(18.26) 2-Amino-3,5-dibróm-6-[(N-fosfonoacetyl)amino]pyridín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_7H_8N_3O_4PBr_2$ + HBr + 0,5 EtOAc: C: 21,03; H: 2,55; N: 8,18. Nájdene: C: 21,28; H: 2,55; N: 7,91.

(18.27) 2-Amino-5-metyl-4-fosfonometoxykarbonyltiazol. Teplota topenia $230^\circ C$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_6H_9N_2O_5PS$: C: 28,58; H: 3,60; N: 11,11. Nájdene: C: 28,38; H: 3,49; N: 11,10.

(18.28) 2-Amino-3,5-dietyl-6-[(N-fosfonoacetyl)amino]pyridín. Hmotnostné spektrum vypočítané pre $C_{11}H_{18}N_3O_4P$ + H: 288. Nájdene: 288.

(18.29) 2-Amino-3,5-dibróm-6-[[N-(2,2-dibróm-2-fosfono)acetyl]-amino]pyridín. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_7H_5N_3O_4PBr_2$ + 0,5 HBr + EtOAc: C: 19,56; H: 2,16; N: 6,22. Nájdene: C: 19,26; H: 2,29; N: 5,91.

(18.30) 2-Amino-5-izopropyl-4-fosfonometoxykarbonyloxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_{13}N_2O_5P$ + 0,2 HBr: C: 34,27; H: 4,75; N: 9,99. Nájdene: C: 34,47; H: 4,84; N: 9,83.

(18.31) 2-Amino-5-[1-(2-cyklohexylmetyl)etynyl]-4-fosfonometoxykarbonyltiazol. Teplota topenia $230^\circ C$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{14}H_{19}N_2O_5PS$ + 0,1 HBr: C: 45,89; H: 5,25; N: 7,64. Nájdene: C: 45,85; H: 4,96; N: 7,44.

(18.32) 2-Amino-5-[1-(4-kyano)butynyl]-4-fosfonometoxykarbonyltiazol. Teplota topenia $230^\circ C$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{10}N_3O_5PS$ + 0,25 HBr: C: 35,80; H: 3,08; N: 12,53. Nájdene: C: 35,92; H: 2,99; N: 12,20.

(18.33) 2-Amino-5-metyl-4-fosfonometoxykarbonyloxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_9N_2O_5P$ + 0,15 HBr: C: 29,03; H:

3,71; N: 11,28. Nájdené: C: 28,98; H: 3,66; N: 11,21.

(18.34) 2-Amino-5-[1-(4-kyano)butyl]-4-fosfonometoxykarbonyltiazol. Teplota topenia 230°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{15}H_{14}N_3O_5PS$: C: 37,62; H: 4,42; N: 13,16. Nájdené: C: 37,23; H: 4,18; N: 12,79.

(18.35) 2-Amino-5-pentyl-4-fosfonometoxykarbonyloxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{17}N_2O_6P$: C: 41,10; H: 5,66; N: 9,59. Nájdené: C: 41,16; H: 5,75; N: 9,50.

(18.36) 2-[N-Boc(amino)]-4-[(2-fosfono)etoxykarbonyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{17}N_2O_7PS$: C: 37,50; H: 4,86; N: 7,95. Nájdené: C: 37,10; H: 4,59; N: 7,84.

(18.37) Hydrobromid 2-amino-4-[(2-fosfono)etoxykarbonyl]tiazolu. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_6H_9N_2O_5PS + HBr$: C: 21,63; H: 3,03; N: 8,41. Nájdené: C: 22,01; H: 2,99; N: 8,15.

(18.38) 2-Amino-5-butyl-4-fosfonometoxykarbonyloxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_{15}N_2O_6P$: C: 38,86; H: 5,43; N: 10,07. Nájdené: C: 38,59; H: 5,43; N: 9,96.

(18.39) 2-Amino-5-[1-oxo-2,2-dimetyl)propyl]-4-fosfonometoxykarbonyltiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{15}H_{15}N_2O_6PS$: C: 37,27; H: 4,69; N: 8,69. Nájdené: C: 37,03; H: 4,69; N: 8,39.

(18.40) 2-Amino-5-propyl-4-fosfonometoxykarbonyloxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_{13}N_2O_6P + 0,35 EtOAc + 0,05 HBr$: C: 37,75; H: 5,34; N: 9,37. Nájdené: C: 37,69; H: 5,21; N: 9,03.

(18.41) 2-Amino-5-propyl-4-fosfonometoxykarbonyltiazol. Teplota topenia 134°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_{13}N_2O_5PS$: C: 34,29; H: 4,68; N: 10,00. Nájdené: C: 33,90; H: 4,30; N: 9,61.

(18.42) 2-Amino-5-pentyl-4-fosfonometoxykarbonyltiazol. Teplota topenia 130°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{17}N_2O_5PS$: C: 38,96; H: 5,56; N: 9,09. Nájdené: C: 38,69; H: 5,25; N: 8,85.

(18.43) 2-Amino-5-bróm-4-fosfonometyltiokarbonyltiazol. Teplota

topenia 230°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_5H_6N_2O_5PS_2Br$: C: 18,03; H: 1,82; N: 8,41. Nájdene: C: 18,40; H: 1,93; N: 8,18.

(18.44) 2-Amino-5-(2-furanyl)-4-fosfonometoxykarbonyltiazol. Teplota topenia 230°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_7N_2O_5PS$: C: 35,53; H: 2,98; N: 9,21. Nájdene: C: 35,78; H: 3,05; N: 8,11.

(18.45) 2-Amino-5-etyl-4-fosfonometoxykarbonyloxazol. Teplota topenia 141°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{11}N_2O_5P$: C: 33,61; H: 4,43; N: 11,20. Nájdene: C: 33,79; H: 4,47; N: 11,09.

(18.46) 5-Metyl-4-[(N-fosfonometyl)karbamoyl]imidazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_6H_{10}N_3O_4P$: C: 32,89; H: 4,60; N: 19,18. Nájdene: C: 33,04; H: 4,65; N: 18,84.

Príklad 19

Príprava rôznych diesterov fosfonátu ako preliečiv

Suspenzia 1 mmol 2-metyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono-furanyl)]tiazolu v 5 ml tionylchloridu sa 4 hodiny zahrieva do varu pod spätným chladičom. Ochladená zmes sa odparí do sucha a získaný žltý zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne a reaguje s roztokom 4 mmol zodpovedajúceho benzylalkoholu a 2,5 mmol pyridínu v dichlórmetáne. Po 24 hodinách miešania pri 25°C sa reakčná zmes extrahuje a chromatograficky čistí, čím sa získa zlúčenina uvedená v názve. Podľa tohto postupu sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

(19.1) 2-Metyl-5-izobutyl-4-[2-[5-bis(4-pivaloyloxybenzyl)fosfono-furanyl]]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{36}H_{44}NO_8PS$ + 0,4 H_2O : C: 62,76; H: 6,55; N: 2,03. Nájdene: C: 62,45; H: 6,44; N: 2,04.

(19.2) 2-Metyl-5-izobutyl-4-[2-[5-(3,4-diacetoxybenzyl)fosfono-furanyl]]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{34}H_{36}NO_{12}PS$ + 0,5 H_2O : C: 56,09; H: 5,21; N: 1,92. Nájdene: C: 55,90; H: 4,98;

N: 1,94.

(19.3) 2-Metyl-5-izobutyl-4-{2-[5-bis(4-acetoxy-3-metoxymetyl)-fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{32}H_{36}NO_{10}PS$: C: 58,44; H: 5,52; N: 2,13. Nájdené: C: 58,16; H: 5,34; N: 2,13.

(19.4) 2-Metyl-5-izobutyl-4-{2-[5-bis(4-acetoxy-3-metylbenzyl)-fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{32}H_{36}NO_8PS$: C: 61,43; H: 5,80; N: 2,24. Nájdené: C: 61,34; H: 5,89; N: 2,25.

(19.5) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-bis(3,4-diacetoxymetyl)fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{33}H_{35}N_2O_{12}PS$: C: 55,46; H: 4,94; N: 3,92. Nájdené: C: 55,06; H: 4,96; N: 3,79.

(19.6) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-bis(4-acetoxymetyl)fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{29}H_{31}N_2O_9PS$: C: 58,19; H: 5,22; N: 4,68. Nájdené: C: 57,82; H: 4,83; N: 4,50.

Tento spôsob je tiež vhodný na prípravu esterov fenylfosfónátov ako preliečiv a pripravili sa nasledujúce zlúčeniny:

(19.7) 2-Metyl-5-izobutyl-4-[2-(5-difenylfosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{34}H_{24}NO_4PS + 0,1 H_2O$: C: 63,31; H: 5,36; N: 3,08. Nájdené: C: 63,22; H: 5,34; N: 3,14.

(19.63) 2-Amino-5-izobutyl-4-[2-(5-difenylfosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia 128 - 129°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{23}H_{23}N_2O_4PS$: C: 60,78; H: 5,10; N: 6,16. Nájdené: C: 60,68; H: 4,83; N: 6,17.

(19.64) 2-Amino-5-izobutyl-4-[2-(5-fenylfosfono)furanyl]tiazol. Teplota topenia > 250°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{17}H_{19}N_2O_4PS$: C: 53,96; H: 5,06; N: 7,40. Nájdené: C: 53,81; H: 4,87; N: 7,41.

(19.65) 2-Amino-5-izobutyl-4-[2-(5-bis(3-chlórfenyl)fosfono)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{23}H_{21}N_2O_4PSCl_2 + 0,5 H_2O$: C: 51,89; H: 4,17; N: 5,26. Nájdené: C: 51,55; H: 3,99;

N: 5,22.

(19.67) 2-Amino-5-izobutyl-4-[2-(5-bis(4-metoxifyfenyl) fosfono) furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{25}H_{27}N_2O_6PS + 0,5 H_2O$: C: 57,35; H: 5,39; N: 5,35. Nájdene: C: 57,11; H: 5,36; N: 5,75.

Tento spôsob je tiež vhodný na prípravu esterov fosfonátov obsahujúcich tioskupinu ako preliečiv a pripravili sa nasledujúce zlúčeniny:

(19.8) 2-Metyl-5-izobutyl-4-(2-[5-bis(2-metylkarbonyltioetyl)-fosfono]furanyl)tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{20}H_{28}NO_6PS_3$: C: 47,51; H: 5,58; N: 2,77. Nájdene: C: 47,32; H: 5,56; N: 2,77.

(19.9) 2-Metyl-5-izobutyl-4-(2-[5-bis(tiobenzoylmetyl) fosfono]-furanyl)tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{29}H_{29}N_2O_6PS_3$: C: 55,89; H: 4,69; N: 2,33. Nájdene: C: 55,73; H: 4,72; N: 2,28.

Tento spôsob je tiež vhodný na prípravu cyklických esterov fosfonátu (napríklad cyklických 1,3-propándiolfosfonátesterov) ako preliečiv, pomocou kondenzácie fosfónovej kyseliny s rôznymi diolmi (napríklad 1,3-propándiolmi, syntéza niektorých 1,3-propándiolov, pozri príklad 2i) a pripravili sa nasledujúce zlúčeniny:

(19.10) 5-Izobutyl-2-metyl-4-(2-[5-(1-hydroxy-3,5-cyklohexyl)-fosfono]furanyl)tiazol (minoritný izomér). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{15}H_{24}NO_5PS + 0,33 H_2O$: C: 53,60; H: 6,16; N: 3,47. Nájdene: C: 53,75; H: 6,53; N: 3,45.

(19.11) 5-Izobutyl-2-metyl-4-(2-[5-(1-hydroxy-3,5-cyklohexyl)-fosfono]furanyl)tiazol (majoritný izomér). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{15}H_{24}NO_5PS$: C: 54,40; H: 6,09; N: 3,52. Nájdene: C: 54,44; H: 6,11; N: 3,63.

(19.12) 5-Izobutyl-2-metyl-4-(2-[5-(2-hydroxymetyl-1,3-propyl)-fosfono]furanyl)tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{16}H_{22}NO_5PS - 0,3 CH_2Cl_2 + 0,5 H_2O$: C: 48,24; H: 5,86; N: 3,45.

Nájdené: C: 47,94; H: 5,59; N: 3,57.

(19.13) 5-Izobutyl-2-metyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfono]-furanyl}tiazol, (minoritný izomér). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{24}NO_4PS + 0,25 H_2O$: C: 59,77; H: 5,85; N: 3,32. Nájdené: C: 59,76; H: 5,69; N: 3,38.

(19.14) 5-Izobutyl-2-metyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfono]-furanyl}tiazol, (majoritný izomér). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{24}NO_4PS + 0,5 H_2O$: C: 59,14; H: 5,91; N: 3,28. Nájdené: C: 59,27; H: 5,85; N: 3,38.

(19.15) 2-Amino-5-izobutyl-4-[2-(5-[2-(metoxykarbonyloxymetyl)-propan-1,3-yl]fosfono)furanyl]tiazol (minoritný izomér). Teplota topenia 170 - 173°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{17}H_{23}N_2O_4PS$: C: 47,44; H: 5,39; N: 6,51. Nájdené: C: 47,28; H: 5,27; N: 6,47.

(19.16) 2-Amino-5-izobutyl-4-[2-(5-[2-(metoxykarbonyloxymetyl)-propan-1,3-yl]fosfono)furanyl]tiazol (majoritný izomér). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{17}H_{23}N_2O_4PS + 0,5 H_2O$: C: 46,47; H: 5,51; N: 6,38. Nájdené: C: 46,38; H: 5,29; N: 6,20.

(19.17) 5-Izobutyl-2-metyl-4-{2-[5-(1-(4-pyridyl)-1,3-propyl)-fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{22}H_{23}N_2O_4PS + 2 H_2O + 0,4 CH_2Cl_2$: C: 50,16; H: 5,74; N: 5,74. Nájdené: C: 50,36; H: 5,36; N: 5,80.

(19.18) 2-Amino-5-izobutyl-4-(2-[5-[1-(4-pyridyl)-propan-1,3-yl]fosfono]furanyl)tiazol. Teplota topenia 101 - 106°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{19}H_{22}N_3O_4PS + 0,75 H_2O$: C: 52,71; H: 5,47; N: 9,71. Nájdené: C: 52,59; H: 5,49; N: 9,65.

(19.20) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfono]-furanyl}tiazol (minoritný izomér). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{23}H_{23}N_2O_4PS + 0,33 HCl$: C: 55,80; H: 5,46; N: 6,51. Nájdené: C: 55,95; H: 5,36; N: 6,46.

(19.21) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfono]-furanyl}tiazol (majoritný izomér). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{20}H_{23}N_2O_4PS + 0,33 HCl$: C: 55,80; H: 5,46; N: 6,51. Nájdené:

né: C: 55,77; H: 5,19; N: 6,44.

(19.22) 2-Amino-5-etyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfono]furan-yl}tiazol (menej polárny izomér). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{18}H_{19}N_2O_4P_5 + 0,2 \text{ HCl} + 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C: 53,75; H: 4,94; N: 6,97. Nájdené: C: 53,86; H: 4,70; N: 6,87.

(19.23) 2-Amino-5-etyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfono]furan-yl}tiazol (polárnejší izomér). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{18}H_{19}N_2O_4PS + 0,2 \text{ HCl} + 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C: 53,75; H: 4,94; N: 6,97. Nájdené: C: 53,92; H: 4,82; N: 6,92.

(19.24) 2-Amino-5-etyl-4-{2-[5-(1-{4-pyridyl}-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{17}H_{18}N_3O_4PS + 0,1 \text{ HCl} + 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C: 50,54; H: 4,76; N: 10,40. Nájdené: C: 50,38; H: 4,53; N: 10,25.

(19.25) 2-Metyl-4-{2-[5-(2-acetoxymetylpropán-1,3-diyl)fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{14}H_{16}NO_6PS + 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C: 45,90; H: 4,68; N: 3,82. Nájdené: C: 45,50; H: 4,55; N: 3,45.

(19.26) 2-Metyl-4-{2-[5-[1-(4-pyridyl)propán-1,3-diyl]fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{16}H_{15}N_2O_4PS + 0,75 \text{ H}_2\text{O}$: C: 51,13; H: 4,42; N: 7,45. Nájdené: C: 50,86; H: 4,72; N: 7,11.

(19.27) 2-Amino-5-metyltio-4-{2-[5-[1-(4-pyridyl)propán-1,3-diyl]fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{17}H_{16}N_3O_4PS_2 + 0,4 \text{ HCl}$: C: 45,32; H: 3,90; N: 9,91. Nájdené: C: 45,29; H: 3,80; N: 9,83.

(19.28) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-(3-brómfenyl)propán-1,3-diyl)fosfono]furanyl}tiazol, majoritný izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{20}H_{22}N_2O_4PBrS$: C: 48,30; H: 4,46; N: 5,63. Nájdené: C: 48,51; H: 4,21; N: 5,33.

(19.29) 2-Amino-5-metyltio-4-{2-[5-(1-(R)-fenyl-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{17}H_{17}N_2O_4PS + \text{HCl}$: C: 49,46; H: 4,39; N: 6,79. Nájdené: C: 49,77; H: 4,13; N: 6,54.

(19.30) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-(3-brómfenyl)-1,3-propyl)-fosfono]furanyl}tiazol, minoritný izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{20}H_{22}N_2O_4PSBr + 0,25 HCl$: C: 47,43; H: 4,43; N: 5,53. Nájdene: C: 47,58; H: 4,16; N: 5,31.

(19.31) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(2-benzyl-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{25}N_2O_4PS$: C: 58,32; H: 5,83; N: 6,48. Nájdene: C: 57,98; H: 5,65; N: 6,47.

(19.32) 2-Amino-5-cyklopropyl-4-{2-[5-(1-(4-pyridyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{18}H_{18}N_3O_4PS + 0,5 H_2O$: C: 52,42; H: 4,64; N: 10,19. Nájdene: C: 52,62; H: 4,51; N: 9,89.

(19.33) 2-Metyl-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-(S)-fenyl-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, minoritný izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{24}NO_4PS$: C: 60,42; H: 5,79; N: 3,36. Nájdene: C: 60,10; H: 5,58; N: 3,32.

(19.34) 2-Metyl-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-(S)-fenyl-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, majoritný izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{24}NO_4PS + 0,33 H_2C$: C: 59,57; H: 5,87; N: 3,31. Nájdene: C: 59,45; H: 5,83; N: 3,30.

(19.35) 2-Azido-5-etyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, majoritný izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{19}H_{17}N_4O_4PS + 0,25 H_2C + 0,1$ izoamylalkchol ($C_5H_{12}O$): C: 51,71; H: 4,39; N: 13,04. Nájdene: C: 51,80; H: 4,20; N: 12,79.

(19.36) 2-Azido-5-etyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, minoritný izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{19}H_{17}N_4O_4PS + 0,15$ izoamylalkohol ($C_5H_{12}O$): C: 52,42; H: 4,41; N: 13,04. Nájdene: C: 52,27; H: 4,47; N: 12,76.

(19.37) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-(1-naftyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{24}H_{25}N_2O_4PS$: C: 61,53; H: 5,38; N: 5,98. Nájdene: C: 61,40; H: 5,12; N: 6,11.

(19.38) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-(2-brómfenyl)-1,3-propyl)-

fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{20}H_{22}N_2O_4PSBr + 0,1 C_5H_5N$: C: 48,73; H: 4,49; N: 5,82. Nájdené: C: 48,63; H: 4,26; N: 5,70.

(19.39) 2-Amino-5-izobutyl-4-(2-[5-(1-(4-brómfenyl)-1,3-propyl)-fosfono]furanyl}tiazol, minoritný izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{20}H_{22}N_2O_4PSBr$: C: 48,30; H: 4,46; N: 5,63. Nájdené: C: 48,23; H: 4,30; N: 5,77.

(19.40) 2-Amino-5-izobutyl-4-(2-[5-(1-(4-brómfenyl)-1,3-propyl)-fosfono]furanyl}tiazol, majoritný izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{20}H_{22}N_2O_4PSBr$: C: 48,30; H: 4,46; N: 5,63. Nájdené: C: 48,20; H: 4,63; N: 5,41.

(19.41) 2-Amino-5-izobutyl-4-(2-[5-(1-(4-fluór-3-brómfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, minoritný izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{20}H_{21}N_2O_4PSBrF + 0,1 C_5H_5N$: C: 47,06; H: 4,14; N: 5,62. Nájdené: C: 47,00; H: 3,84; N: 5,48.

(19.42) 2-Amino-5-izobutyl-4-(2-[5-(1-(4-fluór-3-brómfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, majoritný izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{21}N_2O_4PSBrF$: C: 46,61; H: 4,11; N: 5,44; P: 6,01. Nájdené: C: 46,81; H: 4,23; N: 5,65; P: 5,65.

(19.43) 2-Amino-5-izobutyl-4-(2-[5-(1-(4-trifluórmetylfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, minoritný izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{21}N_2O_4PSF_3 + 0,1 H_2O$: C: 51,66; H: 4,58; N: 5,74. Nájdené: C: 51,54; H: 4,28; N: 5,46.

(19.44) 2-Amino-5-izobutyl-4-(2-[5-(1-(4-trifluórmetylfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, majoritný izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{21}N_2O_4PSF_3 + 0,1 H_2O$: C: 51,66; H: 4,58; N: 5,74. Nájdené: C: 51,48; H: 4,62; N: 5,81.

(19.45) 2-Amino-5-izobutyl-4-(2-[5-(1-(3-chlórfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, minoritný izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{20}H_{22}N_2O_4PSCl - 0,5 H_2O$: C: 52,01; H: 5,02; N: 6,06. Nájdené: C: 52,10; H: 4,92; N: 5,82.

(19.46) 2-Amino-5-izobutyl-4-(2-[5-(1-(3-chlórfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, majoritný izomér. Elementárna analýza

za vypočítaná pre $C_{20}H_{22}N_2O_4PSCl + 0,25 H_2O$: C: 52,52; H: 4,96; N: 6,12. Nájdene: C: 52,70; H: 4,79; N: 5,91.

(19.47) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-(3,5-dichlórfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, minoritný izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{21}N_2O_4PSCl_2$: C: 49,29; H: 4,34; N: 5,75. Nájdene: C: 49,47; H: 4,60; N: 5,89.

(19.48) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-(3,5-dichlórfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, majoritný izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{21}N_2O_4PSCl_2$: C: 49,29; H: 4,34; N: 5,75; Cl: 14,55. Nájdene: C: 49,26; H: 4,36; N: 5,71; Cl: 14,66.

(19.49) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(2-(4-metoxybenzyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol. Teplota topenia 185 - 188°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{22}H_{22}N_2O_5PS$: C: 57,13; H: 5,88; N: 6,06. Nájdene: C: 56,86; H: 5,71; N: 5,73.

(19.50) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(2-metánsulfonyloxymetyl-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{16}H_{23}N_2O_7PS_2 + 0,2 H_2C$: C: 42,32; H: 5,19; N: 6,17. Nájdene: C: 42,15; H: 4,94; N: 5,95.

(19.51) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(2-azidometyl-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol. Teplota topenia 187 - 189°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{15}H_{22}N_5O_4PS$: C: 45,34; H: 5,07; N: 17,62. Nájdene: C: 45,09; H: 4,62; N: 17,72.

(19.52) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(2-aminometyl-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{15}H_{22}N_3O_4PS - 0,3 H_2O + 0,1 HCl$: C: 47,36; H: 6,01; N: 11,04. Nájdene: C: 47,55; H: 5,62; N: 10,64.

(19.53) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-(4-terc-butylfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, minoritný izomér. Teplota topenia 141 - 143°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{24}H_{31}N_2O_4PS + 1,5 HCl$: C: 54,47; H: 6,19; N: 5,29. Nájdene: C: 54,44; H: 5,85; N: 4,92.

(19.54) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-(4-terc-butylfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, majoritný izomér. Teplota topenia

nia 178°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{24}H_{31}N_2O_4PS + H_2O$: C: 58,52; H: 6,75; N: 5,69. Nájdene: C: 58,20; H: 6,31; N: 5,29.

(19.55) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-(4-chlórfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, majoritný izomér. Teplota topenia 102 - 104°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{22}N_2O_4PSCl + H_2O + 0,2 EtOAc$: C: 51,14; H: 5,28; N: 5,73. Nájdene: C: 50,86; H: 5,09; N: 5,34.

(19.56) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-(2,4-dichlórfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, majoritný izomér. Teplota topenia 173 - 174°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{20}H_{21}N_2O_4PSCl_2$: C: 49,29; H: 4,34; N: 5,75. Nájdene: C: 49,55; H: 4,32; N: 5,46.

(19.57) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1,3-(S,S)-difenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol. Teplota topenia 105 - 107°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{25}H_{27}N_2O_4PS + 0,5 H_2O + 0,5 HCl$: C: 59,85; H: 5,51; N: 5,37. Nájdene: C: 59,83; H: 5,18; N: 5,27.

(19.58) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-(4-chlórfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, minoritný izomér. Teplota topenia 102 - 104°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{21}N_2O_4PSCl$: C: 53,04; H: 4,90; N: 6,19. Nájdene: C: 52,80; H: 4,70; N: 6,07.

(19.59) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-(3,5-difluórfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, minoritný izomér. Teplota topenia 152 - 154°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{20}H_{21}N_2O_4PSF_2 + 0,5 H_2O + 0,3 EtOAc$: C: 51,98; H: 5,02; N: 5,72. Nájdene: C: 51,67; H: 4,77; N: 5,42.

(19.60) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-(3,5-difluórfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, majoritný izomér. Teplota topenia 94 - 95°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{20}H_{21}N_2O_4PSF_2$: C: 52,86; H: 4,66; N: 6,16. Nájdene: C: 52,68; H: 4,73; N: 5,90.

(19.61) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-(3,5-dibrómfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, majoritný izomér. Teplota topenia 113 - 115°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{21}N_2O_4PSBr_2 +$

0,3 EtOAc: C: 42,25; H: 3,91; N: 4,65. Nájdené: C: 42,52; H: 3,91; N: 4,96.

(19.62) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-(3,5-dibrómfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, minoritný izomér. Teplota topenia 209 - 210°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{20}H_{21}N_2O_4PSBr_2$: C: 41,69; H: 3,67; N: 4,86. Nájdené: C: 41,93; H: 3,71; N: 4,74.

(19.66) Dihydrochlorid 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-(3-pyridyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazolu. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{19}H_{22}N_3O_4PS + 2 HCl + 2 H_2O$: C: 43,19; H: 5,34; N: 7,95. Nájdené: C: 43,10; H: 5,25; N: 7,85.

(19.68) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-oxo-1-fosfa-2,5,8-trioxa-3,4-benzo)cyklooktan-1-yl]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{19}H_{21}N_2O_5PS + 0,75 H_2O$: C: 52,59; H: 5,23; N: 6,46. Nájdené: C: 52,38; H: 4,85; N: 6,08.

Výhodne sa cyklické 1,3-propándiolfosfátestery pripravujú s použitím kondenzačnej reakcie pomocou 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) podľa nasledujúceho postupu:

Suspenzia 1 mmol 2-amino-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono,furanyl)tiazolu v 10 ml zmesi dimetylformamidu a pyridínu 5:1 reaguje s 2 mmol DCC a potom s 1,1 mmol 3-(3,5-dichlórfenyl)-1,3-propándiolu. Získaná zmes sa zahrieva na 80°C 8 hodín. Po odparení a čistení pomocou chromatografie sa získa 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-(3,5-dichlórfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}tiazol, čo je majoritný izomér (19.48), vo forme pevnej látky.

Tento spôsob je tiež vhodný na prípravu (5-substituovaných 2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl a (5-substituovaných 2-tiokarbonyl-1,3-dioxolen-4-yl)metylfosfonátových preliečiv pomocou kondenzácie fosfónových kyselín s 5-metyl-4-hydroxymetyl-2-oxo-1,3-dioxolénom a 5-metyl-4-hydroxymetyl-2-tiokarbonyl-1,3-dioxolénom (pripraveným zo 4,5-dimetyl-2-oxo-1,3-dioxolénu tak, ako je opísané v príklade 23). Pomocou tohto spôsobu sa pripraví nasledujúca zlúčenina:

(19.19) 2-Metyl-5-izobutyl-4-{2-[5-(bis(5-metyl-2-tioxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl)fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{22}H_{24}NO_8PS_3$: C: 47,39; H: 4,34; N: 2,51. Nájdené: C: 47,42; H: 4,30; N: 2,52.

Alternatívne sa môžu tieto zlúčeniny pripraviť podľa postupov opísaných v literatúre (Chem. Pharm. Bull. 1984, 32(6), 2241) reakciou fosfónových kyselín s 5-metyl-4-brómmetyl-2-oxo-1,3-dioxolénom v dimetylformamide v prítomnosti hydridu sodného pri 25°C.

2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-bis(3-ftalidyl-2-etyl)fosfono]furanyl}tiazol sa tiež pripraví podľa postupov opísaných skôr s použitím 2-(3-ftalidyl)etanolu, ktorý sa pripraví z ftalid-3-octovej kyseliny podľa postupu opísaného v príklade 22.

Príklad 20

Príprava acyloxyalkyl a alkyloxykarbonyloxyalkylfosfonátdiesterov ako preliečiv

Roztok 1 mmol 2-metyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazolu v acetonitrile a 5 mmol N,N,N-diizopropyletylamínu, 24 hodín pri 0°C reaguje so 4 mmol pivaloyloxymetyljodidu. Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-metyl-4-[2-(5-dipivaloyloxymetylfosfono)furanyl]tiazol (20.1). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{20}H_{28}NO_8PS$: C: 50,59; H: 6,03; N: 2,65. Nájdené: C: 50,73; H: 5,96; N: 2,96.

Podľa tohto postupu sa pripraví nasledujúce zlúčeniny:

(20.2) 2-Metyl-5-izobutyl-4-{2-[5-(O-izobutyryloxymetyl-O-pivaloyloxymetyl)fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{23}H_{34}NO_8PS$: C: 53,58; H: 6,65; N: 2,72. Nájdené: C: 53,91; H: 6,83; N: 2,60.

(20.3) 2-Metyl-5-izobutyl-4-{2-[5-(dipivalcyloxymetyl)fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{24}H_{36}NO_8PS$: C: 54,43; H: 6,85; N: 2,64. Nájdené: C: 54,46; H: 7,04; N: 2,55.

(20.4) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(dipivaloyloxymetyl)fosfono]-furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{23}H_{35}N_2O_8PS$: C: 52,07; H: 6,65; N: 5,28. Nájdené: C: 52,45; H: 6,78; N: 5,01.

(20.5) 2-Bróm-5-izobutyl-4-{2-[5-(dipivaloyloxymetyl)fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{23}H_{33}NO_8PSBr$: C: 47,00; H: 5,75; N: 2,32. Nájdené: C: 47,18; H: 5,46; N: 2,30.

Cyklické acyloxyalkylfosfonátestery sa môžu tiež pripraviť podobným spôsobom podľa postupu opísaného Farquharom (Farquhar, D. a kol., Tetrahedron Lett. 1995, 36, 655).

(20.13) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-benzoyloxypropán-1,3-di-yl)fosfono]furanyl}tiazol, polárnejší izomér. MS vypočítané pre $C_{21}H_{23}N_2O_6PS + H$: 463; nájdené 463.

(20.14) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-benzoyloxypropán-1,3-di-yl)fosfono]furanyl}tiazol, menej polárny izomér. MS vypočítané pre $C_{21}H_{23}N_2O_6PS + H$: 463; nájdené 463.

Podľa postupov opísaných skôr sa tiež pripravujú alkyloxykarbonyloxyalkylfosfonátestery po miernych úpravách opísaných ďalej:

Roztok 1 mmol 2-metyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-tiazolu v dimetylformamide reaguje s 5 mmol N,N'-dicyklohexyl-4-morfolínkarboxamidínu a 5 mmol etylpropyloxykarbonyloxymetyl-jodidu, ktorý sa pripraví z chlórmetylchloroformiátu podľa postupu opísaného v práci Nishimura a kol., J. Antibiotics, 1957, 40 (I), 81-90. Reakčná zmes sa mieša 24 hodín pri 25°C, odparí sa a chromatograficky sa čistí, pričom sa získava 2-metyl-5-izobutyl-4-{2-[5-bis(etoxykarbonyloxymetyl)fosfono]furanyl}tiazol (20.6). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{25}H_{28}NO_{12}PS$: C: 47,52; H: 5,58; N: 2,77. Nájdené: C: 47,52; H: 5,67; N: 2,80.

Podľa tohto postupu sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

(20.7) 2-Metyl-5-izobutyl-4-{2-[5-bis(izopropoxykarbonyloxymetyl)fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre

$C_{22}H_{32}NO_{10}PS$: C: 49,53; H: 6,05; N: 2,63. Nájdene: C: 49,58; H: 6,14; N: 2,75.

(20.8) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-bis(fenoxykarbonyloxymetyl)-fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{27}H_{27}N_2O_{10}PS$: C: 53,82; H: 4,52; N: 4,65. Nájdene: C: 54,03; H: 4,16; N: 4,30.

(20.9) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-bis(etoxykarbonyloxymetyl)fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{19}H_{27}N_2O_{10}PS$: C: 45,06; H: 5,37; N: 5,53. Nájdene: C: 45,11; H: 5,30; N: 5,43.

(20.10) 2-Metyl-5-izobutyl-4-{2-[5-bis(izopropyltiokarbonyloxymetyl)fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{22}H_{32}NO_8PS_3 + 0,2 EtOAc$: C: 46,95; H: 5,81; N: 2,40. Nájdene: C: 47,06; H: 5,86; N: 2,73.

(20.11) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-bis(izopropoxykarbonyloxymetyl)fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{31}N_2O_{10}PS$: C: 47,19; H: 5,85; N: 5,24. Nájdene: C: 47,33; H: 5,66; N: 5,57.

(20.12) 2-Metyl-5-izobutyl-4-{2-[5-bis(benzoyloxymetyl)fosfono]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{28}H_{28}NO_8PS + 0,2 CH_2Cl_2$: C: 59,31; H: 5,40; N: 2,64. Nájdene: C: 59,25; H: 5,27; N: 2,44.

(20.15) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-bis(1-(1-etoxycarbonyloxy)etyl)fosfono]furanyl}tiazol. Teplota topenia 76 - 78°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{31}N_2O_{10}PS$: C: 47,19; H: 5,85; N: 5,42. Nájdene: C: 48,06; H: 5,80; N: 5,16.

Podľa tohto postupu sa tiež syntetizuje 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-bis(3-(5,6,7-trimetoxy)ftalidyl)fosfono]furanyl}tiazol s použitím 3-bróm-5,6,7-trimetoxyftalidu ako alkylačného činidla.

Príklad 21

Príprava 3-(2-pyridyl)propán-1,3-diolu

Krok A

(J. Org. Chem., 1957, 22, 589) Roztok 3-(2-pyridyl)propanolu v kyseline octovej 16 hodín pri 80°C reaguje s 30% roztokom peroxidu vodíka. Reakčná zmes sa odparí vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v anhydride kyseliny octovej a zahrieva sa 12 hodín na 110°C. Po odparení a chromatografii sa získa diacetát 3-(2-pyridyl)-1,3-propándiolu.

Krok B

Roztok 1 mmol diacetátu 3-(2-pyridyl)-1,3-propándiolu v zmesi metanolu a vody 3:1, 3 hodiny pri 25°C reaguje s 5 mmol uhličitanu draselného. Po odparení a chromatografii sa získa 3-(2-pyridyl)-1,3-propándiol vo forme pevnej látky.

Príklad 22

Príprava 3-(2-hydroxyetyl)ftalidu

Roztok 1 mmol ftalid-3-octovej kyseliny v tetrahydrofuráne 1 hodinu pri 0°C a 24 hodín pri 25°C reaguje s 1,5 mmol bórándimetylsulfidu. Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-(3-ftalidyl)etanol vo forme svetlo žltého oleja: $R_f = 0,25$, mobilná fáza 50% etylacetátu v hexáne.

Príklad 23

Príprava 5-metyl-4-hydroxymetyl-2-oxo-1,3-dioxolénu

Roztok 1 mmol 4,5-dimetyl-2-oxo-1,3-dioxolénu a 2,5 mmol oxidu seleničitého v dioxáne sa 1 hodinu zahrieva do varu pod spätným chladičom. Po odparení, extrakcii a chromatografii sa získa 5-metyl-4-hydroxymetyl-2-oxo-1,3-dioxolén vo forme žltého oleja. TLC: $R_f = 0,5$; 5% metanol-dichlórmetán.

Roztok 1 mmol 5-metyl-4-hydroxymetyl-2-oxo-1,3-dioxolénu v dimetylformamide 24 hodín pri 25°C reaguje s 1,2 mmol terc-butyldimetylsilánu a 2,2 mmol imidazolu. Po extrakcii a chromatografii sa získa 5-metyl-4-terc-butyldimetylsilyloxymetyl-2-oxo-

-1,3-dioxolén.

Roztok 1 mmol 5-metyl-4-terc-butyldimetylsilyloxymetyl-2-oxo-1,3-dioxolénu a 1,2 mmol Lawessonovho činidla v toluéne sa 12 hodín zahrieva na 120°C. Po extrakcii a chromatografii sa získa 5-metyl-4-terc-butyldimetylsilyloxymetyl-2-tio-1,3-dioxolén.

Roztok 5-metyl-4-terc-butyldimetylsilyloxymetyl-2-tio-1,3-dioxolénu v metanolickej roztoku chlorovodíka sa 1 hodinu mieša pri 0°C a 12 hodín pri 25°C. Po extrakcii a chromatografii sa získa 5-metyl-4-hydroxymetyl-2-tio-1,3-dioxolén.

Príklad 24

Príprava hydroxyetyldisulfidyletylfosfonátdiesteru

Suspénzia 1 mmol 2-metyl-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazolu v 5 ml tionylchloridu sa 4 hodiny zahrieva do varu pod spätným chladičom. Ochladená reakčná zmes sa odparí do sucha a získaný žltý zvyšok reaguje s roztokom 4 mmol 2-hydroxyetyldisulfidu a 2,5 mmol pyridínu v dichlórmetáne. Po 4 hodinách miešania pri 25°C sa reakčná zmes extrahuje a chromatograficky čistí, pričom sa získajú dve zlúčeniny: 2-metyl-5-izobutyl-4-[2-[5-bis(6'-hydroxy-3',4'-disulfid)hexylfosfono]furanyl]tiazol a 2-metyl-5-izobutyl-4-[2-[5-(3',4'-disulfid)nonacyklofosfono]furanyl]tiazol.

Príklad 25

Príprava 3-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazolov

Krok A

Roztok 1 mmol dietyl-5-(2-izobutyl-3-N,N-dimetylamino)akryloyl-2-furánfosfonátu (pripraveného podľa postupu opísaného v kroku A príkladu 17) v etanole, 12 hodín pri 80°C reaguje s 1,2 mmol hydrazínu. Po odparení a chromatografii sa získa 4-izobutyl-3-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyrazol.

Krok B

4-Izobutyl-3-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyrazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 4-izobutyl-3-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazol (25.1). Teplota topenia 210-215°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{15}N_2O_4P$: C: 48,89; H: 5,60; N: 10,37. Nájdené: C: 48,67; H: 5,55; N: 10,20.

Krok C

4-Izobutyl-3-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyrazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku A príkladu 11 a získa sa 1-metyl-4-izobutyl-3-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyrazol.

Krok D

1-Metyl-4-izobutyl-3-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyrazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 1-metyl-4-izobutyl-3-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazol (25.2). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{17}N_2O_4P + 0,35 HBr + 0,75 H_2O$: C: 39,32; H: 5,32; N: 7,64. Nájdené: C: 39,59; H: 5,30; N: 7,47.

Príklad 26

Príprava 3-[2-(5-fosfono)furanyl]izoxazolov

Krok A

Roztok 1 mmol 5-dietylfosfono-2-furaldehydu v etanole, 12 hodín pri 25°C reaguje s 1,1 mmol hydroxylamínu a 2,2 mmol octanu sodného. Po extrakcii a chromatografii sa získa oxím 5-dietylfosfono-2-furaldehydu.

Krok B

Roztok 1 mmol oxímu 5-dietylfosfono-2-furaldehydu v dimetylformamide, 12 hodín pri 25°C reaguje s 1,1 mmol N-chlórsukcínimidu. Po extrakcii sa získa 5-dietylfosfono-2-chlóroximidofurán.

Krok C

Roztok 1 mmol 5-dietylfosfono-2-chlóroximidofuránu a 5 mmol etylpropionátu v dietyléteri, 12 hodín pri 25°C reaguje s 2 mmol

trietylaminu. Po extrakcii a chromatografii sa získa 5-etoxykarbonyl-3-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]izoxazol.

Krok D

5-Etoxykarbonyl-3-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]izoxazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 5-karbamoyl-3-[2-(5-fosfono)furanyl]izoxazol (26.1). Teplota topenia 221 - 225°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H-N_2O_6P + 0,25 EtOH$: C: 37,86; H: 3,18; N: 10,39. Nájdene: C: 37,90; H: 3,02; N: 10,05.

Podľa tohto postupu sa pripraví nasledujúce zlúčeniny:

(26.2) 5-Etoxykarbonyl-4-metyl-3-[2-(5-fosfono)furanyl]izoxazol. Teplota topenia 150 - 152°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{12}NO_7P + 0,25 H_2O + 0,15 HBr$: C: 41,57; H: 4,01; N: 4,41. Nájdene: C: 41,57; H: 4,20; N: 4,54.

(26.3) 4,5-Bis(etoxykarbonyl)-3-[2-(5-fosfono)furanyl]izoxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{13}H_{14}NO_9P$: C: 43,47; H: 3,93; N: 3,90. Nájdene: C: 43,26; H: 3,92; N: 3,97.

(26.4) 5-Amino-4-etoxykarbonyl-3-[2-(5-fosfono)furanyl]izoxazol. Teplota topenia 190°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{11}N_2O_7P + 0,25 HBr$: C: 37,25; H: 3,52; N: 8,69. Nájdene: C: 37,56; H: 3,50; N: 8,85.

(26.5) 4,5-bis(karbamoyl)-3-[2-(5-fosfono)furanyl]izoxazol. Teplota topenia > 220°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_6N_3O_7P$: C: 35,90; H: 2,68; N: 13,95. Nájdene: C: 35,67; H: 2,55; N: 13,62.

(26.6) 4-Etoxykarbonyl-5-trifluórmetyl-3-[2-(5-fosfono)furanyl]izoxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_9F_3NO_7P + 0,25 HBr$: C: 35,20; H: 2,48; N: 3,73. Nájdene: C: 35,25; H: 2,34; N: 3,98.

(26.7) 5-Amino-4-(2-furyl)-3-[2-(5-fosfono)furanyl]izoxazol. Teplota topenia > 220°C. Elementárna analýza vypočítaná pre

$C_{12}H_9N_2O_7P + 0,1 \text{ AcOEt}$: C: 44,73; H: 2,97; N: 8,41. Nájdene: C: 45,10; H: 2,58; N: 8,73.

(26.8) 4-Amino-5-kyano-3-[2-(5-fosfono)furanyl]izoxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_6N_3O_5P + 0,1 \text{ H}_2\text{O} + 0,2 \text{ HBr}$: C: 35,18; H: 2,36; N: 15,39. Nájdene: C: 35,34; H: 2,50; N: 15,08.

(26.9) 4-Kyano-5-fenyl-3-[2-(5-fosfono)furanyl]izoxazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{14}H_9N_2O_5P + 0,15 \text{ HBr}$: C: 51,21; H: 2,81; N: 8,53. Nájdene: C: 51,24; H: 3,09; N: 8,33.

Príklad 27

Príprava 2-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazolov

Krok A

Dietyl-5-tributylstanyl-2-furánfosfonát (14) a 2-bróm-4-etoxykarbonyltiazol reagujú podľa postupu opísaného v kroku A príkladu 6 a získajú sa 4-etoxykarbonyl-2-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol.

Krok B

4-Etoxykarbonyl-2-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tiazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku A príkladu 9 a potom podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získajú sa 4-karbamoyl-2-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazol (27.1), teplota topenia 239 - 240°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_8N_2O_5PS + 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: C: 34,59; H: 2,68; N: 10,08. Nájdene: C: 34,65; H: 2,69; N: 9,84.

Príklad 28

Príprava 4-(3,3-difluór-3-fosfono-1-propyl)tiazolov

Krok A

Roztok 1 mmol 3-(terc-butyl-difenylsilyloxy)-1-propanolu v 7 ml dichlórmetánu pri 0°C reaguje s 0,5 mmol hmotnostnými molekulových síť (4 A) a 1,5 mmol pyridiniumchlorochromátu. Získaná zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti a zriedi sa 7 ml dietyléteru a mieša sa ďalších 30 minút pri teplote miestnosti. Po

filtrácii, odparení a chromatografii sa získa 3-(*terc*-butyldifenylsilyloxy)-1-propanal vo forme číreho oleja.

Krok B

Roztok 1,06 mmol LDA v tetrahydrofuráne, 45 minút pri -78°C reaguje s roztokom 1 mmol dietyldifluórmetylfosfonátu. Reakčná zmes potom reaguje s 1,07 mmol 3-(*terc*-butyldifenylsilyloxy)-1-propanalu v tetrahydrofuráne a reakčný roztok sa mieša 4 hodiny pri -78°C . Reakcia sa skončí pridaním 2,14 mmol fenylchlór-tioformiátu a reakčná zmes sa extrahuje a chromatograficky čistí, pričom sa získa dietyl-4-(*terc*-butyldifenylsilyloxy)-3-fenoxytiokarbonyloxy-2,2-difluórbutylfosfonát vo forme číreho oleja.

Krok C

Roztok 1 mmol dietyl-4-(*terc*-butyldifenylsilyloxy)-3-fenoxytiokarbonyloxy-2,2-difluórbutylfosfonátu v 1 ml toluénu reaguje s 1,5 mmol tri-*n*-butylcínhydridu a 0,1 mmol AIBN a získaná reakčná zmes sa 2 hodiny zahrieva do varu pod spätným chladičom. Po odparení a chromatografii sa získa 4-(*terc*-butyldifenylsilyloxy)-2,2-difluórbutylfosfonátu vo forme číreho oleja.

Krok D

Roztok 1 mmol dietyl-4-(*terc*-butyldifenylsilyloxy)-2,2-difluórbutylfosfonátu v 1 ml metanolu pri 0°C reaguje so 4 mmol 4N roztoku kyseliny chlorovodíkovej a získaný roztok sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. Po odparení a chromatografii sa získa dietyl-4-hydroxy-2,2-difluórbutylfosfonát vo forme číreho oleja.

Krok E

Roztok 1 mmol dietyl-4-hydroxy-2,2-difluórbutylfosfonátu v 10 ml acetónu reaguje 30 minút pri 0°C s 10 mmol Jonesovho činidla. Reakcia sa skončí pridaním 10 ml 2-propanolu a získaná zmes sa filtruje cez lôžko z kremeliny. Po odparení sa filtrát

extrahuje a získa sa dietyl-3-karboxyl-2,3-difluórpropylfosfonát vo forme oleja.

Krok F

Roztok 1 mmol dietyl-3-karboxyl-2,3-difluórpropylfosfonátu v 3 ml tionylchloridu sa 2 hodiny zahrieva do varu pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa odparí do sucha a zvyšok sa rozpustí v 1 ml dietyléteru a reaguje 30 minút pri 0°C s éterickým roztokom 10 mmol diazometánu. K reakčnej zmesi sa pridá 1 ml 30% roztoku bromovodíka v kyseline octovej a získaný roztok sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa odparí do sucha a zvyšok sa rozpustí v 5 ml zmesi tetrahydrofuránu a etanciu 1:1 a reaguje s 1 mmol tiomočoviny. Získaná reakčná zmes sa 1 hodinu zahrieva na 75°C. Po odparení, extrakcii a chromatografii sa získa 2-amino-4-[1-(3-dietylfosfono-3,3-difluór)propyl]tiazol vo forme pevnej látky, ktorá reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-amino-4-[1-(3-fosfono-3,3-difluór)propyl]tiazol (28.1) vo forme pevnej látky. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_6H_9N_2O_3PSF_2 + HBr$: C: 21,25; H: 2,97; N: 8,26. Nájdené: C: 21,24; H: 3,25; N: 8,21.

Podobným spôsobom sa pripraví nasledujúca zlúčenina: 2-amino-5-metyltio-4-[1-(3-fosfono-3,3-difluór)propyl]tiazol (28.2). MS m/e 305 (M+H).

Príklad 29

Príprava 2-metyltio-5-fosfonometyltio-1,3,4-tiadiazolu a 2-fosfonometyltiopyridínu

Krok A

Roztok 1 mmol 2-metyltio-1,3,4-tiadiazol-5-tiolu v 5 ml tetrahydrofuránu reaguje pri 0°C s 1,1 mmol 60% disperzie hydridu sodného a získaná zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa potom ochladí na 0°C a reaguje s 1,1 mmol dietylfosfonometyltrifluórmétánsulfonátu. Po 12 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa reakcia skončí pridaním nasýteného

roztoku chloridu amónneho. Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-metyltio-5-dietylfosfonometyltio-1,3,4-tiadiazol vo forme oleja.

Krok B

2-Metyltio-5-dietylfosfonometyltio-1,3,4-tiadiazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-metyltio-5-fosfonometyltio-1,3,4-tiadiazol (29.1) vo forme žltej pevnej látky. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_4H-N_2C_3PS + 0,2 HBr$: C: 17,50; H: 2,64; N: 10,21. Nájdené: C: 17,64; H: 2,56; N: 10,00.

Alternatívne sa pripraví fosfonometyltioskupinou substituované heteroaromáty s použitím nasledujúceho postupu, v ktorom je ako príklad uvedená syntéza 2-fosfonometyltiopyridínu:

Krok C

Roztok 1 mmol 2,2'-dipyridyldisulfidu v tetrahydrofuráne reaguje pri 0°C s 1 mmol tri-n-butylfosfinu a dietylhydroxymetylfosfonátom. Získaný reakčný roztok sa mieša 18 hodín pri teplote miestnosti. Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-dietylfosfonometyltiopyridín vo forme žltého oleja.

Krok D

2-Dietylfosfonometyltiopyridín reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-fosfonometyltiopyridín (29.2) vo forme žltej pevnej látky. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_6H_8NO_3PS + 0,62 HBr$: C: 28,22; H: 3,40; N: 5,49. Nájdené: C: 28,48; H: 3,75; N: 5,14.

Príklad 30

Príprava 2-[(2-fosfono)etynyl]pyridínu

Krok A

Roztok 1 mmol 2-etynylpyridínu v 5 ml tetrahydrofuránu, 40 minút pri 0°C reaguje s 1,2 mmol LDA. K reakčnej zmesi sa

pridá 1,2 mmol dietylchlórfosfátu a získaný reakčný roztok sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti. Reakcia sa skončí pridaním nasýteného roztoku chloridu amónneho a potom sa zmes extrahuje a chromatograficky čistí, pričom sa získa 2-[(2-dietylfosfono)etynyl]pyridín vo forme žltého oleja.

Krok B

2-[(2-Dietylfosfono)etynyl]pyridín reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 2-[1-(2-fosfono)etynyl]pyridín (30.1) vo forme hnedej, pevnej látky. Teplota topenia 160°C (rozklad). MS m/e 184 (M + H).

Príklad 31

A. Príprava rôznych fosforamidov ako preliečiv

Krok A

Roztok 1 mmol dichloridátu 2-metyl-5-izopropyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazolu (pripraveného podľa postupu opísaného v príklade 19) v 5 ml dichlórmetánu sa ochladí na 0°C a reaguje s 0,9 mmol benzylalkoholu v 0,5 ml dichlórmetánu a 0,3 ml pyridínu. Získaný reakčný roztok sa mieša 1 hodinu pri 0°C a potom sa pridá prebytok roztoku amoniaku v tetrahydrofuráne. Po 16 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa reakčná zmes odparí do sucha a zvyšok sa čistí pomocou chromatografie a získa sa 2-metyl-5-izopropyl-4-[2-(5-fosfonomonoamido)furanyl]tiazol (31.1) vo forme tvrdej, žltej gumy a 2-metyl-5-izopropyl-4-[2-(5-fosfordiamido)furanyl]tiazol (31.2) vo forme tvrdej, žltej gumy.

(31.1) 2-Metyl-5-izopropyl-4-[2-(5-fosfonomonoamido)furanyl]tiazol: MS m/e 299 (M-H).

(31.2) 2-Metyl-5-izopropyl-4-[2-(5-fosfordiamido)furanyl]tiazol: MS m/e 298 (MH).

Alternatívne sa na prípravu iných fosforamidátov použije napríklad nasledujúci postup:

Krok B

Suspenzia 1 mmol dichloridátu 2-amino-5-metyltio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]tiazolu (pripraveného podľa postupu opísaného v príklade 19) v 5 ml dichlórmetánu sa ochladí na 0°C a reakčným roztokom 10 minút prebubláva prebytok amoniaku. Po 16 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa reakčná zmes odparí do sucha a zvyšok sa čistí pomocou chromatografie, pričom sa získa 2-amino-5-metyltio-4-[2-(5-fosfordiamido)furanyl]tiazol (31.3) vo forme peny. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_{11}N_4O_2PS_2 + 1,5 HCl + 0,2 EtOH$: C: 28,48; H: 3,90; N: 15,82. Nájdene: C: 28,32; H: 3,76; N: 14,21.

Podľa postupov opísaných skôr alebo po ich miernych úpravách sa pripraví nasledujúce zlúčeniny:

(31.4) 2-Amino-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfonomonoamido)furanyl]tiazol. Teplota topenia 77 - 81°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{16}N_3O_3PS + H_2O + 0,8 Et_3N$: C: 47,41; H: 7,55; N: 13,30. Nájdene: C: 47,04; H: 7,55; N: 13,67.

(31.5) 2-Amino-5-izobutyl-4-[2-(5-fosfordiamido)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{17}N_4O_3PS + 0,5 H_2O + 0,75 HCl$: C: 39,24; H: 5,61; N: 16,64. Nájdene: C: 39,05; H: 5,43; N: 15,82.

(31.28) 2-Amino-5-izobutyl-4-[2-[5-(N,N'-diizobutyl)fosfordiamido]furanyl]tiazol. Teplota topenia 182 - 183°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{19}H_{33}N_4O_2PS$: C: 55,32; H: 8,06; N: 13,58. Nájdene: C: 54,93; H: 7,75; N: 13,20.

(31.29) 2-Amino-5-izobutyl-4-[2-[5-(N,N'-(1,3-bis(etoxycarbonyl)-1-propyl)fosfor)diamido]furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{29}H_{45}N_4O_7PS$: C: 51,78; H: 6,74; N: 8,33. Nájdene: C: 51,70; H: 6,64; N: 8,15.

(31.30) 2-Amino-5-izobutyl-4-[2-[5-(N,N'-(1-benzyloxykarbonyl)-1-etyl)fosfordiamido]furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{31}H_{37}N_4O_6PS$: C: 59,60; H: 5,97; N: 8,97. Nájdene: C: 59,27; H: 5,63; N: 8,74.

(31.31) 2-Amino-5-izobutyl-4-(2-[5-bis(2-metoxycarbonyl-1-aziridinyl)fosfordiamido]furanyl)thiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{19}H_{25}N_4O_6PS$ + 0,3 CH_2Cl_2 : C: 46,93; H: 5,22; N: 11,34. Nájdene: C: 58,20; H: 5,26; N: 9,25.

(31.39) 2-Amino-5-izobutyl-4-(2-[5-(N,N'-2-(1-etoxykarbonyl)propyl)fosfordiamido]furanyl)thiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{23}H_{37}N_4O_6PS$ + 0,6 EtOAc + 0,1 CH_2Cl_2 : C: 51,91; H: 7,18; N: 9,50. Nájdene: C: 51,78; H: 7,17; N: 9,26.

Podľa postupov opísaných skôr sa môžu pripraviť tiež monofenyl-monofosfónamidové deriváty zlúčenín všeobecného vzorca I:

Krok C

Roztok 1 mmol 2-amino-5-izobutyl-4-[2-(5-difenylfosfeno)furanyl]thiazolu (pripraveného podľa postupu opísaného v príklade 19) v 9 ml acetonitrilu a 4 ml vody, 4 hodiny pri teplote miestnosti reaguje s 1,5 mmol 1N roztoku hydroxidu lítneho. Reakčný roztok sa odparí do sucha a zvyšok sa rozpustí v 10 ml vody, ochladí sa na 0°C a pH roztoku sa pridaním 6N kyseliny chlorovodíkovej upraví na 4. Získaná biela pevná látka sa odfiltruje a získa sa 2-amino-5-izobutyl-4-[2-(5-fenylfosfeno)furanyl]thiazol (19.64).

Krok D

Suspenzia 1 mmol 2-amino-5-izobutyl-4-[2-(5-fenylfosfeno)furanyl]thiazolu v 3 ml tionylchloridu sa zahrieva 2 hodiny do varu pod spätným chladičom. Reakčný roztok sa odparí do sucha a zvyšok sa rozpustí v 2 ml bezvodého dichlórmetánu a získaný roztok sa pri 0°C pridá k roztoku 1,2 mmol hydrochloridu metylesteru L-alanínu v 0,8 ml pyridínu a 3 ml dichlórmetánu. Získaný roztok sa mieša 14 hodín pri teplote miestnosti. Po odparení a chromatografii sa získa 2-amino-5-izobutyl-4-(2-[5-(O-fenyl-N-(1-metoxycarbonyl)etyl)fosfónamido]furanyl)thiazol (31.6) vo forme oleja. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{26}N_3O_5PS$: C: 54,42; H: 5,65; N: 9,07. Nájdene: C: 54,40; H: 6,02; N: 8,87.

Podľa postupov opísaných skôr sa pripraví tiež nasledujúce zlúčeniny:

(31.7) 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(O-fenylfosfónamido)]furanyl}-tiazol. Teplota topenia 205°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{17}H_{20}N_3O_3PS + 0,3 H_2O + 0,3 HCl$: C: 51,86; H: 5,35; N: 10,67. Nájdene: C: 51,58; H: 4,93; N: 11,08.

(31.8) 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-etoxykarbonylmetyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{26}N_3O_5PS$: C: 54,42; H: 5,65; N: 9,07. Nájdene: C: 54,78; H: 5,83; N: 8,67.

(31.9) 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-izobutyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Teplota topenia 151 - 152°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{28}N_3O_3PS$: C: 58,18; H: 6,51; N: 9,69. Nájdene: C: 58,12; H: 6,54; N: 9,59.

(31.18) 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-(1-(1-etoxykarbonyl-2-fenyl)etyl)fosfónamido)]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{28}H_{32}N_3O_5PS$: C: 60,75; H: 5,83; N: 7,59. Nájdene: C: 60,35; H: 5,77; N: 7,37.

(31.19) 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-(1-(1-etoxykarbonyl-2-metyl)propyl)fosfónamido)]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{23}H_{30}N_3O_5PS$: C: 56,20; H: 6,15; N: 8,55. Nájdene: C: 55,95; H: 5,80; N: 8,35.

(31.20) 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-(1-(1,3-bis(etoxykarbonyl)propyl)fosfónamido)]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{26}H_{34}N_3O_7PS + 0,2 CH_2Cl_2$: C: 54,20; H: 5,97; N: 7,24. Nájdene: C: 54,06; H: 5,68; N: 7,05.

(31.21) 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(O-(3-chlórfenyl)-N-(1-(1-metoxykarbonyl)etyl)propyl)fosfónamido)]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{25}N_3O_5PSCl$: C: 50,65; H: 5,06; N: 8,44. Nájdene: C: 50,56; H: 4,78; N: 8,56.

(31.22) 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(O-(4-chlórfenyl)-N-(1-(1-metoxykarbonyl)etyl)fosfónamido)]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{25}N_3O_5PSCl + 1 HCl + 0,2 H_2O$: C: 46,88; H:

4,95; N: 7,81. Nájdene: C: 47,33; H: 4,71; N: 7,36.

(31.23) 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-(1-(1-bis(etoxykarbonyl)metyl)fosfónamido)]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{24}H_{30}N_3O_5PS$: C: 53,83; H: 5,65; N: 7,85. Nájdene: C: 53,54; H: 5,63; N: 7,77.

(31.24) 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-(1-morfolinyl)fosfónamido)]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{26}N_3O_4PS$: C: 56,37; H: 5,86; N: 9,39. Nájdene: C: 56,36; H: 5,80; N: 9,20.

(31.25) 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-(1-(1-benzyloxykarbonyl)etyl)fosfónamido)]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{27}H_{30}N_3O_5PS$: C: 60,10; H: 5,60; N: 7,79. Nájdene: C: 59,80; H: 5,23; N: 7,53.

(31.32) 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-benzyloxykarbonylmetyl)fosfónamido)]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{26}H_{28}N_3O_5PS$: C: 59,42; H: 5,37; N: 8,00. Nájdene: C: 59,60; H: 5,05; N: 7,91.

(31.36) 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(C-(4-metoxifyenyl)-N-(1-(1-metoxycarbonyl)etyl)fosfónamido)]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{22}H_{23}N_3O_6PS + 0,1 CHCl_3 + 0,1 MeCN$: C: 52,56; H: 5,62; N: 8,52. Nájdene: C: 52,77; H: 5,23; N: 8,87.

(31.37) 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-2-metoxycarbonyl)propyl)fosfónamido)]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{22}H_{28}N_3O_5PS - 0,6 H_2O$: C: 54,11; H: 6,03; N: 8,60. Nájdene: C: 53,86; H: 5,97; N: 8,61.

(31.38) 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-(2-(1-etoxykarbonyl)propyl)fosfónamido)]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{23}H_{33}N_3O_5PS$: C: 56,20; H: 6,15; N: 8,55. Nájdene: C: 55,90; H: 6,29; N: 8,46.

Reakcia dichlórfosfonátu s 1-amino-3-propanolom v prítomnosti vhodnej zásady (napríklad pyridínu, trietylaminu) sa môže tiež použiť na prípravu cyklických fosforamidátov ako preliečiv

fosfonátov. Týmto spôsobom sa pripravia nasledujúce zlúčeniny:

(31.10) 2-Metyl-5-izobutyl-4-(2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfón-amido]furanyl)thiazol, minoritný izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{25}N_2O_3PS + 0,25 H_2O + 0,1 HCl$: C: 59,40; H: 6,08; N: 6,60. Nájdene: C: 59,42; H: 5,72; N: 6,44.

(31.11) 2-Metyl-5-izobutyl-4-(2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfón-amido]furanyl)thiazol, majoritný izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{25}N_2O_3PS + 0,25 H_2O$: C: 59,91; H: 6,11; N: 6,65. Nájdene: C: 60,17; H: 5,81; N: 6,52.

(31.12) 2-Amino-5-izobutyl-4-(2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfón-amido]furanyl)thiazol, majoritný izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{20}H_{24}N_3O_3PS + 0,25 H_2O + 0,1 CH_2Cl_2$: C: 55,27; H: 5,72; N: 9,57. Nájdene: C: 55,03; H: 5,42; N: 9,37.

(31.13) 2-Amino-5-izobutyl-4-(2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfón-amido]furanyl)thiazol, minoritný izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{20}H_{24}N_3O_3PS + 0,15 CH_2Cl_2$: C: 56,26; H: 5,69; N: 9,77. Nájdene: C: 56,36; H: 5,46; N: 9,59.

(31.14) 2-Amino-5-metyltio-4-(2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfón-amido]furanyl)thiazol, menej polárny izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{17}H_{18}N_3O_3PS_2 + 0,4 HCl$: C: 48,38; H: 4,39; N: 9,96. Nájdene: C: 48,47; H: 4,21; N: 9,96.

(31.15) 2-Amino-5-metyltio-4-(2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfón-amido]furanyl)thiazol, menej polárny izomér. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{17}H_{18}N_3O_3PS_2$: C: 50,11; H: 4,45; N: 10,31. Nájdene: C: 49,84; H: 4,19; N: 10,13.

(31.16) 2-Amino-5-metyltio-4-(2-[5-(N-metyl-1-fenyl-1,3-propyl)-fosfónamido]furanyl)thiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{18}H_{20}N_3O_3PS_2 + 0,25 HCl$: C: 50,21; H: 4,74; N: 9,76. Nájdene: C: 50,31; H: 4,46; N: 9,79.

(31.17) 2-Amino-5-metyltio-4-(2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)-N-acetylfosfónamido]furanyl)thiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{22}H_{26}N_3O_4PS + 1,25 H_2O$: C: 54,82; H: 5,96; N: 8,72. Nájdene: C: 55,09; H: 5,99; N: 8,39.

(31.26) 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-oxo-1-fosfa-2-oxa-7-aza-3,4-benzocykloheptan-1-yl)]furanyl}tiazol, majoritný izomér. Teplota topenia 233 - 234°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{24}N_3O_5PS + 0,2 CHCl_3$: C: 52,46; H: 5,03; N: 8,66. Nájdené: C: 52,08; H: 4,65; N: 8,58.

(31.27) 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(1-oxo-1-fosfa-2-oxa-7-aza-3,4-benzocykloheptan-1-yl)]furanyl}tiazol, minoritný izomér. MS vypočítané pre $C_{21}H_{24}N_3O_5PS + H$: 462, nájdené 462.

(31.34) 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(3-(3,5-dichlórfenyl)-1,3-propyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{20}H_{22}N_3O_3PSCl_2$: C: 49,39; H: 4,56; N: 8,64. Nájdené: C: 49,04; H: 4,51; N: 8,37.

(31.35) 2-amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(4,5-benzo-1-oxo-1-fosfa-2-oxa-6-aza)cyklohexan-1-yl]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{18}H_{25}N_3O_3PS + 0,7 H_2O$: C: 53,78; H: 5,37; N: 10,45. Nájdené: C: 53,63; H: 5,13; N: 10,36.

Příklad 32

Příprava 5-[2-(5-fosfono)furanyl]tetrazolu

Krok A

K zmesi 1 mmol tetrazolu a 1,5 mmol uhličitanu draselného v 1 ml dimetylformamidu ochladenej na 0°C sa pridá 1,2 mmol benzylochlórmetyléteru a získaná zmes sa mieša 30 minút pri 0°C a potom 16 hodín pri teplote miestnosti. Zmes sa zriedi vodou a éterom. Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-benzyloxymetyltetrazol vo forme bezfarebného oleja.

Krok B

K roztoku 1 mmol 2-benzyloxymetyltetrazolu a 2 mmol TMEDA v 3 ml dietyléteru sa pri -78°C pridá 1 mmol *n*-BuLi v hexáne. Táto zmes sa nechá miešať 5 minút pri -78°C a potom sa pridá k dopredu ochladenému (-78°C) roztoku 1 mmol (*n*-Bu)₃SnCl v 2 ml dietyléteru. Po 30 minútach miešania pri -78°C sa zmes zriedi vodou

a dietyléterom. Po extrakcii a chromatografii sa získa 2-benzyl-oxymetyl-5-(tributylstanyl)tetrazol vo forme bezfarebného oleja.

Krok C

Zmes 1 mmol 5-jód-2-dietylfosfonofuránu, 1,05 mmol 2-benzyl-oxymetyl-5-(tributylstanyl)tetrazolu, 0,03 mmol tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) a 0,07 mmol jodidu meďného v 3 ml toluénu sa 20 hodín zahrieva do varu pod spätným chladičom na 110°C. Po odparení a chromatografii sa získa 2-benzyloxymetyl-5-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tetrazol vo forme oleja.

Krok D

Zmes 1 mmol 2-benzyl-oxymetyl-5-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tetrazolu a 1 ml 6M kyseliny chlorovodíkovej v 10 ml etanolu sa 20 hodín zahrieva na 70°C a potom sa rozpúšťadlo odparí, pH sa upraví na zásadité pomocou 1N roztoku hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje etylacetátom. Vodná vrstva sa okyslí a extrahuje sa etylacetátom. Etylacetátový extrakt sa odparí a získa sa 5-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tetrazol vo forme pevnej látky, ktorá reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 5-[2-(5-fosfono)furanyl]tetrazol (32.1) vo forme pevnej látky: teplota topenia 186-188°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_5H_5N_4O_4P + 1,5 H_2O$: C: 24,70; H: 3,32; N: 23,05. Nájdene: C: 24,57; H: 2,57; N: 23,05.

Krok E

Krok 1

Zmes 1 mmol 5-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tetrazolu, 2 mmol 1-jód-2-metylpropánu a 2 mmol práškoveho uhličitanu draselného v 5 ml dimetylformamidu sa mieša 48 hodín pri 80°C a potom sa zriedi dichlórmetánom a vodou a vrstvy sa oddelia. Dichlórmetánová vrstva sa odparí a spojí sa s produktom nasledujúceho kroku a čistí sa pomocou chromatografie.

Krok 2

Vodná vrstva z kroku 1 sa okyslí a extrahuje sa etylacetátom. Tento extrakt sa odparí a zvyšok sa zahrieva na 80°C v 2 ml SOCl_2 3 hodiny a potom sa rozpúšťadlo odparí. Zvyšok sa rozpustí v 5 ml dichlórmetánu a pridá sa 0,3 ml trietylamínu a 0,5 ml etanolu. Po 1 hodine miešania pri teplote miestnosti sa zmes zriedi dichlórmetánom a vodou. Tento organický extrakt sa spojí s produktom kroku 1 a chromatograficky sa čistí, pričom sa získa 1-izobutyl-5-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tetrazol a 2-izobutyl-5-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tetrazol, kde obidve tieto látky sú vo forme oleja.

Krok 3

1-Izobutyl-5-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tetrazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 3 a získa sa 1-izobutyl-5-[2-(5-fosfono)furanyl]tetrazol (32.2) vo forme pevnej látky: teplota topenia 200-202°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_4\text{P}$: C: 39,71; H: 4,81; N: 20,58. Nájdene: C: 39,64; H: 4,63; N: 20,21.

Krok F

Zmes 1 mmol 2-izobutyl-5-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]tetrazolu a 10 mmol TMSBr v 10 ml dichlórmetánu sa mieša pri teplote miestnosti 16 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozpustí v zmesi 10:1 acetonitrilu a vody, rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa zráža z acetónu pridaním 2 mmol dicyklohexylamínu a získa sa N,N-dicyklohexylamóniová soľ 2-izobutyl-5-[2-(5-fosfono)furanyl]tetrazolu (32.3) ako pevná látka: teplota topenia 226-228°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_4\text{P} + \text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}$: C: 55,62; H: 8,00; N: 15,44. Nájdene: C: 55,55; H: 8,03; N: 15,07.

Príklad 33

Veľmi výhodná syntéza rôznych heteroaromatických zlúčenín substituovaných 2-(5-fosfono)furanylovou skupinou

Krok A

Podobným spôsobom, ako je opísané v kroku B príkladu 15 sa

pripravlia rôzne heteroaromatické zlúčeniny substituované 2-(5-dietylfosfono)furanylovou skupinou a niektoré tieto zlúčeniny sa použijú na vysoko účinnú syntézu zlúčenín uvedených v tabuľke 33.1 a tabuľke 33.2.

Krok B

Zmes 0,01 mmol 2-chlór-6-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyridínu a 0,1 ml TMSBr v 0,5 ml dichlórmetánu sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti a potom sa odparí a zriedi sa 0,5 ml zmesi acetonitrilu a vody 9:1. Po odparení sa získa 2-chlór-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín.

Krok C

Zmes 0,01 mmol 2-chlór-6-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyridínu a 0,4 ml čerstvo pripraveného 0,25 M roztoku propoxidu sodného v propanole sa nechá 14 hodín stáť pri 85°C. Reakčná zmes sa odparí a zvyšok reaguje podľa postupu opísaného v kroku B príkladu 33 a získa sa 2-propyloxy-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín.

Krok D

Zmes 0,01 mmol 2-chlór-6-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyridínu a 0,2 ml 1-metylpiperazínu v 0,2 ml etylénglykolu sa zahrieva 24 hodín na 145°C. Zmes sa ďalej zriedi 0,5 ml acetonitrilu a 0,1 ml vody a pridá sa 150 mg formátovej živice Dowex 12-100. Po 30 minútach miešania sa táto zmes filtruje a živica sa premýva dimetylformamidom (2x10 minút), acetonitrilom (2x10 minút) a potom zmesou acetonitrilu a vody 9:1 (1x10 minút). Nakoniec sa živica mieša so zmesou kyseliny trifluóroctovej a vody 30 minút, filtruje sa a filtrát sa odparí. Získaný zvyšok reaguje podľa postupu opísaného v kroku B a získa sa 2-[1-(4-metyl)piperaziny]-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridín.

Krok E

Zmes 0,01 mmol 3-chlór-5-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyrazínu, 0,04 mmol 5-tributylstanyltiofénu, 0,001 mmol $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a

0,002 mmol jodidu meďného v 0,5 ml dioxánu sa 16 hodín zahrieva na 85°C a potom sa rozpúšťadlo odparí. Získaný zvyšok a 0,1 ml TMSBr v 0,5 ml dichlórmetánu sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti a potom sa odparí a zriedi 0,5 ml zmesi acetonitrilu a vody 9:1. K tomuto roztoku sa pridá 150 ml formiátovej živice Dowex 12-100 a po 30 minútach miešania sa zmes filtruje a živica sa premýva dimetylformamidom (2x10 minút), acetonitrilom (2x10 minút) a potom zmesou acetonitrilu a vody 9:1 (1x10 minút). Nakoniec sa živica mieša 30 minút so zmesou kyseliny tri-fluóroctovej a vody 9:1, filtruje sa a filtrát sa odparí a získa sa 3-(2-tienyl)-5-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazín.

Krok F

Zmes 0,01 mmol 3-chlór-5-[2-(5-dietylfosfono)furanyl]pyrazínu, 0,04 mmol 1-hexýnu, 0,1 mmol diizopropyletylamínu, 0,001 mmol Pd(PPh₃)₄ a 0,002 mmol jodidu meďného v 0,5 ml dioxánu sa 16 hodín zahrieva na 85°C a potom sa rozpúšťadlo odparí. Získaný zvyšok reaguje podľa postupu opísaného v kroku B a získa sa 3-(1-hexyn-1-yl)-5-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazín.

Príprava karboxymetylfosfonátovej živice

Krok G

Roztok 30,9 mmol trimetylfosfonoacetátu, 10,4 mmol 2-(trimetylsilyl)etanolu a 3,1 mmol DMAP v 25 ml toluénu sa v dusíkovej atmosfére zahrieva 48 hodín do varu pod spätným chladičom. Po ochladení sa roztok zriedi etylacetátom a premyje sa 1N roztokom kyseliny chlorovodíkovej a potom vodou. Organický roztok sa suší nad síranom sodným a odparí sa vo vákuu a získa sa olej. Zvyšok reaguje s 10,4 mmol jodidu lítneho v 30 ml 2-butanónu a zahrieva sa pod dusíkom do varu pod spätným chladičom cez noc. Roztok sa zriedi etylacetátom, premyje sa 1N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, suší sa nad síranom sodným a odparí sa vo vákuu a získa sa SEM chránený karboxymonometylfosfonát vo forme bezfarebného oleja.

Krok H

2,35 mmol Hydroxymetylpolystyrénu sa pripraví pre kondenzáciu zmiešaním so 40 ml tetrahydrofuránu, 20 minút sa mierne pretrepáva a potom sa odstráni prebytok rozpúšťadla pomocou kanyly. Tento postup sa opakuje trikrát. Napučaná živica sa potom suspenduje v 40 ml tetrahydrofuránu a 21,2 ml DIPEA. K tejto zmesi sa pomocou kanyly pridá roztok 7,1 mmol SEM chráneného karboxymonometylfosfonátu (pripraveného v kroku G), 7,1 mmol DIAD a 7,1 mmol tris(4-chlórfenyl)fosfinu v 15 ml tetrahydrofuránu, ktorý sa pred pridaním 15 minút miešal. Po pretrepávaní zmesi cez noc pod dusíkom sa živica filtruje, premyje sa trikrát 40 ml tetrahydrofuránu, trikrát 40 ml dimetylformamidu a znova trikrát 40 ml tetrahydrofuránu a suší sa vo vákuu a získa sa 3,8 g kondenzovanej fosfonátovej živice.

Krok I

K 2,41 g kondenzovanej fosfonátovej živice v 100 ml tetrahydrofuránu sa pridá 12 ml 1M roztoku TBAF v tetrahydrofuráne. Zmes sa trepe cez noc, filtruje sa a živica sa premyje trikrát 40 ml tetrahydrofuránu a získa sa požadovaná karboxymetylfosfonátová živica vo forme tetrabutylamóniovej soli.

Kondenzácia karboxymetylfosfonátovej živice k heteroaromatickému amínu

Krok J

V 2 ml nádobke sa zmieša 0,14 mmol heteroaromatického amínu, 0,014 mmol živice, 0,14 mmol PyBOP a 0,36 mmol TEA v 1,45 ml dimetylformamidu a trepe sa 48 hodín pri teplote miestnosti. Zreagovaná živica sa filtruje, premyje sa trikrát dimetylformamidom a trikrát chlórmetánom. Izolovaná živica sa suspenduje v 90 ml dichlórmetánu, zmieša sa so 100 ml TMSBr a mieša sa 6 hodín. Zmes sa filtruje, živica sa premyje 500 ml bezvodého dichlórmetánu a filtrát sa odparí vo vákuu. K izolovanému zvyšku sa pridá 300 ml roztoku acetonitrilu a vody 9:1. Po 30 minútach trepania sa rozpúšťadlo odstráni a získa sa požadovaný [N-(fosfono)acetyl]amino]substituovaný heteroaromatický analóg. Podľa

tohto postupu sa syntetizujú zlúčeniny 33.97 - 33.119 a 33.146 - 33.164 a sú uvedené v tabuľkách 33.1 a 33.2.

Príprava aminometylfosfonátovej živice

Krok K

K roztoku 37 mmol dimetylfthalimidometylfosfonátu v 150 ml 2-butanónu sa pridá 38,9 mmol jodidu lítneho. Po zahrievaní do varu cez noc v dusíkovej atmosfére sa roztok zriedi etylacetátom, premyje sa 1N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, suší sa nad síranom horečnatým a odparí sa vo vákuu a získa sa monometylfthalimidometylfosfonát vo forme bielej pevnej látky.

Krok L

Ako je opísané v kroku H, monometylfthalimidometylfosfonát sa kondenzuje s hydroxymetylpolystyrénom a získa sa monometyléster ftalimidometylfosfonátu kondenzovaný k polystyrénu.

Krok M

K 6,8 mmol ftalimidometylfosfonátmonometylésteru kondenzovaného k polystyrénu v 7 ml dimetylformamidu sa pridajú 3 ml bezvodého hydrazínu. Po 24 hodinách trepania pri teplote miestnosti sa živica filtruje, premyje sa trikrát 10 ml dimetylformamidu, trikrát 10 ml dichlórmetánu a potom sa suší vo vákuu a získa sa 832 mg požadovaného aminometylfosfonátmonometylésteru kondenzovaného so živickou.

Kondenzácia rôznych heteroaromatických karboxylových kyselín k aminometylfosfonátmonometylésteru kondenzovanému so živickou

Krok N

V 2 ml nádobke sa zmieša 0,2 mmol heteroaromatickej karboxylovej kyseliny, 0,02 mmol živice, 0,2 mmol EDC a 0,2 mmol HOBt v 0,5 ml dimetylformamidu a zmes sa trepe 24 hodín pri teplote miestnosti. Zreagovaná živica sa filtruje, premyje sa trikrát dimetylformamidom a trikrát dichlórmetánom. Izolovaná živica sa suspenduje v 500 µl dichlórmetánu, zmieša sa s 50 µl TMSBr

a mieša sa 6 hodín. Zmes sa filtruje, živica sa premyje 500 μ l bezvodého dichlórmetánu a filtrát sa odparí vo vákuu. K izolovanej živici sa pridá 300 μ l roztoku acetonitrilu a vody 9:1. Po 30 minútach trepania sa rozpúšťadlá odparia a získa sa požadovaný (N-fosfonometyl)karbamoylovou skupinou substituovaný heteroaromatický analóg. Podľa tohto postupu sa pripravujú zlúčeniny 33.120 až 33.145 uvedené v tabuľke 33.2.

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravujú podľa niektorých alebo všetkých postupov opísaných skôr. Tieto zlúčeniny sú charakterizované pomocou vysokotlakovej kvapalinovej chromatografie (ako je opísané ďalej) a hmotnostnej spektroskopie (APCI negatívny ión) a tieto charakterizujúce údaje sú uvedené v tabuľkách 33.1 a 33.2.

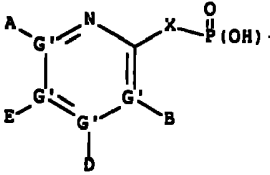
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia (HPLC) sa uskutočňuje s použitím YMC ODS-Aq, Aq-303-5, 250 4,6 mm ID, 5-5 μ m, 120 Å kolóny s UV detektorom nastaveným na 280 nm.

HPLC elučný program: prietok 1,5 ml/min.

Čas (minúty)	% acetonitrilu (A)	% pufru ^a (B)
0	10	90
7,5	90	10
12,4	90	10
12,5	10	90
15	10	90

^apufor = 95:5:0,1 voda : metanol : kyselina octová

Tabuľka 33.2

							
Pr.č.	A*	B*	X	D*	E*	HPLC Rt 'min;	M-1 zistené
33.1	NH ₂	Cl	furán-2,5-diyl	Me	nula	11,06	288
33.2	H	OC(O) (Ph- -2,6-di- chlór)	furán-2,5-diyl	H	H	3,99	413
33.3	OMe	H	furán-2,5-diyl	CH ₂ OH	H	8,34	284
33.4	OMe	H	furán-2,5-diyl	C(O)NH ₂	H	8,23	297
33.5	OMe	H	furán-2,5-diyl	CO ₂ H	H	9,54	298
33.6	OH	H	furán-2,5-diyl	CF ₃	C(O)NH ₂	3,91	351
33.7	OMe	H	furán-2,5-diyl	CF ₃	C(O)NH ₂		365
33.8	nula	H	furán-2,5-diyl	H	OMe	4,52	255
33.9	nula	H	furán-2,5-diyl	H	OH		241
33.10	OH	H	furán-2,5-diyl	Me	nula	3,79	255
33.11	OMe	H	furán-2,5-diyl	Me	nula		269
33.12	NH ₂	nula	furán-2,5-diyl	OH	H	3,96	256
33.13	NH ₂	nula	furán-2,5-diyl	OMe	H		270
33.14	H	OMe	furán-2,5-diyl	nula	H	4,22	255
33.15	H	OH	furán-2,5-diyl	nula	H		241
33.16	OMe	H	furán-2,5-diyl	nula	H	7,48	255
33.17	OEt	H	furán-2,5-diyl	H	H	3,72	268
33.18	OEt	H	furán-2,5-diyl	CH ₂ OH	H	5,26	298
33.19	nula	H	furán-2,5-diyl	Me	OEt	7,8	283
33.20	nula	H	furán-2,5-diyl	Me	OH		253
33.21	OH	H	furán-2,5-diyl	Me	nula	7,33	283
33.22	OEt	H	furán-2,5-diyl	Me	nula		311
33.23	NH ₂	nula	furán-2,5-diyl	OH	H	3,34	256
33.24	NH ₂	nula	furán-2,5-diyl	OEt	H		284
33.25	NH ₂	H	furán-2,5-diyl	OEt	nula	3,78	284
33.26	NH ₂	H	furán-2,5-diyl	OH	nula		256
33.27	H	OEt	furán-2,5-diyl	nula	H	3,74	269
33.28	H	OH	furán-2,5-diyl	nula	H		241
33.29	OEt	H	furán-2,5-diyl	nula	H	3,78	269
33.30	Br	H	furán-2,5-diyl	H	NO ₂	7,75	347/
33.31	Cl	H	furán-2,5-diyl	H	C(O)OEt	3,69	330
33.32	Br	H	furán-2,5-diyl	H	C(O)OEt		374/376
33.33	Cl	H	furán-2,5-diyl	Me	C(O)NH ₂	3,72	315
33.34	Cl	CF ₃	furán-2,5-diyl	H	CF ₃	3,34	394
33.35	Cl	H	furán-2,5-diyl	NH ₂	H	4,89	273
33.36	Cl	H	furán-2,5-diyl	CN	H	7,93	283
33.37	Cl	H	furán-2,5-diyl	CH ₂ OH	H	5,38	288
33.38	Cl	H	furán-2,5-diyl	C(O)NH ₂	H	5,57	301
33.39	Cl	H	furán-2,5-diyl	C(O)OEt	H	2,54	330
33.40	Cl	1-triazinyl- (3-amino-5- -metyltic)	furán-2,5-diyl	H	H	8,91	398
33.41	Cl	H	furán-2,5-diyl	Me	CN	2,22	297
33.42	Cl	H	furán-2,5-diyl	CF ₃	NH ₂	2,6	341
33.43	Cl	H	furán-2,5-diyl	CF ₃	CN	2,66	351
33.44	nula	CH ₃	furán-2,5-diyl	Me	Br	9,25	331/333
33.45	nula	CH ₃	furán-2,5-diyl	Me	Cl	9,25	287
33.46	Br	CH ₃	furán-2,5-diyl	H	nula	5,62	317/319
33.47	Br	Br	furán-2,5-diyl	H	nula	3,54	381/383 / 385
33.48	Br	H	furán-2,5-diyl	Me	nula	5,55	317/319

Pr.č.	A*	B*	X	D*	E*	HPLC Rt (min)	M-1 zistené
33.49	H	NH ₂	furán-2,5-diyl	Br	nula	4,78	318/320
33.50	Br	Cl	furán-2,5-diyl	Br	nula	8,38	417/419
33.51	SMe	Ph	furán-2,5-diyl	Br	nula	9,26	425/427
33.52	NH ₂	H	furán-2,5-diyl	Br	nula	4,87	318/320
33.53	NH ₂	H	furán-2,5-diyl	OH	nula		256
33.54	Br	H	furán-2,5-diyl	Br	nula	9,64	331/383 /385
33.55	Br	H	furán-2,5-diyl	Cl	nula		337/339
33.56	H	Br	furán-2,5-diyl	nula	H	5,08	303/305
33.57	NH ₂	Cl	furán-2,5-diyl	nula	C(O)OMe	3,34	332
33.58	OPr- <i>n</i>	H	furán-2,5-diyl	Me	nula	8,14	297
33.59	H	OPr- <i>n</i>	furán-2,5-diyl	nula	H	8,45	283
33.60	H	O(CH ₂) ₂ OEt	furán-2,5-diyl	nula	H	7,82	313
33.61	NH ₂	nula	furán-2,5-diyl	OH	H	3,97	256
33.62	NH ₂	nula	furán-2,5-diyl	OPr- <i>n</i>	H		298
33.63	OPr- <i>n</i>	H	furán-2,5-diyl	CH ₂ OH	H	4,36	312
33.64	OBu- <i>n</i>	H	furán-2,5-diyl	CH ₂ OH	H	8,58	326
33.65	O(CH ₂) ₂ OEt	H	furán-2,5-diyl	CH ₂ OH	H	4,13	342
33.66	NH ₂	H	furán-2,5-diyl	OPr- <i>n</i>	nula	7,96	298
33.67	NH ₂	H	furán-2,5-diyl	OBu- <i>n</i>	nula	3,86	312
33.68	H	O-Bu- <i>i</i>	furán-2,5-diyl	nula	H	8,8	297
33.69	H	O(CH ₂) ₂ OEt	furán-2,5-diyl	nula	H	7,14	299
33.70	H	O(CH ₂) ₂ NMe ₂	furán-2,5-diyl	nula	H	4,57	312
33.71	NH ₂	nula	furán-2,5-diyl	OBu- <i>i</i>	H	8,06	312
33.72	NH ₂	nula	furán-2,5-diyl	O(CH ₂) ₂ OMe	H	4,84	314
33.73	NH ₂	H	furán-2,5-diyl	OBu- <i>i</i>	nula	8,7	312
33.74	OH	H	furán-2,5-diyl	C(O)NH ₂	H	7,68	
33.75	NH ₂	nula	furán-2,5-diyl	Cl	H		274
33.76	NH(CH ₂) ₂ OH	H	furán-2,5-diyl	Me	nula	4,56	298
33.77	H	NH(CH ₂) ₂ OH	furán-2,5-diyl	nula	H	4,55	254
33.78	NH ₂	nula	furán-2,5-diyl	NH(CH ₂) ₂ OH	H	4,58	299
33.79	NH(CH ₂) ₂ OH	H	furán-2,5-diyl	NH ₂	nula		299
33.80	NH(CH ₂) ₂ OH	H	furán-2,5-diyl	CH ₂ OH	H	4,44	313
33.81	NH ₂	H	furán-2,5-diyl	NH(CH ₂) ₂ OH	nula	4,33	299
33.82	NHCH ₂ CH(OH) Me	H	furán-2,5-diyl	CH ₂	nula	4,65	312
33.83	NH ₂	nula	furán-2,5-diyl	NHCH ₂ CH(OH) Me	H	4,63	313
33.84	NHCH ₂ CH(OH) Me	H	furán-2,5-diyl	NH ₂	nula		313
33.85	NHCH ₂ CH(OH) Me	H	furán-2,5-diyl	CH ₂ OH	H	4,52	327
33.86	NH ₂	H	furán-2,5-diyl	NHCH ₂ CH(OH) Me	nula	4,65	313
33.87	NH(CH ₂) ₂ OH	H	furán-2,5-diyl	Me	nula	4,62	312
33.88	NH ₂	nula	furán-2,5-diyl	NH(CH ₂) ₂ OH	H	4,48	313
33.89	NH(CH ₂) ₂ OH	H	furán-2,5-diyl	NH ₂	nula		313
33.90	NH ₂	NH(CH ₂) ₂ OH	furán-2,5-diyl	nula	C(O)NH(CH ₂) ₂ O H	4,76	414
33.91	H	4-morfolinyli	furán-2,5-diyl	nula	H	6,46	310
33.92	4-morfoli- nyli	H	furán-2,5-diyl	Me	nula	6,53	324
33.93	NH ₂	nula	furán-2,5-diyl	4-morfoli- nyli	Me	6,15	325
33.94	4-morfoli- nyli	H	furán-2,5-diyl	NH ₂	nula		325
33.95	NH ₂	4-morfolinyli	furán-2,5-diyl	nula	C(O)(4-morfo- linyli)	7,47	438
33.96	NH ₂	H	furán-2,5-diyl	4-morfoli- nyli	nula	5,3	325

Pr.č.	A*	B*	X	D*	E*	HPLC Rt (min)	M-1 zistené
33.97	Me	H	NHC(O)CH ₂	H	H	4,68	229
33.98	H	Me	NHC(O)CH ₂	H	H	4,38	229
33.99	NH ₂	H	NHC(O)CH ₂	H	Cl	5,24	264
33.100	NH ₂	Cl	NHC(O)CH ₂	H	H	5,24	264
33.101	H	OH	NHC(O)CH ₂	H	H	4,49	231
33.102	Me	H	NHC(O)CH ₂	Me	H	4,82	243
33.103	H	H	NHC(O)CH ₂	H	Cl	6,73	249
33.104	H	H	NHC(O)CH ₂	H	Br	6,81	293/295
33.105	Me	H	NHC(O)CH ₂	H	Br		307/309
33.106	H	H	NHC(O)CH ₂	H	H	4,3	215
33.107	H	H	NHC(O)CH ₂	H	Me	4,67	229
33.108	H	H	NHC(O)CH ₂	Me	H	4,62	229
33.109	Me	Cl	NHC(O)CH ₂	Me	nula	3,93	279
33.110	Cl	H	NHC(O)CH ₂	nula	H	4,2	251
33.111	H	Br	NHC(O)CH ₂	H	Me		307/309
33.112	NH ₂	H	NHC(O)CH ₂	NH(Ph-4-Br)	nula	4,42	401/403
33.113	NH ₂	Br	NHC(O)CH ₂	H	Bn	9,96	410
33.114	H	H	NHC(O)CH ₂	Et	H		243
33.115	Me	Et	NHC(O)CH ₂	H	H		257
33.116	Me	H	NHC(O)CH ₂	H	Br	5,99	307/309
33.117	H	Br	NHC(O)CH ₂	H	Me		307/309
33.118	H	Me	NHC(O)CH ₂	H	Br	5,05	307/309
33.119	Me	Br	NHC(O)CH ₂	H	Br	6,19	385/387/389
33.120	H	H	C(O)NHCH ₂	H	H		215
33.121	Me	H	C(O)NHCH ₂	H	H		229
33.122	OH	H	C(O)NHCH ₂	H	H	3,72	231
33.123	Br	H	C(O)NHCH ₂	H	H	5,02	293/294
33.124	Cl	H	C(O)NHCH ₂	H	H		249/251
33.125	H	H	C(O)NHCH ₂	Cl	H	5,18	249/251
33.126	H	Br	C(O)NHCH ₂	OH	H	3,6	310/312
33.127	H	H	C(O)NHCH ₂	nula	H	3,7	216
33.128	H	H	C(O)NHCH ₂	NO ₂	H		260
33.129	H	H	C(O)NHCH ₂	H	Bu-n		271
33.130	H	CF ₃ -n	C(O)NHCH ₂	H	H		273
33.131	Cl	Cl	C(O)NHCH ₂	H	H		283/285/287
33.132	Cl	CF ₃	C(O)NHCH ₂	H	H	8,05	317/317
33.133	H	Cl	C(O)NHCH ₂	H	CF ₃		317/319
33.134	H	Cl	C(O)NHCH ₂	Cl	Cl		318/320/322
33.135	H	C(O)Ph	C(O)NHCH ₂	H	H		319
33.136	H	OC ₂ H ₅	C(O)NHCH ₂	H	CF ₃		327
33.137	SMe	Cl	C(O)NHCH ₂	H	nula		296/298
33.138	SMe	Br	C(O)NHCH ₂	H	nula	5,4	340/342
33.139	H	O(Ph-3-CF ₃)	C(O)NHCH ₂	nula	H		376
33.140	H	H	C(O)NHCH ₂	nula	Me	3,75	230
33.141	H	Me	C(O)NHCH ₂	H	H	4,96	229
33.142	Cl	Cl	C(O)NHCH ₂	Cl	Cl	9,18	351/353/355/357
33.143	H	F	C(O)NHCH ₂	OH	nula		250
33.144	Me	F	C(O)NHCH ₂	OH	nula		264
33.145	OH	F	C(O)NHCH ₂	OH	nula	3,93	266

* Keď A, B, D alebo E je nula, potom zodpovedajúce G je N

Oddiel 2

Syntéza zlúčenín všeobecného vzorca X

Príklad 34

Príprava 2-amino-4-fosfonometyloxy-6-brómbenzotiazolu

Krok A

Roztok 5 mmol chloridu hlinitého v 10 ml etántiolu sa ochladí na 0°C a reaguje s 1 mmol 2-amino-4-metoxybenzotiazolu. Zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote 0 až 5°C. Po odparení a extrakcii sa získa 2-amino-4-hydroxybenzotiazol vo forme bielej, pevnej látky.

Krok B

Zmes 1 mmol 2-amino-4-hydroxybenzotiazolu a 1,3 mmol hydridu sodného v 5 ml dimetylformamidu sa mieša 10 minút pri 0°C a potom reaguje s 1,2 mmol dietylfosfonometyltrifluórmetylsulfonátu. Po 8 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa reakčná zmes extrahuje a chromatograficky čistí a získa sa 2-amino-4-dietylfosfonometyloxybenzotiazol vo forme oleja.

Krok C

Roztok 1 mmol 2-amino-4-(dietylfosfonometyloxy)benzotiazolu v 6 ml kyseliny octovej sa ochladí na 10°C a reaguje s 1,5 mmol brómu v 2 ml kyseliny octovej. Po 5 minútach sa reakčná zmes mieša 2,5 hodiny pri teplote miestnosti. Žltá zrazenina sa odfiltruje a premyje sa dichlórmetánom a získa sa 2-amino-4-dietylfosfonometyloxy-6-brómbenzotiazol.

Krok D

Roztok 1 mmol 2-amino-4-dietylfosfonometyloxy-6-brómbenzotiazolu v 4 ml dichlórmetánu pri 0°C reaguje s 10 mmol TMSBr. Po 8 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa reakčná zmes odpa-

rí do sucha a zvyšok sa prevedie do 5 ml vody. Získaná zrazenina sa odfiltruje a premyje sa vodou a získa sa 2-amino-4-fosfonometyloxy-6-brómbenzotiazol (34.1) vo forme bielej, pevnej látky. Teplota topenia $> 220^{\circ}\text{C}$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{PSBr}$: C: 28,34; H: 2,38; N: 8,26. Nájdene: C: 28,32; H: 2,24; N: 8,06.

Podobne sa podľa postupov opísaných skôr pripraví nasledujúca zlúčenina:

(34.2) 2-Amino-4-fosfonometyloxybenzotiazol. Teplota topenia $> 250^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4\text{PS} + 0,4 \text{ H}_2\text{O}$: C: 35,93; H: 3,69; N: 10,48. Nájdene: C: 35,90; H: 3,37; N: 10,37.

Priklad 35

Priprava 2-amino-4-fosfonometyloxy-6-bróm-7-chlórbenzotiazolu

Krok A

Roztok 1 mmol 1-(2-metoxy-5-chlórfenyl)-2-tiomočoviny v 10 ml chloroformu sa ochladí na 10°C a reaguje s 2,2 mmol brómu v 10 ml chloroformu. Reakčná zmes sa mieša 20 minút pri 10°C a 0,5 hodiny pri teplote miestnosti. Získaná suspenzia sa 0,5 hodiny zahrieva do varu pod spätným chladičom. Zrazenina sa odfiltruje, premyje sa dichlórmetanom a získa sa 2-amino-4-metoxy-7-chlórbenzotiazol, ktorý reaguje podľa postupov opísaných v krokoch A, B, C a D príkladu 34 a získa sa 2-amino-4-fosfonometoxy-6-bróm-7-chlórbenzotiazol (35.1). Teplota topenia $> 220^{\circ}\text{C}$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_4\text{PSClBr}$: C: 25,72; H: 1,89; N: 7,50. Nájdene: C: 25,66; H: 1,67; N: 7,23.

Podobným spôsobom sa podľa postupov opísaných skôr pripraví nasledujúce zlúčeniny:

(35.2) 2-Amino-4-fosfonometoxy-6-bróm-7-metylbenzotiazol. Teplota topenia $> 220^{\circ}\text{C}$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre

$C_9H_{10}N_2O_4PSBr$: C: 30,61; H: 2,85; N: 7,93. Nájdené: C: 30,25; H: 2,50; N: 7,77.

(35.3) 2-Amino-4-fosfonometoxy-7-metylbenzotiazol. Teplota topenia > 220°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_{11}N_2O_4PS + 1,0 H_2O$: C: 36,99; H: 4,48; N: 9,59. Nájdené: C: 36,73; H: 4,23; N: 9,38.

(35.4) 2-Amino-4-fosfonometoxy-7-chlórbenzotiazol. Teplota topenia > 220°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_8N_2O_4PSCl + 0,1 H_2O$: C: 32,41; H: 2,79; N: 9,45. Nájdené: C: 32,21; H: 2,74; N: 9,22.

Príklad 36

Príprava 2-amino-4-fosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]-tiazolu

Krok A

3-Amino-2-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalén reaguje podľa postupu opísaného v kroku B príkladu 34 a získa sa 3-amino-2-dietylfosfonometyloxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalén.

Krok B

Roztok 16 mmol KSCN a 7,7 mmol síranu meďnatého v 10 ml metanolu pri teplote miestnosti reaguje s 1 mmol 3-amino-2-dietylfosfonometyloxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalénu v 5 ml metanolu. Zmes sa zahrieva 2 hodiny do varu pod spätným chladičom. Po filtrácii, extrakcii a chromatografii sa získa 2-amino-4-dietylfosfonometyloxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazol vo forme svetlo hnedej, pevnej látky.

Krok C

2-Amino-4-dietylfosfonometyloxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku C príkladu 34 a získa sa 2-amino-4-fosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-

-d]tiazol (36.1). Teplota topenia > 220°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{15}N_2O_4PS + 0,5 H_2O$: C: 45,86; H: 4,81; N: 8,91. Nájdene: C: 44,68; H: 4,77; N: 8,73.

Podľa postupov opísaných skôr sa pripraví nasledujúce zlúčeniny:

(36.2) 2-Amino-4-fosfonometoxy-[1,2-d]naftotiazol. Teplota topenia > 240°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{11}N_2O_4PS + 0,2 HBr$: C: 44,15; H: 3,46; N: 8,58. Nájdene: C: 44,13; H: 3,46; N: 8,59.

(36.3) 2-Amino-5,7-dimetyl-6-tiokyanato-4-fosfonometoxybenzotiazol. Teplota topenia > 240°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{11}H_{12}N_3O_4PS_2 + 0,2 CH_2Cl_2$: C: 37,13; H: 3,45; N: 11,60. Nájdene: C: 37,03; H: 3,25; N: 11,65.

Príklad 37

Príprava 2-amino-7-metoxi-6-tiokyanato-4-fosfonometoxybenzotiazolu

Krok A

2-Hydroxy-5-metoxynitrobenzén reaguje podľa postupu opísaného v kroku B príkladu 34 a získa sa 2-dietylfosfonometoxy-5-metoxynitrobenzén.

Krok B

Roztok 4 mmol chloridu cínatého v 10 ml čerstvo pripraveného metanolickeho roztoku chlorovodíka sa pri 0°C pridá k roztoku 1 mmol 2-dietylfosfonometoxy-5-metoxynitrobenzénu v 5 ml metanolu. Zmes sa zohreje na teplotu miestnosti a mieša sa 3 hodiny. Po odparení, extrakcii a chromatografii sa získa 2-dietylfosfonometoxy-5-metoxyanilín.

Krok C

2-Dietylfosfonometyloxy-5-metoxyanilín reaguje podľa postupu opísaného v kroku B príkladu 36 a získa sa 2-amino-4-dietylfosfonometyloxy-6-tiokyanato-7-metoxybenzotiazol, ktorý reaguje podľa postupu opísaného v kroku D príkladu 34 a získa sa 2-amino-7-metoxy-6-tiokyanato-4-fosfonometoxybenzotiazol (37.1). Teplota topenia $> 170^{\circ}\text{C}$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_5\text{PS}$: C: 34,58; H: 2,90; N: 12,10. Nájdené: C: 34,23; H: 2,68; N: 11,77.

Podobným spôsobom sa podľa postupov opísaných skôr pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

(37.2) 2-Amino-5,6-difluór-4-fosfonometoxybenzotiazol. Teplota topenia $> 240^{\circ}\text{C}$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_4\text{PSF}_2$: C: 32,44; H: 2,38; N: 9,46. Nájdené: C: 32,30; H: 2,26; N: 9,17.

(37.3) 2-Amino-5-fluór-7-bróm-4-fosfonometoxybenzotiazol. Teplota topenia $> 190^{\circ}\text{C}$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_4\text{PSBrF}$: C: 26,91; H: 1,98; N: 7,84. Nájdené: C: 27,25; H: 1,92; N: 7,54.

(37.4) 2-Amino-7-etoxykarbonyl-4-fosfonometoxybenzotiazol. Teplota topenia $> 240^{\circ}\text{C}$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS} + 0,2 \text{ HBr} + 0,1 \text{ DMF}$: C: 38,15; H: 3,94; N: 8,27. Nájdené: C: 38,51; H: 3,57; N: 8,66.

Príklad 38

Príprava 2-amino-7-bróm-6-tiokyanato-4-fosfonometoxybenzotiazolu

Krok A

Roztok 1 mmol 2-fluór-5-brómnitrobenzénu v 5 ml dimetylformamidu sa ochladí na 0°C a reaguje s čerstvo pripraveným roztokom 1,2 mmol sodnej soli dietylhydroxymetylfosfonátu v 5 ml dimetylformamidu. Zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti. Po odparení, extrakcii a chromatografii sa získa 2-dietylfosfonome-

tyloxy-5-brómnitrobenzén.

Krok B

2-Dietylfosfonometyloxy-5-brómnitrobenzén reaguje podľa postupu opísaného v kroku B príkladu 37, v kroku B príkladu 36 a v kroku D príkladu 34 a získa sa 2-amino-7-bróm-6-tiokyanato-4-fosfonometoxybenzotiazol (38.1). Teplota topenia $> 250^{\circ}\text{C}$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4\text{PS}_2\text{Br}$: C: 27,29; H: 1,78; N: 10,61. Nájsené: C: 26,90; H: 1,58; N: 10,54.

Podobným spôsobom sa s použitím postupov opísaných skôr, pripraví nasledujúca zlúčenina:

(38.2) 2-Amino-7-fluór-6-tiokyanato-4-fosfonometoxybenzotiazol. Teplota topenia $> 136^{\circ}\text{C}$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4\text{PFS}_2 + 0,3 \text{ HBr}$: C: 30,07; H: 2,05; N: 11,69. Nájsené: C: 30,27; H: 2,01; N: 11,38.

Príklad 39

Príprava 2-amino-7-hydroxymetyl-6-tiokyno-4-fosfonometoxybenzotiazolu

Krok A

2-Chlór-5-formylnitrobenzén reaguje podľa postupu opísaného v kroku A príkladu 38 a získa sa 2-dietylfosfonometyloxy-5-formylnitrobenzén.

Krok B

Roztok 1 mmol 2-dietylfosfonometyloxy-5-formylnitrobenzénu v 5 ml metanolu reaguje s 0,05 mmol 10% paládia na uhlí pri tlaku vodíka 100 kPa pri teplote miestnosti 12 hodín. Po filtrácii a odparení sa získa 2-dietylfosfonometyloxy-5-hydroxymetylani-
lín, ktorý reaguje podľa postupu opísaného v kroku B príkladu 36 a potom podľa postupu opísaného v kroku D príkladu 34 a získa sa 2-amino-7-hydroxymetyl-6-tiokyanato-4-fosfonometoxybenzotiazol

(39.1). Teplota topenia 181 až 184°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{10}H_{10}N_3O_5PS_2 + 0,35 H_2O$: C: 33,97; H: 3,05; N: 11,88. Nájdené: C: 33,76; H: 2,66; N: 11,61.

Príklad 40

Príprava 2-amino-6-bróm-7-fluór-4-fosfonometoxybenzotiazolu

Krok A

Roztok 1 mmol 2-dietylfosfonometyloxy-4-bróm-5-fluóranilínu (pripraveného podľa postupu opísaného v kroku B príkladu 4) a 2 mmol KSCN v 8 ml kyseliny octovej sa ochladí na 10°C a reaguje s roztokom 2 mmol brómu v 5 ml kyseliny octovej. Po 0,5 hodine miešania pri teplote miestnosti sa reakčná zmes odparí do sucha a zvyšok sa čistí pomocou chromatografie a získa sa 2-amino-7-fluór-6-bróm-4-dietylfosfonometyloxybenzotiazol, ktorý reaguje podľa postupu opísaného v kroku D príkladu 34 a získa sa 2-amino-6-bróm-7-fluór-4-fosfonometoxybenzotiazol (40.1). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_7N_2O_4PSBrF + 0,1 HBr$: C: 26,31; H: 1,96; N: 7,67. Nájdené: C: 25,96; H: 1,94; N: 7,37.

Príklad 41

Príprava 2-amino-7-etyl-6-tiokyano-4-fosfonometoxybenzotiazolu

Krok A

Roztok 1 mmol 2-dietylfosfonometyloxy-5-brómnitrobenzénu (pripraveného podľa postupu opísaného v kroku A príkladu 37) v 5 ml dimetylformamidu reaguje s 1,2 mmol tributyl(vinyl)cínu a 0,1 mmol paládiumbis(trifenylfosfín)dichloridu a zmes sa zahrieva 6 hodín pod dusíkom na 60°C. Po odparení a chromatografii sa získa 2-dietylfosfonometyloxy-5-vinylnitrobenzén vo forme oleja, ktorý reaguje podľa postupu opísaného v kroku B príkladu 38, kroku B príkladu 36 a kroku D príkladu 34 a získa sa 2-amino-7-etyl-6-tiokyano-4-fosfonometoxybenzotiazol (41.1). Teplota topenia > 167°C (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre

$C_{11}H_{12}N_3O_4PS_2$: C: 38,26; H: 3,50; N: 12,17. Nájdené: C: 37,87; H: 3,47; N: 11,93.

Príklad 42

Príprava 2-amino-7-cyklopropyl-6-tiokyanato-4-fosfonometoxybenzotiazolu

Krok A

Suspenzia 1 mmol 2-dietylfosfonometyloxy-5-vinylnitrobenzénu (pripraveného v kroku A príkladu 40) a 0,1 mmol $Pd(OAc)_2$ v 8 ml éteru pri $0^\circ C$ reaguje s roztokom diazometánu (generovaným z 3,0 g 1-metyl-3-nitro-1-nitrózoguanidínu) v éteri. Po 20 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa reakčná zmes odparí do sucha a zvyšok sa čistí pomocou chromatografie a získa sa 2-dietylfosfonometyloxy-5-cyklopropylnitrobenzén, ktorý reaguje podľa postupu opísaného v kroku B príkladu 37, kroku B príkladu 36 a kroku D príkladu 34 a získa sa hydrobromid 2-amino-7-cyklopropyl-6-tiokyanato-4-fosfonometoxybenzotiazolu (42.1). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{13}N_3O_4PS_2Br + 0,1 HBr$: C: 27,76; H: 2,72; N: 8,09. Nájdené: C: 27,54; H: 3,05; N: 7,83.

Príklad 43

Príprava 2-amino-4-fosfonometoxy-6-chlór-7-metylbenzotiazolu

Krok A

2-Metoxy-4-chlór-5-metylanilín reaguje podľa postupu opísaného v kroku A a B príkladu 34, kroku B príkladu 36 a kroku D príkladu 34 a získa sa 2-amino-4-fosfonometoxy-6-chlór-7-metylbenzotiazol (43.1). Teplota topenia $> 250^\circ C$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $C_9H_{10}N_2O_4PS_2Cl + 0,3 H_2O + 0,4 HBr$: C: 31,20; H: 3,20; N: 8,09. Nájdené: C: 31,37; H: 2,87; N: 7,89.

Podobne sa podľa postupov opísaných skôr pripraví nasledujúca zlúčenina:

(43.2) 2-Amino-7-fenyl-6-tiokyanato-4-fosfonometoxybenzotiazol. Teplota topenia $> 250^{\circ}\text{C}$ (rozklad). Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{PS}_2 + 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: C: 45,38; H: 3,15; N: 10,58. Nájdené: C: 45,25; H: 3,21; N: 10,53.

Príklad 44

Príprava 2-bróm-4-dietylfosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazolu

Krok A

Roztok 1 mmol 2-amino-4-dietylfosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazolu v 4 ml acetonitrilu sa ochladí na 0°C a reaguje s 1,2 mmol bromidu meďnatého a potom s 1,5 mmol izo-amylnitritu. Získaná tmavá zmes sa mieša 3,5 hodiny. Po odparení a chromatografii sa získa 2-bróm-4-dietylfosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazol vo forme cleja.

Krok B

2-Bróm-4-dietylfosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku D príkladu 34 a získa sa 2-bróm-4-fosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazol (44.1) vo forme pevnej látky. Teplota topenia $220-230^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{PSBr}$: C: 38,11; H: 3,46; N: 3,70. Nájdené: C: 37,75; H: 3,26; N: 3,69.

Príklad 45

Príprava 4-dietylfosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazolu

Krok A

Roztok 1,5 mmol izo-amylnitritu v 1 ml dimetylformamidu pri 65°C reaguje s 2-amino-4-dietylfosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazolu v 3 ml dimetylformamidu. Po 30 minútach sa

ochladený reakčný roztok odparí a chromatograficky sa čistí, pričom sa získa 4-dietylfosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazolu vo forme oleja, ktorý reaguje podľa postupu opísaného v kroku D príkladu 34 a získa sa 4-fosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazol (45.1) vo forme pevnej látky. Teplota topenia 215 - 220°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{12}H_{14}NO_4PS$ + 1,3 HBr: C: 35,63; H: 3,81; N: 3,46. Nájdené: C: 35,53; H: 3,46; N: 3,40.

Príklad 46

Príprava 2-amino-4-fosfonometyltiobenzotiazolu

Krok A

2-Dietylfosfonometyltioanilín, pripravený podľa postupu opísaného v kroku B príkladu 34, reaguje podľa postupu opísaného v kroku B príkladu 36 a získa sa 2-amino-4-dietylfosfonometyltiobenzotiazol.

Krok B

2-Amino-4-dietylfosfonometyltiobenzotiazol reaguje podľa postupu opísaného v kroku D príkladu 34 a získa sa 2-amino-4-fosfonometyltiobenzotiazol (46.1) vo forme peny. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_8H_{10}N_2O_3PS_2$ + 0,4 H₂O: C: 35,63; H: 3,81; N: 3,46. Nájdené: C: 35,53; H: 3,46; N: 3,40.

Príklad 47

Príprava rôznych benzotiazolov ako preliečiv

Krok A

Suspenzia 1 mmol 2-amino-4-fosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazolu v 10 ml dimetylformamidu reaguje s 3 mmol DCC a potom s 1,1 mmol 3-(3,5-dichlór)fenyl-1,3-propándiolu. Získaná zmes sa zahrieva 8 hodín na 80°C. Po odparení a po kolónovej chromatografii sa získa 2-amino-4-([3-(3,5-dichlór)fenyl]-

propán-1,3-diyl]fosfonometoxy}-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]-tiazol (47.1) vo forme pevnej látky. Teplota topenia $> 230^{\circ}\text{C}$. Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{PSCl}_2$: C: 50,51; H: 4,24; N: 5,61. Nájdene: C: 50,83; H: 4,34; N: 5,25.

Krok B

Roztok 1 mmol dichloridátu 4-fosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazolu (pripraveného podľa postupu opísaného v príklade 19) v 5 ml dichlórmetánu sa ochladí na 0°C a reaguje s roztokom 0,9 mmol benzylalkoholu v 0,5 ml dichlórmetánu a 0,3 ml pyridínu. Získaný reakčný roztok sa mieša 1 hodinu pri 0°C a potom sa pridá prebytok roztoku amoniaku v tetrahydrofuráne. Po 16 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa reakčná zmes odparí do sucha a zvyšok sa čistí pomocou chromatografie a získa sa 4-fosfonomonoamidometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazol.

Alternatívne sa môže na prípravu iných fosforamidov použiť iný ďalej uvedený spôsob:

Krok C

Suspenzia 1 mmol dichloridátu 4-fosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazolu (generovaného podľa postupu opísaného v príklade 19) v 5 ml dichlórmetánu sa ochladí na 0°C a reakčným roztokom 10 minút prebubláva prebytok amoniaku. Po 16 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa reakčná zmes odparí do sucha a zvyšok sa čistí pomocou chromatografie a získa sa 4-(fosfordiamido)metoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazol.

Podľa postupov opísaných skôr sa môžu tiež pripraviť monofenyl-monofosforamidové deriváty zlúčenín všeobecného vzorca X:

Krok D

Roztok 1 mmol 4-difenylfosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazolu (pripraveného podľa postupu opísaného v príkla-

de 19) v 9 ml acetonitrilu a 4 ml vody, pri teplote miestnosti 24 hodín reaguje s 1,5 mmol 1N roztoku hydroxidu lítneho. Reakčný roztok sa odparí do sucha a zvyšok sa rozpustí v 10 ml vody, ochladí sa na 0°C a pH roztoku sa upraví pridaním 6N roztoku kyseliny chlorovodíkovej na hodnotu 4. Získaná biela pevná látka sa filtruje a získa sa 4-fenylfosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazol.

Krok E

Suspenzia 1 mmol 4-fenylfosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazolu v 3 ml tionylchloridu sa 2 hodiny zahrieva do varu pod spätným chladičom. Reakčný roztok sa odparí do sucha a zvyšok sa rozpustí v 2 ml bezvodého dichlórmetánu a získaný roztok sa pri 0°C pridá k roztoku 1,2 mmol hydrochloridu etyles-teru L-alanínu v 0,8 ml pyridínu a 3 ml dichlórmetánu. Získaný reakčný roztok sa mieša 14 hodín pri teplote miestnosti. Po odparení a chromatografii sa získa 4-[O-fenyl-N-(1-etoxycarbonyl)-etylfosfónamido]metoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazol.

Krok F

Roztok 1 mmol 4-fosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazolu v dimetylformamide reaguje s 5 mmol N,N'-dicyklohexyl-4-morfolínkarboxamidínu a 5 mmol etylpropyloxykarbonyloxymetyl-jodidu, ktorý sa pripraví z chlórmetylchloroformiátu podľa známeho postupu (Nishimura a kol., J. Antibiotics, 1987, 40, 81). Reakčná zmes sa mieša 24 hodín pri teplote 25°C. Po odparení a chromatografii sa získa 4-bis(etoxycarbonyloxymetyl fosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazol.

4-(Dipivaloyloxymetyl)fosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazol a 4-bis(izobutyryloxymetyl)fosfonometoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]tiazol sa tiež pripravia podobným spôsobom.

Všeobecný postup prípravy bis-fosforamidových preliečiv

Tvorba dichloridátu

K suspenzii 1 mmol fosfónovej kyseliny v 5 ml dichlóretánu sa pridá 0,1 mmol pyridínu (alebo 0,1 mmol DMF) a potom 6 mmol tionylchloridu a zmes sa zahrieva 2,5 hodiny do varu. Rozpúšťadlo a prebytok tionylchloridu sa odstráni za zníženého tlaku a vysuší, pričom sa získa dichloridát.

Kondenzačná reakcia:

Spôsob A:

Surový dichloridát sa rozpustí v 5 ml suchého dichlórmétánu a pri 0°C sa pridá 8 mmol esteru aminokyseliny. Výsledná zmes sa vyteperuje na teplotu miestnosti, pri ktorej sa potom mieša 16 hodín. Reakčná zmes sa podrobí vodnému spracovaniu a chromatografii.

Spôsob B:

Surový dichloridát sa rozpustí v 5 ml suchého dichlórmétánu a pri 0°C sa pridá zmes 4 mmol esteru aminokyseliny a 4 mmol N-metylimidazolu. Výsledná zmes sa vyteperuje na teplotu miestnosti, pri ktorej sa potom mieša 16 hodín. Reakčná zmes sa podrobí vodnému spracovaniu a chromatografii.

Týmto spôsobom sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

(48.1) 2-Amino-5-izobutyl-4-[2-(5-N,N-bis(dietyléster L-glutámovej kyseliny)fosfonoamido)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{29}H_{45}N_4O_{13}PS$: C: 51,78; H: 6,74; N: 8,33. Nájdene: C: 51,70; H: 6,64; N: 8,15.

(48.2) 2-Amino-5-izobutyl-4-[2-(5-N,N-bis(dibenzylester L-alanínu)fosfonoamido)furanyl]tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{31}H_{37}N_4O_6PS$: C: 59,60; H: 5,97; N: 8,97. Nájdene: C: 59,27; H: 5,63; N: 8,74.

(48.3) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(N,N-bis(benzyloxykarbonylmetyl)fosfonodiamido]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{19}H_{25}N_4O_6PS + 0,3 CH_2Cl_2$: C: 46,93; H: 5,22; N: 11,34. Nájdene: C: 46,92; H: 5,00; N: 11,21.

(48.4) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(N,N-bis(benzyloxykarbonylmetyl)fosfonodiamido]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{29}H_{33}N_4O_6PS$: C: 58,38; H: 5,57; N: 9,39. Nájdene: C: 58,20; H: 5,26; N: 9,25.

(48.5) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(N,N'-bis((R)-1-metoxyskarbonyl)etyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{19}H_{29}N_4O_6PS + 0,6 CH_2Cl_2$: C: 44,97; H: 5,82; N: 10,70. Nájdene: C: 44,79; H: 5,46; N: 10,48.

(48.6) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(N,N'-bis((S)-1-etoxyskarbonyl)etyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Teplota topenia 164-165°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{33}N_4O_6PS - 0,61 CH_2Cl_2$: C: 46,99; H: 6,24; N: 10,14. Nájdene: C: 47,35; H: 5,85; N: 9,85.

(48.7) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(N,N'-bis((terc-butoxyskarbonyl)metyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{23}H_{37}N_4O_6PS + 0,15 CH_2Cl_2$: C: 51,36; H: 6,94; N: 10,35. Nájdene: C: 51,34; H: 6,96; N: 10,06.

(48.8) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(N,N'-bis(etoxyskarbonyl)metyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{19}H_{29}N_4O_6PS + 0,1 EtOAc + 0,47 CH_2Cl_2$: C: 45,79; H: 5,94; N: 10,75. Nájdene: C: 46,00; H: 5,96; N: 10,46.

(48.9) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(O-(2-bis(N-(1-metyl-1-etoxyskarbonyl)etyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Teplota topenia 142-145°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{23}H_{37}N_4O_6PS$: C: 52,26; H: 7,06; N: 10,60. Nájdene: C: 52,21; H: 6,93; N: 10,62.

(48.10) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[S-(N,N'-bis(etoxyskarbonylmetyl)-N,N'-dimetylfosfónamido)]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vy-

počítaná pre $C_{21}H_{33}N_4O_6PS$: C: 50,39; H: 6,65; N: 11,19. Nájdené: C: 50,57; H: 6,56; N: 11,06.

(48.11) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(N,N'-bis((S)-1-benzyloxykarbonyl-2-metyl)propyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{33}H_{45}N_4O_6PS + 0,5 H_2O$: C: 60,94; H: 6,72; N: 8,12. Nájdené: C: 61,01; H: 6,48; N: 7,82.

(48.12) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(N,N'-bis((S)-1-metoxycarbonyl-3-metyl)butyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{25}H_{41}N_4O_6PS$: C: 53,94; H: 7,42; N: 10,06. Nájdené: C: 54,12; H: 7,62; N: 9,82.

(48.13) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(N,N'-bis((R)-1-etoxykarbonyl-2-(S-benzyl))etyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{35}H_{45}N_4O_6PS_3 + 0,4$ toluén: C: 58,07; H: 6,21; N: 7,17. Nájdené: C: 57,87; H: 6,14; N: 6,81.

(48.14) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(N,N'-bis((S)-1-etoxykarbonyl-3-(S-metyl))butyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{23}H_{31}N_4O_6PS_3$: C: 46,61; H: 6,92; N: 9,45. Nájdené: C: 46,26; H: 6,55; N: 9,36.

(48.15) 2-Amino-5-propyl-4-{2-[5-(N,N'-(1-(S)-etoxykarbonyl)-etyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{20}H_{31}N_4O_6PS_2$: C: 46,32; H: 6,03; N: 10,80. Nájdené: C: 46,52; H: 6,18; N: 10,44.

(48.16) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(N,N'-bis((S)-1-benzyloxykarbonyl-2-metyl)izobutyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{37}H_{49}N_4O_6PS$: C: 62,69; H: 6,97; N: 7,90. Nájdené: C: 62,85; H: 7,06; N: 7,81.

(48.17) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(N,N'-bis((S)-1-etoxykarbonyl-3-metyl)butyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{27}H_{45}N_4O_6PS$: C: 55,46; H: 7,76; N: 9,58. Nájdené: C: 55,35; H: 7,94; N: 9,41.

(48.18) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(N,N'-bis((S)-1-etoxykarbonyl-2-metyl)propyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{25}H_{41}N_4O_6PS$: C: 53,94; H: 7,42; N: 10,06. Nájdene: C: 54,01; H: 7,58; N: 9,94.

(48.19) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(N,N'-bis((S)-1-etoxykarbonyl-2-fenyl)etyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{33}H_{41}N_4O_6PS + 0,15 CH_2Cl_2$: C: 59,83; H: 6,26; N: 8,42. Nájdene: C: 59,88; H: 6,28; N: 8,32.

(48.20) 2-Amino-5-propyltio-4-{2-[5-(N,N'-(1-metyl-1-etoxykarbonyl)etyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Teplota topenia 101-115°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{22}H_{25}N_4O_6PS_2 + 0,4 HCl + 0,5 Et_2O$: C: 48,18; H: 6,81; N: 9,36. Nájdene: C: 48,38; H: 6,60; N: 8,98.

(48.21) 2-Amino-5-metyltio-4-{2-[5-(N,N'-bis(1-metyl-1-etoxykarbonyl)etyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{20}H_{31}N_4O_6PS_2 + 0,5 H_2O$: C: 45,53; H: 6,11; N: 10,62. Nájdene: C: 45,28; H: 5,85; N: 10,56.

Príklad 49

Všeobecný postup pre zmesové bis-fosforamidátové preliečivá

K roztoku 1 mmol surového dichloridátu (pripraví sa postupom opísaným v príklade 40) v 5 ml suchého dichlórmetánu sa pri 0°C pridá 1 mmol amínu a potom 3 mmol 4-dimetylamínopyridínu. Výsledná zmes sa vytemperuje na teplotu miestnosti a mieša 1 hodinu. Potom sa znova ochladí na 0°C a potom sa pridajú 2 mmol esteru aminokyseliny. Zmes sa vytemperuje na teplotu miestnosti, pri ktorej sa nechá 16 hodín. Zmes sa potom podrobí vodnému spracovaniu a zmesové bis-fosforamidátové preliečivo sa čistí kolónovou chromatografiou.

Týmto spôsobom sa pripraví nasledujúce zlúčeniny.

(49.1) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(N-morfolino-N'-(1-metyl-1-eto-

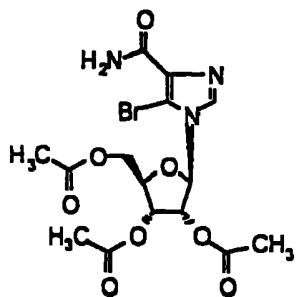
xykarbonyl)etyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Teplota topenia 182-183°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{33}N_4O_5PS$: C: 52,05; H: 6,86; N: 11,56. Nájdene: C: 51,66; H: 6,68; N: 11,31.

(49.2) 2-Amino-5-izobutyl-4-{2-[5-(N-pyrolidino-N'-(1-metyl-1-etoxykarbonyl)etyl)fosfónamido]furanyl}tiazol. Teplota topenia 189-190°C. Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{21}H_{33}N_4O_5PS$: C: 53,83; H: 7,10; N: 11,96. Nájdene: C: 54,15; H: 7,48; N: 12,04.

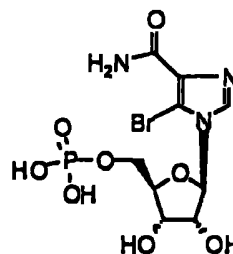
Príklady biologického testovania

Nasledujúce príklady môžu byť vhodné na identifikáciu zlúčenín, ktoré 1) inhibujú FBPázu a glukoneogenezu na bunkových a živočíšnych modeloch diabetu; alebo 2) zlepšujú citlivosť na inzulín v bunkovej kultúre alebo na zvieracích modeloch diabetu; alebo 3) vykazujú vynikajúcu farmakologickú aktivitu v kombinácii inhibítorov FBPázy a senzibilizátorov na inzulín vzhľadom na každú samostatnú zložku.

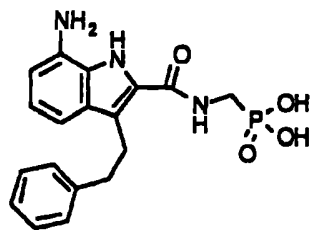
V niektorých príkladoch biologického testovania sa použijú nasledujúce zlúčeniny A až K.



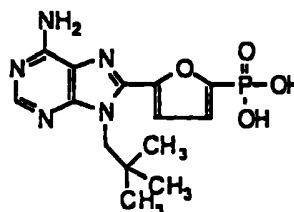
Zlúčenina A



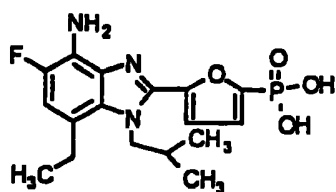
Zlúčenina B



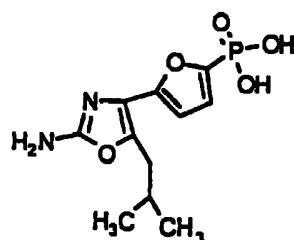
Zlúčenina C



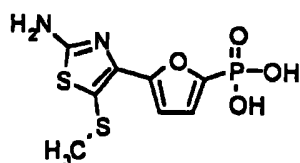
Zlúčenina D



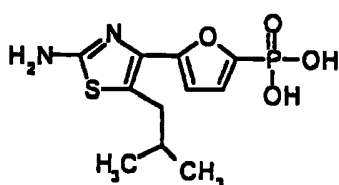
Zlúčenina E



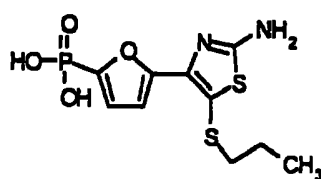
Zlúčenina F



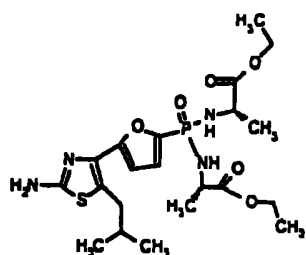
Zlúčenina G



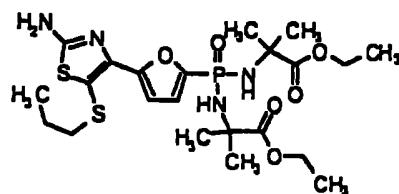
Zlúčenina H



Zlúčenina I



Zlúčenina J



Zlúčenina K

Zlúčenina F sa pripraví v príklade 10.6, zlúčenina G sa pripraví v príklade 3.26, zlúčenina H sa pripraví v príklade 3.68, zlúčenina I sa pripraví v príklade 3.58, zlúčenina J sa pripraví v príklade 48.6 a zlúčenina K sa pripraví v príklade 48.2.

Príklad A

Inhibícia FBPázy z pečene človeka

E. coli kmeň BL21 transformovaný plazmidom kódujúcim ľudskú pečennú FBPázu sa získa od Dr. M.R. El-Maghrabi zo State University of New York v Stony Brook. hFBPáza sa typicky čistí z 10 litrov rekombinantnej kultúry *E. coli* tak, ako je opísané v M. Gidh-Jain a kol., 1994. Enzymatická aktivita sa meria spektrofotometricky pri reakciách, pri ktorých je spriahnutý vznik produktu (fruktóza-6-fosfátu) a redukcia dimetyltiazolidifenyl-

tetrazóliumbromidu (MTT) prostredníctvom NADP a fenazínmetosulfátu (PMS), s použitím izomerázy fosfoglukózy a dehydrogenázy 6-fosfátu ako kondenzačných enzýmov. 200 μ l reakčnej zmesi sa vnesie do 96 jamkových mikrotitračných doštičiek obsahujúcich 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 100 mM KCl, 5 mM EGTA, 2 mM MgCl₂, 0,2 mM NADP, 1 mg/ml BSA, 1 mM MTT, 0,6 mM PMS, 1 jednotka/ml izomerázy fosfoglukózy, 2 jednotky/ml dehydrogenázy glukóza-6-fosfátu a 0,150 mM substrátu (fruktóza-1,6-bisfosfátu). Koncentrácia inhibítora sa mení v rozsahu 0,01 μ M až 10 μ M. Reakcia sa zahájí pridaním 0,002 jednotiek čistej hFBPázy a monitoruje sa 7 minút pri 590 nm v zariadení Molecular Devices Plate Reader (37°C).

V tabuľke ďalej sú uvedené účinnosti vybraných zlúčenín proti FBPáze pečene človeka:

Tabuľka 1:

Zlúčenina #	IC ₅₀ , μ M
AMP	1,3
E	0,055
D	1,0
B	5,0
C	30
F	0,12
G	0,015
H	0,025
I	0,019
Troglitazón	>100

Príklad B

Inhibícia FBPázy pečene krýs a pečene myši

E. coli kmeň BL21 transformovaný plazmidom kódujúcim pečeno-vú FBPázu krýs sa získa od Dr. M.R. El-Maghrabi zo State University of New York v Stony Brook a čistí sa podľa postupu opísaného v El-Maghrabi, M.R., a Pilkis, S.J. (1991) Biochem. Biophys.

Res. Commun. 176, 137-144). FBPáza z pečene myši sa získa homogenizáciou čerstvo izolovaných pečení myši v 100 mM pufri Tris-HCl, pH 7,4, obsahujúcom 1 mM EGTA a 10% glycerolu. Homogenát sa vyčistí odstredením a pripraví sa 45-75% amóniumsulfátová frakcia. Táto frakcia sa znova rozpustí v homogenizačnom pufri a odsolí sa na filtračnej kolóne PD-10 gél (Biorad) za elúcie rovnakou látkou. Táto čiastočne vyčistená frakcia sa použije pri enzýmovom teste. Ako FBPáza z pečene krýs, tak z pečene myši sa testuje podľa postupu opísaného pre FBPázu z pečene človeka v príklade A. Všeobecne, ako je zrejmé z vyšších hodnôt IC_{50} , sú enzýmy z pečene krýs a myši menej citlivé na inhibíciu testovateľnými zlúčeninami, ako enzým z pečene človeka.

V tabuľke ďalej sú uvedené hodnoty IC_{50} pre niektoré pripravené zlúčeniny.

Zlúčenina #	IC_{50} pečeň krýs (μM)	IC_{50} pečeň myši
AMP	25	15
B	140	33
D	1,25	55
C	>100	>100
E	0,4	1,1
F	2,0	
G	0,25	
H	0,175	
I	0,05	

Príklad C

Inhibícia glukoneogenézy v hepatocytoch krýs

Hepatocyty sa získajú od sýtych krýs Sprague-Dawley s hmotnosťou 250 až 300 g podľa postupu opísaného v Berry a Friend (Berry, M.N., Friend, D.S., 1969, J. Cell. Biol. 43, 506-520) upraveného podľa Groen (Groen, A.K., Sips, H.J., Vervoor, R.C., Tager, J.M., 1982, Eur. J. Biochem, 122, 87-93). Hepatocyty (75 mg hmotnosť za vlhka/ml) sa inkubujú v 1 ml Krebs-bikarboná-

tového pufra obsahujúceho 10 mM laktátu, 1 mM pyruvátu, 1 mg/ml BSA a testovanú zlúčeninu pri koncentráciách 0 až 500 μM . Inkubácia sa uskutočňuje v atmosfére 95% kyslíka, 5% oxidu uhličitého v uzatvorenej 50 ml skúmavke Falcon poloPONORENEJ do rýchlo miešaného vodného kúpeľa s teplotou 37°C. Po 1 hodine sa odoberie alikvotný diel 0,25 ml, prevedie sa do Eppendorfovej skúmavky a odstredí sa. 50 μl supernatantu sa potom testuje na obsah glukózy pomocou súpravy Sigma Glucose Oxidase podľa návodu výrobcu.

V tabuľke ďalej sú uvedené hodnoty IC_{50} pre vybrané zlúčeniny.

Zlúčenina	IC_{50} , μM
Zlúčenina A	50
Zlúčenina D	4,5
Zlúčenina E	2,5
Zlúčenina C	>100
Zlúčenina F	15
Zlúčenina G	10
Zlúčenina H	2,5
Zlúčenina I	2,0
Zlúčenina J	2,0
Zlúčenina K	2,1
Troglitazón	>100

FBPáza z pečene krýs je menej citlivá na AMP, ako FBPáza z pečene človeka. Hodnoty IC_{50} sú teda vyššie u hepatocytov krýs, ako je možné očakávať u hepatocytov človeka.

Je zvlášť výhodné testovať zlúčeniny všeobecného vzorca I na hepatocytoch tak, ako je opísané v príkladoch C a D, pretože tieto zlúčeniny sú fosforylované hepatocytmi a stávajú sa teda inhibítormi FBPázy.

Príklad D

Inhibícia produkcie glukózy a zvýšenie hladiny fruktóza-1,6-bisfosfátu v hepatocytoch krýs liečených inhibítormi FBPázy

Hepatocyty krýs sa izolujú a inkubujú tak, ako je opísané v príklade C. Bunkové extrakty sa analyzujú na obsah glukózy tak, ako je opísané v príklade C a na obsah fruktóza-1,6-bisfosfátu. Fruktóza-1,6-bisfosfát sa testuje spektrofotometricky spriahnutím jeho enzymatickej konverzie na glycerol-3-fosfát s oxidáciou NADH, čo sa sleduje pri 340 nm. Reakčné zmesi (1 ml) obsahujú 200 mM Tris-HCl, pH 7,4, 0,3 mM NADH, 2 jednotky/ml glycerol-3-fosfátdehydrogenázy, 2 jednotky/ml trióza-fosfátizomerázy a 50-100 μ l bunkového extraktu. Po 30 minútach preinkubácie pri 37°C sa pridá 1 jednotka/ml aldolázy a meria sa zmena absorbancie, pokiaľ sa nedosiahne stabilná hodnota. Pri tejto reakcii sa oxidujú 2 móly NADH na mol fruktóza-1,6-bisfosfátu prítomného v bunkovom extrakte.

Zlúčenina A a zlúčenina E inhibujú produkciu glukózy spôsobom závislým na dávke pri IC_{50} : 50 a 2,5 μ M, v tomto poradí. V súlade s inhibíciou FBPázy sa u oboch týchto zlúčenín pozoruje zvýšenie intracelulárnej hladiny fruktóza-1,6-bisfosfátu závislej na dávke.

Príklad E

Analýza hladiny metabolitov liečiva v pečeni a plazme a hladiny fruktóza-1,6-bisfosfátu v pečeni po podávaní zlúčeniny A p.o. normálnym hladným krysám

Zlúčenina A sa podáva pomocou orálnej sondy voľne kŕmeným krysám Sprague-Dawley s hmotnosťou 250 až 300 g. Zlúčenina sa pripraví ako suspenzia v karboxymetylcelulóze a podáva sa v dávke 250 mg/kg. Na určenie hladiny metabolitov v pečeni sa krysy postupne usmrtia v priebehu 24 hodín po podaní liečiva. Pečene sa rozdrvja po zmrazení, homogenizujú sa v kyseline chloristej,

neutralizujú a potom sa analyzujú na obsah zlúčeniny B pomocou iónovej výmennej HPLC.

Na určenie obsahu metabolitov v plazme sa krysy inštrumentujú pred orálnym podávaním pomocou katétrov do krčníc. Vzorky krvi sa odoberajú pomocou katétrov vo vhodných časoch v priebehu 8 hodín po podaní liečiva. Plazma sa zo vzoriek krvi pripraví odstredením a plazmový proteín sa zráža pridaním metanolu do 60%. Metabolity zlúčeniny A sa v deproteínovaných vzorkách plazmy kvantifikujú pomocou HPLC na reverznej fáze. Kolóna C18 (1,4x250 mm) sa ekvilibruje 10 mM fosforečnanu sodného, pH 5,5 a eluuje sa gradientom tohto pufru do acetonitrilu. Detekcia sa uskutočňuje pri 254 nm.

Vplyv zlúčeniny A na hladinu glukózy v krvi a hladinu fruktóza-1,6-bisfosfátu v pečeni sa určí u 18 hodín nekrmených kryš Sprague-Dawley s hmotnosťou 250 až 300 g. Zvieratá sa dávkujú tak, ako je opísané skôr. Vo vhodných časoch po podávaní sa zvieratá anestetizujú halotánom a uskutoční sa biopsia pečene (asi 1 g) a tiež sa odoberie vzorka krvi (2 ml) zo zadnej čutej žily. Na odobratie krvi sa použije ihla a striekačka prepláchnutá heparínom. Vzorky pečene sa okamžite homogenizujú v ľadovo studenej 10% kyseline chloristej (3 ml), odstredia sa a supernatant sa neutralizuje tretinovým objemom zmesi 3M hydroxidu draselného/3M hydrogenuhličitanu draselného. Po odstredení a filtrácii sa neutralizovaný extrakt analyzuje na obsah fruktóza-1,6-bisfosfátu tak, ako je opísané pre izolované hepatocyty v príklade C. Vzorky krvi sa analyzujú pomocou analyzéra Hemocue (Hemocue Inc., Mission Viejo, CA).

Analýza metabolitov v pečeni naznačuje, že sa zlúčenina A účinne prevádza na zlúčeninu B, pri intrahepatických hladinách zlúčeniny B dosahujúcich 3 $\mu\text{mol/g}$ tkaniva za 1 hodinu. Aj keď sa hladiny v priebehu času pomaly znižujú, zlúčeninu B je možné namerať až do konca, do 24 hodín. V plazme je detegovateľný 5-bróm-1- β D-ribózafuranozyl-imidazol-karboxamid, a nie zlúčenina

A, čo naznačuje, že zlúčenina A sa rýchlo deacetyluje vo všetkých troch polohách.

Jedna dávka 250 mg/kg zlúčeniny A značne znižuje obsah glukózy v krvi na asi 8 hodín, pričom v tomto čase sa hladiny u liečených zvierat začali pomaly vracat' k hladinám kontrolnej skupiny liečenej vehikulom. Liečba liečivom viedla k zvýšeniu hladiny fruktóza-1,6-bisfosfátu v pečeni. Časový priebeh zvýšenia tohto medziproduktu glukoneogenézi dobre koreluje s časovým priebehom znižovania glukózy. Vzrast píku sa pozoroval blízko maximálneho zníženia obsahu glukózy a ako sa hladina glukózy v krvi navracala, hladina fruktóza-1,6-bisfosfátu sa pomaly vracala k normálu. Toto posledné pozorovanie zodpovedá inhibícii glukoneogenézi zlúčeninou A na úrovni fruktóza-1,6-bisfosfatázy.

Príklad F

Analýza hladiny liečiva v pečeni a plazme po intraperitoneálnom podaní zlúčenín D a E normálnym, hladným krysám

Krysy Sprague Dawley s hmotnosťou 250-300 g sa nekrmili 18 hodín a potom sa im vnútrožilovo podal buď salín alebo inhibítor FBPázy. Jednu hodinu po injekcii sa krysy anestetizujú halotánom a odoberie sa vzorka pečene a spracuje sa tak, ako je opísané v príklade E. Neutralizované pečňové extrakty sa analyzujú na obsah inhibítora FBPázy pomocou HPLC. Použije sa kolóna YMC ODS AQ (250x4,6 mm) s reverznou fázou a eluuje sa gradientom 10 mM fosforečnanu sodného pri pH 5,5 až 75% acetonitrilu. Absorbancia sa meria pri 310 nm. Glukóza sa meria v krvných vzorkách tak, ako je opísané v príklade C. Plazma sa pripraví odstredením a extrakciou pridaním metanolu do 60% (objemovo). Metanolickeý extrakt sa vyčíri odstredením a filtráciou a potom sa analyzuje pomocou HPLC na reverznej fáze tak, ako je opísané skôr.

Výsledky pre vybrané zlúčeniny pripravené v príkladoch, sú uvedené v tabuľke ďalej.

Tabuľka 4

Zlúčenina	Zníž.glukózy, %	Obsah v plazme (μ M)	Konc. v pečeni (nmol/g)
D	31	808	27,2
E	44,4	79,2	38,4
F	51	18	35
G	73	56,1	

Príklad G

Určenie orálnej biologickej využiteľnosti

Orálna biologická využiteľnosť preliečiv a materských zlúčenín sa určí u krýs pomocou spôsobu vylučovania v moči. Preliečivá sa rozpustia v zmesi 10% etanolu/90% polyetylénglykolu (molekulárna hmotnosť 400) a podávajú sa pomocou orálnej sondy krysám Sprague-Dawley s hmotnosťou 220 až 240 g nekímeným 6 hodín pri dávkach 10 až 40 mg/kg ekvivalentu materskej zlúčeniny. Materské zlúčeniny sa typicky rozpustia v deionizovanej vode, neutralizujú sa hydroxidom sodným a potom sa podávajú orálne pri dávkach 10 až 40 mg/kg alebo vnútrožilovo pri dávkach asi 10 mg/kg. Krysy sa potom umiestnia do metabolických klietok a 24 hodín sa zhromažďuje moč. Množstvo materskej zlúčeniny vylúčenej do moču sa určí pomocou HPLC analýzy tak, ako je opísané v príklade F. Analýza sa uskutočňuje tak, ako je opísané v príklade F. Pre preliečivá sa percentuálna orálna biologická využiteľnosť odhadne porovnaním materskej zlúčeniny získanej v moči generovanej z orálne podávaného preliečiva, s množstvom zlúčeniny získanej v moči po vnútrožilovom podaní zodpovedajúcej materskej zlúčeniny. Pre materskú zlúčeninu sa percentuálna biologická využiteľnosť odhadne porovnaním množstva materskej zlúčeniny získanej v moči, keď sa podáva orálne, s množstvom pri vnútrožilovom podávaní.

Stanovená percentuálna orálna biologická využiteľnosť vybra-

ných preliečiv a materských zlúčenín je uvedená ďalej.

Zlúčenina Orálna biologická využiteľnosť, %

G	18
H	4
I	5
J	21

Príklad H

Väzba PPAR γ

Pre saturačnú väzbovú analýzu sa použijú humánne PPAR γ extrakty, získané z buniek hmyzu Sf9 exprimujúcich klonovaný ľudský gén začlenený do expresného vektora bacilovírusu s použitím postupu opísaného v Mangelsdorf a kol., Cell. 54: 199-207 (1991). Extrakty sa inkubujú 3 hodiny pri 4°C v pufrí obsahujúcom 10 mM Tris (pH 8,0), 50 mM KCl, 10 mM ditiotritolu s [^{3} H]-BRL-49653 v prítomnosti alebo neprítomnosti senzibilizátora na inzulín. Viazaná rádioaktivita sa oddelí od voľnej rádioaktivity pomocou elúcie cez 1 ml odsoľovaciu kolónu Sephadex G-25. Viazaná rádioaktivita sa eluuje v medzerovom objeme kolóny a kvantifikuje sa pomocou kvapalinového scintilačného odčítania. Liečba senzibilizátorom na inzulín nahradí [^{3} H]-BRL-49653 z receptora PPAR γ a vedie k nižšej získanej rádioaktivite vo viazanej frakcii. Čím je pevnejšia afinita senzibilizátora na inzulín k receptoru, tým viac rádioaktivity sa nahradí.

Príklad I

Väzba adipocytu

Adipocyty sa pripravujú z adiposového tkaniva získaného z mliečnej žľazy pomocou štiepenia kolagenázou (2 mg/ml kolagenázy; 4 ml/g tkaniva) spôsobom podľa Rodbella. Použije sa médium Krebs-Henseleit (NaCl; 123 mM, NaHCO₃; 26 mM, KCl; 5 mM, MgSO₄; 1,2 mM, KH₂PO₄; 1,25 mM, glukóza 5,6 mM, pH 7,4) v plyne obsahu-

júcom 95% kyslíka a 5% oxidu uhličitého. Médium obsahuje 4% BSA a je doplnené 100 nM *p*-aminoclonidínu a 200 nM adenosínu, aby inhibovalo lipolýzu. Väzbová štúdia sa uskutočňuje prepláchnutím médiom Eagle modifikovaným Dulbecco/Hams F-12 živné zmesové médium obsahujúce 15 mM HEPES, pH 7,4, doplnené 200 nM adenosínu. Po troch premytiach na odstránenie kolagenázy a BSA sa pridá 0,5 ml buniek (v trojitom uskutočnení) do skúmaviek obsahujúcich rádioznačený senzibilizátor na inzulín. Výsledná koncentrácia senzibilizátora na inzulín pri všetkých inkubáciách je 30 pM. Skúmavky sa inkubujú 1 hodinu pri 37°C v trepacom kúpeli a rádioaktivita viazaná na bunky sa hodnotí oddelením buniek od média odstredení (200 µl inkubačného média, v dvojitém uskutočnení) cez silikónový olej (Dow Corning 200/200 cs) 20 s pri 10 000 g v mikroadstredivke Beckman. U bunkových peliet sa po oddelení skúmavky mikroadstredivky odpočíta obsah ¹²⁵I. Nešpecifická väzba sa dosiahne v prítomnosti 3 µM REL 49653. Afinity senzibilizátora na inzulín k receptoru adipocytu sa vyznačuje vzrastom špecifického obsahu ¹²⁵I v bunkových pelletách.

Príklad J

Vznik triglyceridu diferencovanými adipocytmi

Bunková línia pre-adipocytu, 3T3-L1 fibroblasty, sa získava od ATCC. Bunky sa kultivujú do konfluencie a diferencujú sa inzulínom, dexametazónom a IBMX. Diferenciácia adipocytu sa pozoruje farbením olejovou červeňou O, ktorá farbí kvapôčky lipidu cytoplazmy načerveno. Miera diferenciácie adipocytu sa potom monitoruje pozorovaním mikroskopom. Maturované, lipidom nasýtené adipocyty, sa potom použijú 8 až 10 dní po diferenciácii. Ošetrenie buniek inzulínom, tiazolidindiónom alebo ligandami RXR vyvolá akumuláciu triglyceridu.

Príklad K

Absorpcia glukózy

Bunkové línie pre-adipocytu, 3T3-L1 fibroblasty, sa kultivujú do konfluencie a diferencujú sa inzulínom, dexametazónom a IBMX. Maturované, lípidom naplnené adipocyty, sa potom pocižujú 8 až 10 dní po diferenciacii. Prenos glukózy sa testuje po spracovaní diferencovaných buniek senzibilizátorom na inzulín 48 hodín. Zlúčeniny sa pridávajú čerstvé každý deň. Prenos 2-deoxyglukózy sa určí pridaním 1 μ C 25 μ M 2-deoxy-D-[2,6- ^{3} H]glukózy. Po 10 minútach sa bunky uvoľnia z nosiča dôkladným premytím ľadovo studeným FBS a rádioaktivita asociovaná s bunkami sa určí pomocou kvapalinového scintilačného odčítania extraktov solubilizovaných alkálií. Miera absorpcie glukózy sa normalizuje na obsah proteínu. Ošetrenie senzibilizátorom na inzulín zvyšuje mieru prenosu glukózy do buniek, čo je zrejmé zo zvýšených hladín rádioaktivity asociovanej s bunkami.

Príklad L

Aktivácia heterodimérov PPAR γ /RXR

Bunky CV-1 sa kotransfekujú plazmidmi obsahujúcimi gény kódujúce PPAR γ , RXR a reportérový plazmid založený na luciferáze obsahujúcej jeden alebo viac PPRE. Bunky sa spracujú rôznymi dávkami ligandu. U ligandov RXR a PPAR γ sa pozoruje vzrast indukcie luciferázy závislý od koncentrácie.

Príklad M

Citlivosť na inzulín meraná euglycemicko-hyperinzulinemickou svorkovou technikou

ZDF diabetické krysy sa liečia vehikulom alebo senzibilizátorom na inzulín 7 alebo viac dní a potom sa inštrumentujú jugulárnymi a karotídnymi katétami. Po zotavení sa zvieratá cez noc

nekrmia a zaháji sa konštantná infúzia inzulínu. Premennou rýchlosťou infúzie glukózy sa udržiava hladina glukózy v krvi na úrovni základnej línie. Každých 10 minút sa v priebehu 4 hodinovej procedúry odoberajú vzorky plazmy na testovanie obsahu glukózy. Stabilný stav rýchlosti infúzie glukózy je vyšší u skupiny ošetrenej senzibilizátorom na inzulín, čo naznačuje zlepšené hospodárenie s glukózou/citlivosť na inzulín.

Príklad N

Kombinovaná liečba troglitazónom a inhibítorom FBPázy (zlúčenina G) a troglitazónom a preliečivom inhibítora FBPázy (zlúčenina J) u ZDF krýs - vplyv na hladinu glukózy v krvi

„Cukrové“ diabetické krysy (ZDF) sa bežne používajú ako model ľudského diabetu typu 2, pretože postup ochorenia u týchto hlodavcov je podobný, ako je opísané u ľudských pacientov (Clark a Palmer 1982, Terrettaz a Jeanreud 1983). Dospelé ZDF krysy vykazujú nielen obezitu, hyperglykémiu, rezistenciu na inzulín a zvýšenú hepatickú produkciu inzulínu, ale tiež sa u nich vyvíjajú bežné makro- a mikro-vaskulárne komplikácie spojené s diabetom typu 2.

Clark JB, Palmer CJ (1982) Diabetes 30: 126A Terrettaz J., Jeanreud B. (1983) Endocrinology 112: 1346-1351.

Cieľom tejto štúdie je určiť, či kombinovaná liečba troglitazónom-zlúčeninou G alebo troglitazónom-zlúčeninou J povedie k lepšej kontrole glykémie u ZDF krýs vzhľadom na liečbu každým činidlom podávaným samotným a teda stanoviť, či kombinovaná liečba bude klinicky výhodná.

(a) Postup liečby troglitazónom-zlúčeninou G: Samci ZDF krýs sa získajú vo veku 8 týždňov od Genetics Models Inc. (Indianapolis, Indiana). Krysy sa udržiavajú za štandardných podmienok vivária (25°C, cyklus 12 hodín svetlo, 12 hodín tma) a dostávajú krmivo Purina 5008 a vodu podľa potreby. Vo veku 11 týždňov sa vyberú

zvieratá s hladinou krvnej glukózy vyššou, ako 500 mg/dl a rozdelia sa do 4 skupín ($n=8$ /skupina). Liečia sa kontrolou, troglitazónom, zlúčeninou G a kombináciou troglitazónu a zlúčeniny G. Lieky sa podávajú ako 0,2% zmesi 15 dní. Vybraná dávka troglitazónu (0,2%) je maximálna dávka, pri ktorej sa pri predbežnej štúdií zistilo, že sa normalizuje hladina glukózy v krvi u 10 týždňov starých ZDF krýs. Je vyššia, ako dávka uvedená na prevenciu začiatku hyperglykémie u prediabetických ZDF krýs (Screenan a kol., 1996). U zvierat s diabetom, ako sú tie, ktoré sú vybrané pre štúdiu, sa vplyv troglitazónu odhaduje lepšie, ako u človeka, keď sa obvykle pozoruje stredný účinok na zníženie hladiny glukózy (Inzucchi a kol., 1998). Vybraná dávka zlúčeniny G (0,2%) je tiež maximálna dávka; pri predbežnej štúdií u ZDF krýs sa ukázalo, že vyššie dávky nemajú žiadny ďalší vplyv (zníženie hladiny glukózy v krvi pri 0,5% zodpovedá zníženiu pri 0,2%). Hladiny glukózy v krvi sa merajú na vzorkách zo žily chvosta pomocou analyzéra glukózy HemoCue (HemoCue Inc., Mission Viego, CA). Hodnoty sú vyjadrené ako priemer plus alebo mínus smerodajná odchýlka priemeru. Rozdiely medzi skupinami sa hodnotia pomocou disperznej analýzy pomocou testu Turkey-Kramer post hoc. Výsledky sa považujú za významné pri $p<0,05$.

(b) Postup liečby troglitazónom-zlúčeninou J: Táto štúdia sa uskutočňuje rovnako, ako štúdia s troglitazónom-zlúčeninou G uvedená skôr s dvoma úpravami: liečba trvá 21 dní a dávka použitej zlúčeniny J je 0,4%. Pri predbežnej štúdií má zlúčenina J sklon (nie výrazný) k ďalšiemu znižovaniu hladiny glukózy v krvi pri 0,4%, ako pri 0,2%. Na zabezpečenie maximálnej odozvy sa teda vybrala dávka 0,4%.

Kombinovaná liečba troglitazónom a zlúčeninou G vedie k značne vyššiemu zníženiu hladiny glukózy v krvi, ako liečba každým činidlom samotným (pozri tabuľka ďalej). Na konci periódy liečenia bola hladina glukózy v krvi u kombinovane liečenej skupiny (asi 200 mg/dl) približne rovnaká, ako u normálne kŕmených krýs (asi 150 mg/dl).

Liečba	Hladina glukózy, mg/dl	
	deň 0	deň 14
Kontrola	655 ± 39	762 ± 31 [*]
Zlúčenina G	653 ± 55	530 ± 48
Troglitazón	655 ± 33	431 ± 73
Kombinácia	661 ± 39	222 ± 39 ^{**}

^{*} p < 0,05 oproti všetkým skupinám

^{**} p < 0,05 oproti všetkým skupinám

Podobné výsledky sa dosiahli pri štúdií s troglitazónom-zlúčeninou J:

Liečba	Hladina glukózy, mg/dl	
	deň 0	deň 14
Kontrola	678 ± 19	915 ± 34 [*]
Zlúčenina J	674 ± 20	452 ± 40
Troglitazón	669 ± 23	513 ± 135
Kombinácia	675 ± 31	232 ± 39 ^{**}

^{*} p < 0,05 oproti všetkým skupinám

^{**} p < 0,05 oproti všetkým skupinám

Výsledky naznačujú, že kombinácia senzibilizátora na inzulín (troglitazón) a inhibítora FBPázy (zlúčenina G) alebo preliečiva inhibítora FBPázy (zlúčenina J) môže pri liečbe diabetu typu 2 poskytnúť lepšiu kontrolu glykémie, ako každé činidlo samotné.

Príklad O

Kombinovaná liečba troglitazónom a inhibítorom FBPázy (zlúčenina G) a troglitazónom a preliečivom inhibítora FBPázy (zlúčenina J) u ZDF krýs - vplyv na triglyceridy v plazme

O liečbe troglitazónom je známe, že znižuje obeh triglyceridov ako na živočíšnych modeloch diabetu, tak u človeka. Zníženie

hladiny triglyceridu sa všeobecne považuje za výhodné u diabetikov typu 2, pretože títo pacienti často trpia hypertriglyceridémiou a sú ohrození súvisiacimi kardiovaskulárnymi komplikáciami. Cieľom tejto štúdie bolo určiť vplyvy kombinovanej liečby na hladinu triglyceridov v plazme.

V poslednom dni liečby pri štúdií opísanej v príklade N sa za anestézie halotanom odoberú vzorky krvi zo zadnej dutej žily každej krysy. Plazma sa pripraví odstredením a hladina triglyceridov sa potom meria pomocou štandardnej testovacej sady podľa návodu výrobcu (Sigma Chemical Company). Rozdiely medzi skupinami sa hodnotia pomocou analýzy rozptylu pri teste Turkey-Kramer post hoc. Výsledky sa považujú za významné, keď $p < 0,05$.

Ako je ilustrované v tabuľkách ďalej, liečba troglitazónom očakávaným spôsobom významne znížila hladiny triglyceridov v plazme. Oproti tomu, liečba zlúčeninou G alebo zlúčeninou J viedla asi k dvojnásobnému zvýšeniu hladiny triglyceridov v plazme.

Kombinovaná liečba prekvapujúco viedla k rovnakému stupňu zníženia hladiny triglyceridov, ako liečba samotným troglitazónom.

(a) Troglitazón-zlúčenina G

Liečba	Triglyceridy v plazme, mg/dl (priemer $\pm$ smerodajná odchýlka)
Kontrola	352 $\pm$ 26
Zlúčenina G	795 $\pm$ 98**
Troglitazón	131 $\pm$ 16*
Kombinácia	102 $\pm$ 14*

* $p < 0,05$ oproti kontrole

** $p < 0,05$ oproti všetkým skupinám

(a) Troglitazón-zlúčenina J

Liečba	Triglyceridy v plazme, mg/dl (priemer $\pm$ smerodajná odchýlka)
Kontrola	421 $\pm$ 58
Zlúčenina J	759 $\pm$ 76**
Troglitazón	249 $\pm$ 60*
Kombinácia	188 $\pm$ 45*

* p < 0,05 oproti kontrole

** p < 0,05 oproti všetkým skupinám

Táto štúdia naznačuje, že výhodný vplyv troglitazónu na zníženie hladiny triglyceridov sa zachová v kombinácii so zlúčeninou G alebo zlúčeninou J. Prekvapujúco, vzrast hladiny triglyceridu vyvolaný monoterapiou inhibítorom FBPázy sa potlačí v kombinácii so senzibilizátorom na inzulín.

Príklad P

Kombinovaná liečba troglitazónom a inhibítorom FBPázy (zlúčeninou G) a troglitazónom a preliečivom inhibítora FBPázy (zlúčeninou J) u ZDF krýs - vplyv na inzulín v plazme

Závažný diabetes typu 2 u človeka je často spojený so zhoršenou funkciou pankreatických buniek β a prípadne neschopnosťou pankreasu vylučovať množstvo inzulínu vhodného pre stupeň hyperglykémie. Tento vývoj je tiež zrejmý u ZDF krýs. Zvieratá najskôr prejdú hyperinzulinemickou fázou, aby sa vyrovnala zvýšená hladina glukózy v krvi, ale nakoniec sa nadmerne stimuloval pankreas, čo vedie k zníženiu sekrécie inzulínu a môže dôjsť k hypoinzulínémii (Pickavance a kol., 1998). Cieľom tejto štúdie je určiť, či zlepšená glykemická kontrola poskytovaná kombinovanou liečbou senzibilizátorom na inzulín a inhibítorom FBPázy môže znížiť poškodenie funkcie pankreatických buniek β .

V poslednom dni liečby pri štúdiu opísanej v príklade N sa za anestézie halotanom odoberú zo zadnej dutej žily každej krysy

vzorky krvi. Plazma sa pripraví odstredením a hladina inzulínu sa meria pomocou enzýmovej imunotestovacej sady podľa návodu výrobcu (American Life Science). Rozdiely medzi skupinami sa hodnotia pomocou analýzy rozptylu pomocou testu Turkey-Kramer post hoc. Výsledky sa považujú za významné, keď $p < 0,05$.

Neexistuje žiadny významný rozdiel v hladinách inzulínu v plazme medzi kontrolnými krysami a krysami liečenými monoterapiou buď troglitazónom alebo zlúčeninou G (pozri tabuľku ďalej). Kombinovaná liečba však vedie k významnému zvýšeniu hladiny inzulínu v plazme vzhľadom na všetky ostatné skupiny a v podstate ich vracia na hladiny, ktoré sú podobné tým, ktoré sa pozorujú u nediabetických štíhlych ZDF krýs so sklonom k diabetu (Pickavance a kol., 1998).

Liečba	Inzulín v plazme, mg/dl (priemer $\pm$ smerodajná odchýlka)
Kontrola	1,88 $\pm$ 0,3
Zlúčenina G	1,94 $\pm$ 0,21
Troglitazón	3,61 $\pm$ 1,03
Kombinácia	8,23 $\pm$ 2,67*

* $p < 0,05$ oproti všetkým skupinám

Údaje naznačujú, že kombinovaná liečba synergicky zlepšuje endokrinnú funkciu slinivky brušnej; hladiny inzulínu sa významne zvyšujú vzhľadom na kontrolu len u skupiny liečenej kombinovanou terapiou. Tento vzrast hladiny inzulínu v plazme môže byť potenciálne spôsobený zvratom lipotoxicity (Unger, 1997) a glukotoxicity (Leahy, 1990) v bunkách pankreatických ostrovčekov. Zníženie lipotoxicity môže byť následkom vplyvu troglitazónu na zníženie hladiny triglyceridu (príklad O), zatiaľ čo zníženie glukotoxicity môže byť následkom kombinovaného účinku troglitazónu a zlúčeniny G na zníženie hladiny glukózy (príklad N).

Príklad Q

Kombinovaná liečba troglitazónom a inhibítorom FBPázy (zlúčeninou G) a troglitazónom a preliečivom inhibítora FBPázy (zlúčenina J) u ZDF krýs - vplyv na hladinu laktátu v krvi

Cieľom tejto štúdie je určiť vplyv kombinovanej liečby na hladinu laktátu v krvi.

Vzorky krvi sa odobrali zo žily chvosta v dňoch 0, 3, 7, 10 a 14 kombinačnej štúdie s troglitazónom-zlúčeninou G a v dňoch 0, 7, 14 a 21 kombinačnej štúdie s troglitazónom-zlúčeninou J (postupy štúdií sú opísané v príklade N). Po okyslení vzoriek kyselinou chloristou a vyčistení odstredením sa merala hladina laktátu pomocou štandardnej súpravy podľa návodu výrobcu (Sigma Chemical Company).

Základná línia hladiny laktátu v krvi pre monoterapiu zlúčeninou G a zlúčeninou J bola $1,98 \pm 0,17$ mM a $2,24 \pm 0,08$ mM v tomto poradí. Maximálne zvýšenie hladiny laktátu v krvi nad základnú líniu pozorované v priebehu štúdie bolo dvojnásobok pre monoterapiu zlúčeninou G a trojnásobok pre monoterapiu zlúčeninou J. Hladina laktátu v krvi sa u týchto skupín typicky zvýšila dvojnásobne nad základnú líniu. Hladina laktátu sa v meraných dňoch nezvýšila nad základnú líniu (asi 2 mM) u kontrolnej skupiny a skupiny liečenej kombinovane.

Kombinovaná liečba troglitazónom potláča zvýšenie hladiny laktátu v krvi pozorované u skupín liečených monoterapiou pomocou inhibítora FBPázy alebo preliečiva inhibítora FBPázy. Kombinovaná liečba môže mať teda neočakávanú výhodu v tom, že zlepšuje profil bezpečnosti inhibítorov FBPázy a ich preliečiv.

Príklad R

Kombinovaná liečba rosiglitazónom a inhibítorom FBPázy (zlúčenina G), u ZDF krýs - vplyv na hladinu glukózy v krvi

Pomocou tejto štúdie sa zisťovalo, či kombinovaná liečba rosiglitazónom a zlúčeninou G vedie k zlepšeniu glykemickej kontroly u "cukrových" diabetických obéznych (ZDF) krýs vzhľadom na to, že sa podáva každé činidlo zvlášť. Postup tejto štúdie bol rovnaký, ako je opísané pre kombináciu troglitazón-zlúčenina G v príklade N s nasledujúcimi zmenami: (a) do štúdie sa zahrnuli krysy s hladinami glukózy v krvi vyššími, ako 600 mg/dl, (b) použila sa dávka rosiglitazónu 0,0045% vzhľadom na hodnotu, o ktorej je z literatúry známe, že táto dávka preventívne pôsobí proti vypuknutiu diabetu u ZDF krýs (Smith a kol., 1997) a (c) dĺžka štúdie bola 25 dní.

Hladiny glukózy v krvi sa výrazne znížia u všetkých liečených skupín vzhľadom na kontrolnú skupinu. Zníženie hladiny glukózy v krvi u skupiny liečenej kombinovane malo tendenciu byť výraznejšie, ale nie výrazne iné, ako u skupín liečených pomocou monoterapie rosiglitazónom alebo zlúčeninou G. Ako je uvedené v tabuľke ďalej, odozva na rosiglitazón bola vysoko premenná a bola vhodne jedenkrát nižšia, ako očakávaná účinnosť kombinovanej liečby. Zrejme však bola výhodná liečba prídáním zlúčeniny G na vrchole liečby rosiglitazónom; zatiaľ čo reagovalo len 6 z 10 krýs zo skupiny liečenej pomocou monoterapie rosiglitazónom, reagovalo 10 z 10 krýs zo skupiny liečenej kombinovane.

Liečba	Zmena hladiny glukózy, mg/dl (deň 25 vs deň 0)	Reakcia ^a
Kontrola	+113 ± 52	2/9
Zlúčenina G	-120 ± 34*	8/9
Rosiglitazón	-107 ± 78*	6/10
Kombinácia	-207 ± 44*	10/10

^a Krysy, ktorých hladina glukózy v krvi bola nižšia v dni 25, ako v dni 0

* $p < 0,05$ vzhľadom na kontrolu

Premenná odozva na rosiglitazón pozorovaná u ZDF krýs pri tejto štúdii sa tiež zistila klinicky, keď sa pozorovalo zníženie hladiny glukózy u hladných pacientov od 45 mg/dl (60% pacientov) do 140 mg/dl (25% pacientov) (Patel a kol., 1999). Vzhľadom na trend smerujúci k zlepšeniu kontroly glykémie a tiež k vyššej odozve krýs v skupine liečenej kombinovane vzhľadom na ostatné liečené skupiny, táto štúdia naznačuje, že spoločná liečba inhibítorom FBPázy by mohla byť vhodná pre pacientov liečených pomocou monoterapie rosiglitazónom.

Príklad S

Kombinovaná liečba troglitazónom a inhibítorom FBPázy (zlúčenina G), u myši db/db - vplyv na hladinu glukózy v krvi

Myši db/db, ako sú ZDF krysy, sú štandardným modelom diabetu typu 2, ktorý vykazuje mnoho vlastností ľudského diabetu, vrátane obezity, zvýšenej produkcie glukózy v pečeni, odolnosti proti inzulínu a hyperglykémie (Coleman a Hummel, 1967). Cieľom tejto štúdie je určiť, či kombinovaná liečba senzibilizátorom na inzulín (troglitazónom) a inhibítorom FBPázy (zlúčenina G) môže poskytnúť lepšiu antihyperglykemickú aktivitu, ako liečba každým činidlom samotným.

Samci myši db/db sa získali vo veku 8 týždňov od Jackson Labs (Bar Harbor, Main). Myši sa držali za štandardných podmienok vivária (25°C, cyklus 12 hodín svetlo, 12 hodín tma) a dostávali krmivo Purina 5003 a vodu podľa chuti. Vo veku 10 týždňov sa vybrali zvieratá s hladinou glukózy väčšou, ako 400 mg/dl a nižšou, ako 900 mg/dl a rozdelili sa do 4 skupín (n = 5-6/skupina). Liečba bola nasledujúca: kontrola, troglitazón, zlúčenina G a kombinácia troglitazónu a zlúčeniny G. Troglitazón sa podával ako 0,1% zmes s krmivom a zlúčenina G ako 0,4% zmes s krmivom. Liečba trvala 18 dní. O vybranej dávke troglitazónu (0,1%) sa uvádza, že maximálne znižuje na tomto modeli hladinu glukózy (Fujiwara a kol., 1995). Vybraná dávka zlúčeniny G (0,4%) je tiež maximálna dávka; šesťdenná skúšobná štúdia preukázala, že

vyššia dávka (0,6 $\frac{3}{4}$) nemá žiadny ďalší výhodný účinok. Hladina glukózy v krvi sa merala u vzoriek zo žily chvosta pomocou analyzátora glukózy HemoCue (HemoCue Inc., Mission Viego, CA). Hodnoty sú vyjadrené ako priemer plus mínus smerodajná odchylka priemeru. Rozdiely medzi skupinami sa hodnotili pomocou analýzy rozptylu pomocou testu Turkey-Kramer post hoc. Výsledky sa považovali za významné pri $p < 0,05$.

Ako je zrejmé z nasledujúcej tabuľky, v poslednom dni liečby (deň 18), boli hladiny glukózy v krvi u skupiny liečenej kombináciou výrazne nižšie, ako u kontrolnej skupiny a tiež u skupiny liečenej pomocou monoterapie troglitazónom a zlúčeninou G.

Liečba	Glukóza v krvi, mg/dl	
	deň 0	deň 18
Kontrola	707 $\pm$ 65	870 $\pm$ 32*
Zlúčenina G	708 $\pm$ 55	646 $\pm$ 37
Troglitazón	710 $\pm$ 44	509 $\pm$ 70
Kombinácia	709 $\pm$ 42	263 $\pm$ 49**

* $p < 0,05$ oproti všetkým skupinám

** $p < 0,05$ oproti všetkým skupinám

Kombinovaná liečba troglitazónom a zlúčeninou G významne znižuje hyperglykémiu u myši db/db a je významne účinnejšia, ako liečba každým činidlom samostatným. Dáta naznačujú, že kombinovaná liečba senzibilizátorom na inzulín a inhibítorom FBPázy môže byť výhodná pri liečbe diabetu typu 2.

Príklad T

Kombinovaná liečba troglitazónom a inhibítorom FBPázy (zlúčenina A), u myši db/db - vplyv na hladinu glukózy v krvi

Liečba dospelých myši db/db maximálnymi dávkami troglitazónu vedie k čiastočnému zníženiu charakteristiky hyperglykémie na

tomto modeli diabetu typu 2 (Fujiwara a kol., 1995). Cieľom tejto štúdie je určiť, či liečba inhibítorom FBPázy (zlúčeninou A) môže ďalej zlepšiť kontrolu glykémie u myši db/db liečených maximálnou dávkou troglitazónu.

Samci myši C57BL/KsJ-db-db sa získali od Jackson Laboratories (Bar Harbor, Maine) vo veku 9 týždňov). Myši sa držali za štandardných podmienok vivária (25°C, cyklus 12 hodín svetlo, 12 hodín tma) a dostávali krmivo pre myši Harlan-Teklad a vodu podľa chuti. Vo veku asi 11 týždňov sa vybrali zvieratá s hladinou 340 až 450 mg/dl a rozdelili sa do troch štatisticky ekvivalentných skupín (n = 6/skupina). Skupina 1 (kontrola dostávala samotné krmivo Purina 5008). Skupinám 2 a 3 sa podával troglitazón vo forme práškovej zmesi s Purina 5008 (0,1%) počas 7 dní. O tejto dávke je známe, že poskytuje maximálny hypoglykemický efekt troglitazónu na tomto modeli (Fujiwara a kol., 1995). Zlúčenina A sa podávala skupine 3 orálne v polyetylén glykole (PEG 400) v dávke 250 mg/kg vo štvrtom a siedmom dni štúdie. Hladiny glukózy v krvi sa merali u vzoriek zo žily chvosta pomocou analyzára glukózy HemoCue (HemoCue Inc., Mission Viejo, CA). Hodnoty sú vyjadrené ako priemer plus minus smerodajná odchýlka priemeru. Rozdiely medzi skupinami sa hodnotili pomocou analýzy rozptylu pomocou testu Turkey-Kramer post hoc. Výsledky sa považovali za významné pri $p < 0,05$.

Vo štvrtom dni štúdie vykazovali skupiny liečené troglitazónom (skupiny 2 a 3) podľa očakávania výrazne nižšie hladiny glukózy v krvi po kŕmení, ako neliečená skupina (skupina 1):

Skupina	Liečba	Glukóza v krvi, mg/dl (8 hod. ráno v dni 4)
1	Kontrola	336,5 ± 13,4
2	Troglitazón	240 ± 21,3*
3	Troglitazón	237,5 ± 18,5*

* $p < 0,05$ oproti skupine 1

Podľa skôr uvedených meraní bola skupina 3 liečená jednou orálnou dávkou zlúčeniny A a skupina 1 a 2 ekvivalentným objemom vehikula. Deväť hodín po podávaní sa ukázalo, že hladiny glukózy v krvi vzrástli u kontrolnej skupiny (skupina 1), u skupiny 2 zostali v podstate rovnaké, ale významne sa znížili o 30% u skupiny liečenej zlúčeninou A (skupina 3):

Skupina	Liečba	Glukóza v krvi, mg/dl (8 hod. ráno v dni 4)
1	Kontrola	376,5 ± 8,4
2	Troglitazón	232,5 ± 17*
3	Troglitazón/zlúčenina A	167 ± 10,3**

* $p < 0,05$ oproti skupine 1

** $p < 0,05$ oproti skupine 1 a 2

V siedmom dni štúdie sa podala druhá dávka zlúčeniny A (skupina 3) alebo vehikula (skupiny 1 a 2). Po podaní liečiva/vehikula sa zvieratá 6 hodín nekrmili. Ako je vidieť z nasledujúcej tabuľky, u myší zo skupiny 3 (kombinovaná liečba) sa v priebehu liečby dosiahli hladiny glukózy v priemere o 44% nižšie, ako u skupiny 2 (monoterapia troglitazónom).

Skupina	Liečba	Glukóza v krvi, mg/dl	
		8 ráno, deň 7	2 odpoľ., deň 7
1	Kontrola	392 ± 13,3	279 ± 19
2	Troglitazón	237 ± 25,5	195 ± 12,1*
3	Troglitazón/zlúčenina A	243 ± 20,4	109,5 ± 10,7**

* $p < 0,05$ oproti skupine 1

** $p < 0,05$ oproti skupine 1 a 2

Kombinovaná liečba troglitazónom a zlúčeninou A viedla k výraznému zníženiu hladiny glukózy v krvi u sýtych aj hladných myši, ako keď sa podával samotný troglitazón. Táto štúdia naznačuje, že pridanie inhibítora FBPázy pri liečbe pacientov pomocou terapie senzibilizátorom na inzulín môže poskytnúť výrazne lepšiu glykemickú kontrolu.

Odkazy:

Coleman D.L., Hummel K.P. (1967) Diabetologia 3: 238-248;

Fujiwara T. a kol., (1995) Metabolism 44: 486-490;

Inzucchi S.E., Maggs D.G., Spollett G.R. a kol., (1998) N. Engl. J. Med. 338: 867-872;

Leahy J.L., (1990) Diabetes Care 13: 992-1010;

Patel J., Anderson R.J., Rappaport E.B., (1999) Diabetes, Obesity & Metabolism 1: 165-172;

Pickavance L., Widdowson P.S., King P., Ishii S., Tanaka H., Williams G. (1998), Br. J. Pharmacol. 125: 767-770;

Smith S., Lister C., Hughes M., Buckingham R. (1997), Diabetes 46, dodatok 1, abstrakt 577;

Sreenan S., Sturis J., Pugh W. a kol., (1996), Am. J. Physiol. 271: E742-747 Unger R.H. (1997) Trends Endocrinol. Metab. 8: 276-281.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje farmaceuticky účinné množstvo činidla, ktoré senzi-
bilizuje na inzulín a farmaceuticky účinné množstvo inhibítora
FBPázy alebo jeho preliečiva alebo soli.

2. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, v y z n a č u j ú -
c a s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je tiazoli-
dindión.

3. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 2, v y z n a č u j ú -
c a s a t ý m, že tiazolidindión je vybraný zo skupiny, ktorú
tvorí BRL 49653, troglitazón, pioglitazón, ciglitazón,
WAY-120,744, englitazón, AD 5075, G1-262570, SB 219994, SB219993
a darglitazón.

4. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, v y z n a č u j ú -
c a s a t ý m, že senzibilizátor na inzulín je agonista PPAR γ .

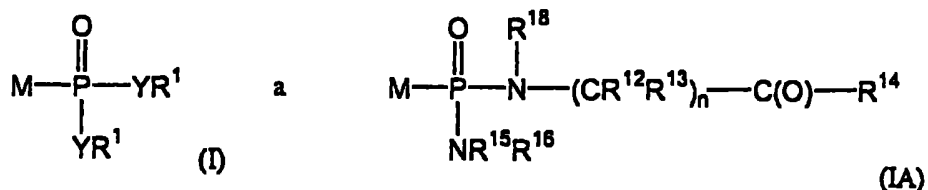
5. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 4, v y z n a č u j ú -
c a s a t ý m, že agonista PPAR γ je vybraný zo skupiny, ktorú
tvorí BRL 49653, troglitazón, pioglitazón, ciglitazón, WAY-
-120,744, englitazón, AD 5075, darglitazón, G1-262570,
SB 217092, SB 236636, SB 217092, SB 219994 a SB 219993.

6. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, v y z n a č u j ú -
c a s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je ligand RXR.

7. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 6, v y z n a č u j ú -
c a s a t ý m, že ligand RXR je vybraný zo skupiny, ktorú
tvorí 9-cis-retínová kyselina, LG 100268 a LG 1069.

8. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, v y z n a č u j ú - c a s a t ý m, že senzibilizátor na inzulín je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín, inhibítor renínu a antagonist angiotenzínu.

9. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, v y z n a č u j ú - c a s a t ý m, že inhibítor FBPázy je zlúčenina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí zlúčenina všeobecného vzorca I a IA:



kde sa *in vivo* alebo *in vitro* zlúčeniny všeobecného vzorca I a IA prevedú na M-PO_3^{2-} , ktorý inhibuje FBPázu a kde

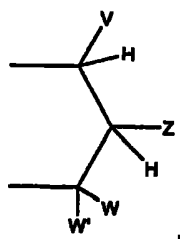
Y je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -O- a skupina -NR⁶-;

keď Y je skupina -O-, potom R¹ viazaná ku skupine -C- je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, prípadne substituovaná arylová skupina, prípadne substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát alebo tiokarbonát, prípadne substituovaná -alkylarylová skupina, skupina -C(R²)₂-OC(O)NR²₂, skupina -NR²-C(O)-R³, skupina C(R²)₂-OC(O)R³, skupina -C(R²)₂-O-C(O)OR³, skupina -C(R²)₂-OC(O)SR³, skupina -alkyl-S-C(O)R³, -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina a -alkyl-S-S-S-alkylhydroxylcová skupina;

keď Y je skupina -NR⁶-, potom R¹ viazaná ku skupine -NR⁵- je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina -[C(R²)₂]₃-COOR³, skupina -C(R³)₂-COOR³, skupina -[C(R²)₂]₃-C(O)SR a skupina -cykloalkylén-COOR³;

alebo keď každá skupina Y je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -O- a skupina -NR⁶-, potom spolu R¹ a R¹ sú skupina

-alkyl-S-S-alkyl-, pričom vzniká cyklická skupina alebo sú R^1 a R^1 spolu skupina



kde

V, W a W' sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkinylová skupina; alebo

V a Z sú spolu viazané prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina obsahujúca 5 až 7 atómov, prípadne 1 heteroatóm, substituované hydroxylovou skupinou, acyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou alebo aryloxykarbonyloxyskupinou, viazané na atóm uhlíka, ktorý je 3 atómy od skupín Y viazaných na atóm fosforu; alebo

V a Z sú spolu viazané prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina prípadne obsahujúca 1 heteroatóm, ktorá je kondenzovaná k arylovej skupine v β a γ polohe vzhľadom na skupinu Y viazanú na fosfor;

V a W sú spolu viazané prostredníctvom ďalších 3 atómov uhlíka, pričom vzniká prípadne substituovaná cyklická skupina obsahujúca 6 atómov uhlíka a substituovaná jedným substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkyltiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, viazané k jednému z uvedených atómov uhlíka, ktorý je tri atómy od Y viazané na fosfor;

Z a W sú spolu viazané prostredníctvom ďalších 3 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca jeden heteroatóm a V musí byť aryllová skupina, substituovaná aryllová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina;

W a W' sú spolu viazané prostredníctvom ďalších 2 až 5 atómov, pričom vzniká cyklická skupina, prípadne obsahujúca 0 až 2 heteroatómy a V musí byť aryllová skupina, substituovaná aryllová skupina, heteroarylová skupina alebo substituovaná heteroarylová skupina;

Z je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{CC}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2-\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{SR}^2$, skupina $-\text{CHR}^2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{aryllová}$ skupina, skupina $-\text{CH}(\text{aryl})-\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{NR}^2_2$, skupina $-\text{OCOR}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{SCOR}^3$, skupina $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NHaryllová}$ skupina, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^2$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$;

p je celé číslo 2 alebo 3;

q je celé číslo 1 alebo 2;

s výhradou, že:

a) V, Z, W, W' nie sú všetky atóm vodíka; a

b) keď Z je skupina $-\text{R}^2$, potom najmenej jedna zo skupín V, W a W' nie je atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina alebo alicyklická skupina;

R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, aryllová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alebo spolu R^4 a R^1 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^6 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižšia acylová skupina;

n je celé číslo 1 až 3;

R^{18} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina alebo spolu s R^{12} je viazaná prostredníctvom 1 až 4 atómov uhlíka, pričom vzniká cyklická skupina;

každá skupina R^{12} a R^{13} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia arylalkylová skupina, kde všetky sú prípadne substituované alebo R^{12} a R^{13} sú spolu viazané prostredníctvom 2 až 6 atómov uhlíka, pričom vzniká cyklická skupina;

každá skupina R^{14} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-OR^{17}$, skupina $-N(R^{17})_2$, skupina $-NHR^{17}$ a skupina $-SR^{17}$;

R^{15} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia arylalkylová skupina alebo je spolu s R^{16} viazaná prostredníctvom 2 až 6 atómov prípadne zahŕňajúcich 1 heteroatóm vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm dusíka a atóm síry;

R^{16} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-(CR^{12}R^{13})_2-C(O)R^{14}$, nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia arylalkylová skupina alebo je spolu s R^{15} viazaná prostredníctvom 2 až 6 atómov, prípadne zahŕňajúcich 1 heteroatóm vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm dusíka a atóm síry;

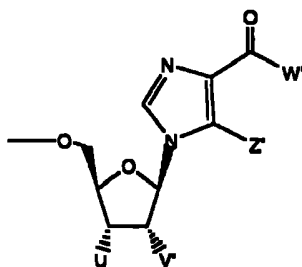
každá skupina R^{17} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina a nižšia arylal-

kylová skupina alebo je spolu R^{17} a R^{17} na atóme dusíka viazaná prostredníctvom 2 až 6 atómov, prípadne zahŕňajúcich 1 heteroatóm vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm dusíka a atóm síry;

s výhradou, že keď len jedna skupina Y je $-O-$ a nie je súčasťou cyklickej skupiny obsahujúcej iné Y, potom druhá skupina Y musí byť $-N(R^{18})-(CR^{12}R^{13})-C(O)-R^{14}$;

a ich farmaceuticky prijateľné preliečivá a soli.

10. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 9, v y z n a č u j ú - c a s a t ý m, že skupina M je:



kde

Z' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina alebo atóm halogénu,

U a V' sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, hydroxylová skupina, acyloxyskupina alebo spolu tvoria nižší cyklický kruh obsahujúci najmenej jeden atóm kyslíka;

W' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí aminoskupina a nižšia alkylaminoskupina;

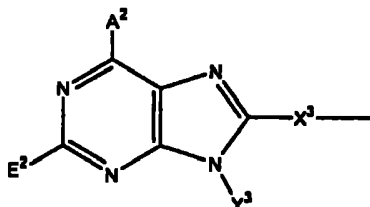
a ich farmaceuticky prijateľné soli.

11. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 10, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je tiazolidíndiód.

12. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 10, v y z n a č u -
j ú c a s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je agonista
PFAR γ .

13. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 10, v y z n a č u -
j ú c a s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je ligand
RXR.

14. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 9, v y z n a č u j ú -
c a s a t ý m, že M je:



kde

A^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-NR^8_2$, skupina $NHSO_2R^3$, skupina $-OR^5$, skupina $-SR^5$, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, skupina $-CON(R^4)_2$, guanidínová skupina, amidínová skupina, atóm vodíka a perhalogénalkylová skupina;

E^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkyltioskupina, nižšia perhalogénalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkenylová skupina, nižšia alkinylová skupina, nižšia alkoxy skupina, skupina $-CN$ a skupina $-NR^7_2$;

X^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-alkyl(hydroxy)-$, skupina $-alkyl-$, skupina $-alkinyl-$, skupina $-aryl-$, skupina $-karbonylalkyl-$, skupina $-1,1-dihalogénalkyl-$, skupina $-alkoxyalkyl-$, skupina $-alkyloxy-$, skupina $-alkyltioalkyl-$, skupina $-alkyltio-$, skupina $-alkylaminokarbonyl-$, skupina $-alkylkarbonylamino-$, skupina $-alicyklic-$, skupina $-arylalkyl-$, skupina $-alkylaryl-$, skupina $-alkoxykarbonyl-$, skupina $-karbonyloxyal-$

kyl-, skupina -alkoxykarbonylamino- a skupina -alkylaminokarbonylamino-, kde všetky tieto skupiny sú prípadne substituované; s výhradou, že X^3 nie je substituovaná skupinou $-COOR^2$, skupinou $-SO_3H$ alebo skupinou $-PO_3R^2$;

Y^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, aryloxyalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^3$, skupina $-S(O)_2R^3$, skupina $-C(O)-R^{11}$, skupina $-CONHR^3$, skupina $-NR^2_2$ a skupina $-OR^3$, kde všetky tieto skupiny okrem atómu vodíka sú prípadne substituované;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina, alebo spolu R^4 a R^4 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia arylalkylová skupina a nižšia alicyklická skupina;

R^7 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alicyklická skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia arylová skupina a skupina $-(CO)R^{10}$;

R^8 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia alicyklická skupina, skupina $-C(O)R^{10}$ alebo spolu tvoria bidentátnu alkylovú skupinu;

R^{10} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, aminoskupina, nižšia arylová skupina a nižšia perhalogénalkylová skupina; a

R^{11} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2_2$ a skupina $-OR^2$; a

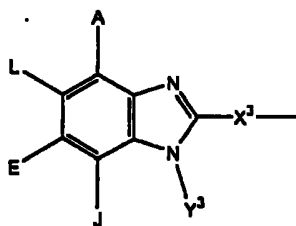
ich farmaceuticky prijateľné preliečivá a soli.

15. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 13, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m, že senzibilizátor na inzulín je tiazolidíndión.

16. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 13, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je agonista PPAR γ .

17. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 13, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je ligand RXR.

18. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 9, v y z n a č u j ú - c a s a t ý m, že M je:



kde:

A, E a L sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-NR^8_2$, skupina $-NO_2$, atóm vodíka, skupina $-OR^7$, skupina $-SR^7$, skupina $-C(O)NR^4_2$, atóm halogénu, skupina $-COR^{11}$, skupina $-SO_2R^3$, guanidínová skupina, amidínová skupina, skupina $-NHSO_2R^5$, skupina $-SO_2NR^4_2$, skupina $-CN$, sulfoxidová skupina, perhalogénacylová skupina, perhalogénalkylová skupina, perhalogénalkoxyskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka a nižšia alicyklická skupina, alebo spolu A a L tvoria cyklickú skupinu alebo spolu L a E tvoria cyklickú skupinu alebo spolu E a J tvoria cyklickú skupinu vrátane arylovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny a heterocyklickej skupiny;

J je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-NR^8$, skupina $-NO_2$, atóm vodíka, skupina $-OR^7$, skupina $-SR^7$, skupina $-C(O)-NR^8$, atóm halogénu, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-CN$, sulfonylová skupina, sulfoxidová skupina, perhalogénalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, perhalogénalkoxyskupina, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, aminoalkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina a arylalkylová skupina, alebo spolu s Y tvoria cyklickú skupinu, vrátane arylovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny a heterocyklickej alkylovej skupiny;

X^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-alkyl(hydroxy)-$, skupina $-alkyl-$, skupina $-alkynyl-$, skupina $-aryl-$, skupina $-karbonylalkyl-$, skupina $-1,1-dihalogénalkyl-$, skupina $-alkoxyalkyl-$, skupina $-alkyloxy-$, skupina $-alkyltioalkyl-$, skupina $-alkyltio-$, skupina $-alkylaminokarbonyl-$, skupina $-alkylkarbonylamino-$, skupina $-alicyklic-$, skupina $-arylalkyl-$, skupina $-alkylaryl-$, skupina $-alkoxykarbonyl-$, skupina $-karbonyloxyalkyl-$, skupina $-alkoxykarbonylamino-$ a skupina $-alkylaminokarbonylamino-$, kde všetky tieto skupiny sú prípadne substituované; s výhradou, že X^3 nie je substituovaná skupinou $-COCF_3$, $-SO_3H$ alebo $-PO_3R^2$;

Y^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, aryloxyalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^3$, skupina $-S(O)_2R^3$, skupina $-C(O)-R^{11}$, skupina $-CONHR^3$, skupina $-NR^2$ a skupina $-OR^3$, kde všetky skupiny okrem atómu vodíka sú prípadne substituované;

R^1 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina alebo R^4 a R^4 spolu tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia arylalkylová skupina a nižšia

alicyklická skupina;

R^7 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alicyklická skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia arylová skupina a skupina $-C(O)R^{10}$;

R^8 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia alicyklická skupina, skupina $-C(O)R^{10}$, alebo spolu tvoria bidentátnu alkylovú skupinu;

R^{10} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, skupina $-NH_2$, nižšia arylová skupina a nižšia perhalogénalkylová skupina;

R^{11} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2_2$ a skupina $-OR^2$; a

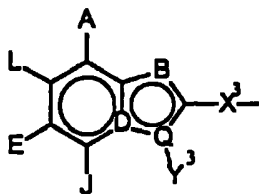
ich farmaceuticky prijateľné preliečivá a soli.

19. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 18, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je tiazolidindión.

20. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 18, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je agonista PPAR γ .

21. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 18, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je ligand RXR.

22. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 9, v y z n a č u j ú - c a s a t ý m, že M je



kde

B je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -NH- , skupina -N= a skupina -CH= ;

D je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -C= a -N- ;

Q je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí -C= a -N- s výhradou,

že keď B je skupina -NH- , potom Q je skupina -C= a D je skupina

-C= , keď B je skupina -CH= , potom Q je -N- a D je -C= , keď B je

-N= , potom D je -N- a Q je -C= ;

A, E a L sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí skupina -NR^8 , nitroskupina, atóm vodíka, skupina -OR^7 , skupina -SR^7 , skupina -C(O)NR^4 , atóm halogénu, skupina -COR^{11} , skupina $\text{-SO}_2\text{R}^3$, guanidinoskupina, amidinoskupina, skupina $\text{-NHSO}_2\text{R}^5$, skupina $\text{-SO}_2\text{NR}^4$, kyanoskupina, sulfoxidová skupina, perhalogénacylová skupina, perhalogénalkylová skupina, perhalogénalkoxyskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka a nižšia alicyklická skupina, alebo spolu A a L tvoria cyklickú skupinu alebo spolu L a E tvoria cyklickú skupinu alebo spolu E a J tvoria cyklickú skupinu vrátane aryllovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny a heterocyklickej skupiny;

J je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -NR^8 , nitroskupina,

atóm vodíka, skupina -OR^7 , skupina -SR^7 , skupina -C(O)NR^4 , atóm halogénu, skupina -C(O)R^{11} , kyanoskupina, sulfonylová skupina, sulfoxidová skupina, perhalogénalkylová skupina, hydroxyalkylová

skupina, perhalogénalkoxyskupina, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, aminoalkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina a arylalkylová skupina, alebo spolu s Y tvoria cyklickú skupinu, vrátane arylovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny a heterocyklickej alkylovej skupiny;

X^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -alkyl(hydroxy)-, skupina -alkyl-, skupina -alkinyl-, skupina -aryl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -1,1-dihalogénalkyl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyloxy-, skupina -alkyltioalkyl-, skupina -alkyltio-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alicyklic-, skupina -arylalkyl-, skupina -alkylaryl-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -karbonyloxyalkyl-, skupina -alkoxykarbonylamino- a skupina -alkylaminokarbonylamino-, kde všetky tieto skupiny sú prípadne substituované; s výhradou, že X^3 nie je substituovaná skupinou $-COOR^2$, $-SO_3H$ alebo $-PO_3R^2$;

Y^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, aryloxyalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^3$, skupina $-S(O)_2R^3$, skupina $-C(O)-R^{11}$, skupina $-CONHR^3$, skupina $-NR^2$ a skupina $-OR^3$, kde všetky skupiny okrem atómu vodíka sú prípadne substituované;

R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina alebo R^4 a R^4 spolu tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia arylalkylová skupina a nižšia alicyklická skupina;

R^7 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alicyklická skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia arylová skupina a skupina $-C(O)R^{12}$;

R^8 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia alicyklická skupina, skupina $-C(O)R^{10}$, alebo spolu tvoria bidentátnu alkylovú skupinu;

R^{10} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, aminoskupina, nižšia arylová skupina a nižšia perhalogénalkylová skupina;

R^{11} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2$ a skupina $-OR^3$; a

ich farmaceuticky prijateľné preliečivá a soli.

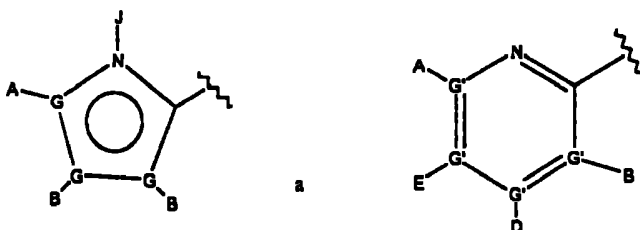
23. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 22, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je tiazolidíndiión.

24. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 22, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je agonista PPAR γ .

25. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 22, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je ligand RXR.

26. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 9, v y z n a č u j ú - c a s a t ý m, že M je R^5-X- :

kde R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:



kde:

každá skupina G je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm uhlíka, atóm dusíka, atóm kyslíka, atóm síry a atóm selénu a kde len jedna zo skupín G môže byť atóm kyslíka, atóm síry alebo atóm selénu a najviac jedna skupina G je atóm dusíka;

každá skupina G' je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm uhlíka a atóm dusíka a kde maximálne dve skupiny G' sú atóm dusíka;

A je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^1_2$, skupina $-CO_2R^3$, atóm halogénu, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-SO_2R^3$, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, perhalogénalkylová skupina, halogénalkylová skupina, arylová skupina, skupina $-CH_2OH$, skupina $-CH_2NR^1_2$, skupina $-CH_2CN$, skupina $-CN$, skupina $-C(S)NH_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, skupina $-N_3$, skupina $-NHC(S)NR^1_2$, skupina $-NHAc$ a nula;

každá skupina B a D je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-CN$, skupina $-NR^9_2$, skupina $-CR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogénalkylová skupina, atóm halogénu, nitroskupina a nula, pričom všetky skupiny, okrem atómu vodíka, kyanoskupiny, perhalogénalkylovej skupiny, nitroskupiny a atómu halogénu, sú prípadne substituované.

E je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-CONR^1_2$, skupina $-CN$, $-NR^9_2$, skupina $-NO_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogénalkylová skupina, atóm halogénu a nula, kde všetky skupiny okrem atómu vodíka, kyanoskupiny, perhalogénalkylovej skupiny a atómu halogénu sú prípadne substituované;

J je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a nula;

X je prípadne substituovaná mostiková skupina, ktorá spája R^5 s atómom fosforu prostredníctvom 2 až 4 atómov, vrátane 0 až 1 heteroatómu vybraného zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry, okrem toho, keď X je močovina alebo karbamát, ide o 2 heteroatómy, mostík sa meria ako najkratšia vzdialenosť medzi R^5 a atómom fosforu, a kde atóm viazaný na atóm fosforu je atóm uhlíka a kde X je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -alkyl(hydroxy)-, skupina -alkinyl-, skupina -heteroarylaryl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -1,1-dihalogénalkyl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyloxy-, skupina -alkyltioalkyl-, skupina -alkyltio-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -karbonyloxyalkyl-, skupina -alkoxykarbonylamino- a skupina -alkylaminokarbonylamino, kde všetky tieto skupiny sú prípadne substituované; s výhradou, že X nie je substituovaná skupinou $-COOR^2$, skupinou $-SO_3H$, alebo skupinou $-PO_3R^2$;

R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina alebo spolu R^4 a R^4 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

každá skupina R^5 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina alebo spolu R^5 a R^5 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^{11} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2$ a skupina $-OR^2$;

a s výhradou, že:

1) keď G' je atóm dusíka, potom príslušné A, B, D alebo E sú

nula;

2) najmenej jedna skupina A a B alebo A, B, D a E nie je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka alebo nula;

3) keď R^5 je šesťčlenný kruh, potom X nie je žiadny dvojatómový mostík, prípadne substituovaná skupina -alkyloxy- alebo prípadne substituovaná skupina -alkyltio-;

4) keď G je atóm dusíka, potom príslušné A alebo B nie je atóm halogénu alebo skupina priamo viazaná na G prostredníctvom heteroatómu;

5) keď X nie je skupina -heteroaryl-, potom R^5 nie je substituovaná dvoma alebo viacerými aryllovými skupinami;

a ich farmaceuticky prijateľné preliečivá a soli.

27. Zlúčeniny podľa nároku 26, kde keď R^5 je 2-tiazolylová skupina, 2-oxazolylová skupina alebo 2-selenazolylová skupina a X je skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyltioalkyl-, skupina -alkyloxy-, alebo skupina -alkyltio-, potom A nie je skupina $-CONH_2$ a B nie je atóm vodíka.

28. Zlúčenina podľa nároku 26, kde keď R^5 je 2-tiazolylová skupina, 2-oxazolylová skupina alebo 2-selenazolylová skupina, potom X nie je skupina -alkyloxyalkyl-, skupina -alkyltioalkyl-, skupina -alkyloxy- alebo skupina -alkyltio-.

29. Zlúčeniny podľa nároku 27, kde zlúčenina všeobecného vzorca I alebo všeobecného vzorca IA má $IC_{50} \leq 50 \mu M$ na produkciu glukózy u izolovaných hepatocytov krýs.

30. Zlúčeniny podľa nároku 29, kde R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí pyrolylová skupina, imidazolylová skupina, oxazolylová skupina, tiazolylová skupina, izotiazolylová skupina,

1,2,4-tiadiazolylová skupina, pyrazolylová skupina, izoxazolylová skupina, 1,2,3-oxadiazolylová skupina, 1,2,4-oxadiazolylová skupina, 1,2,5-oxadiazolylová skupina, 1,3,4-oxadiazolylová skupina, 1,2,4-tiadiazolylová skupina, 1,3,4-tiadiazolylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina, pyridazinylová skupina, 1,3,5-triazinylová skupina, 1,2,4-triazinylová skupina a 1,3-selenazolylová skupina, kde každá táto skupina obsahuje najmenej jeden substituent.

31. Zlúčeniny podľa nároku 30, kde R^5 nie je 2-tiazolylová skupina alebo 2-oxazolylová skupina.

32. Zlúčeniny podľa nároku 31, kde

A je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, perhalogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina, skupina $-CH_2OH$, skupina $-CH_2NR^4_2$, skupina $-CH_2CN$, skupina $-CN$, skupina $-C(S)NH_2$, skupina $-OR^4$, skupina $-SR^4$, skupina $-N_3$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$, skupina $-NHAc$ a nula;

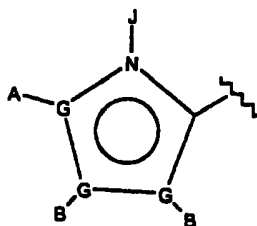
každá skupina B a D je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylaalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{12}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-CN$, skupina $-NR^2_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogénalkylová skupina, atóm halogénu a nula, pričom všetky skupiny, okrem atómu vodíka, kyanoskupiny, perhalogénalkylovej skupiny a atómu halogénu sú prípadne substituované;

E je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina

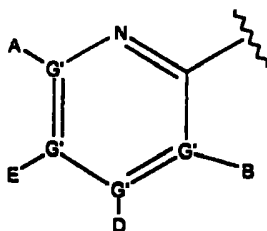
obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, alkynylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina, alicyklická skupina obsahujúca 4 až 6 atómov uhlíka, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-CONR^4$, skupina $-CN$, $-NR^5_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu a nula, kde všetky skupiny okrem atómu vodíka, kyanoskupiny, perhalogénalkylovej skupiny a atómu halogénu sú prípadne substituované;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 2 atómy uhlíka.

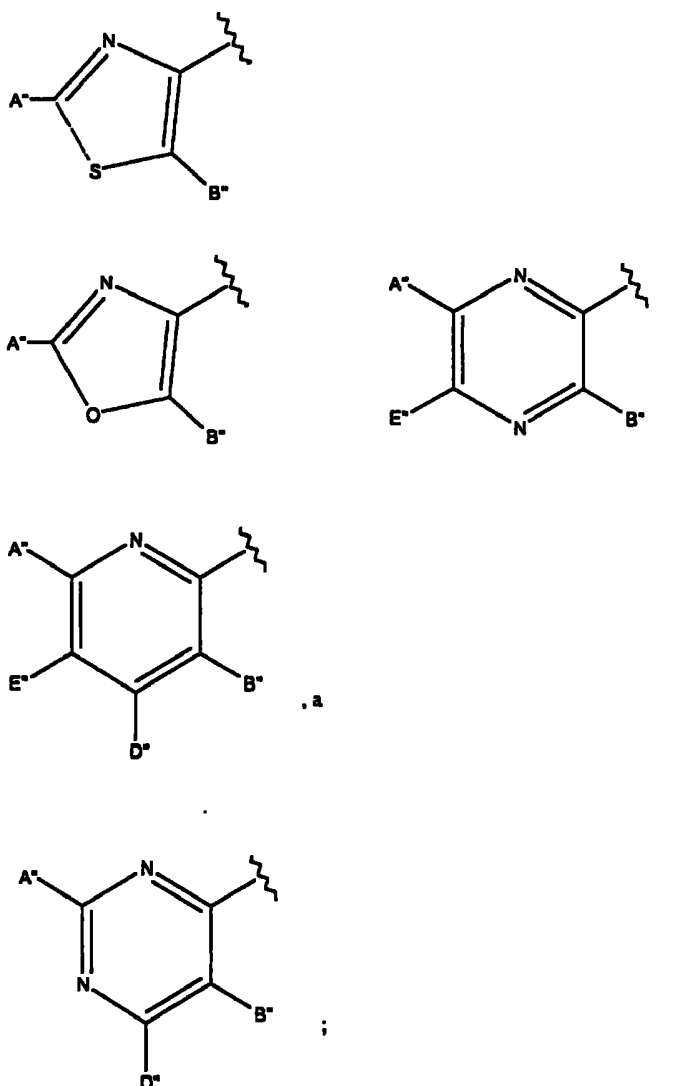
33. Zlúčeniny podľa nároku 31, kde R^5 je:



34. Zlúčeniny podľa nároku 31, kde R^5 je:



35. Zlúčeniny podľa nároku 31, kde R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:



kde

A'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-NR^f$, skupina $-CONR^1$, skupina $-CO_2R^3$, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, perhalogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina, skupina $-CH_2OH$, skupina $-CH_2NR^4$, skupina $-CH_2CN$, skupina $-CN$, skupina $-C(S)NH_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, skupina $-N_3$, skupina $-NHC(S)NR^4$ a skupina $-NHAc$;

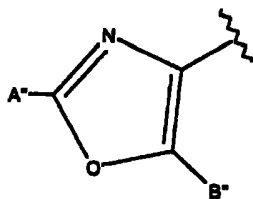
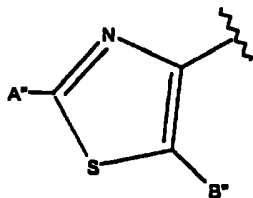
B'' a D'' sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm

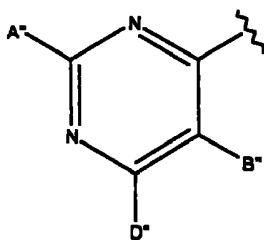
vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-CN$, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogénalkylová skupina a atóm halogénu, kde všetky tieto skupiny okrem atómu vodíka, kyanoskupiny, perhalogénalkylovej skupiny a atómu halogénu sú prípadne substituované;

E'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, alicyklická skupina obsahujúca 4 až 6 atómov uhlíka, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CN$, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka a atóm halogénu, kde všetky tieto skupiny okrem atómu vodíka, kyanoskupiny, perhalogénalkylovej skupiny a atómu halogénu sú prípadne substituované; a

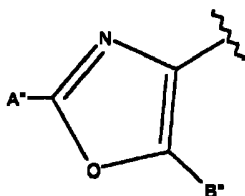
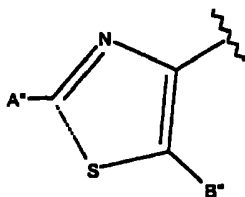
každá skupina R^4 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 2 atómy uhlíka.

36. Zlúčeniny podľa nároku 35, kde R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:

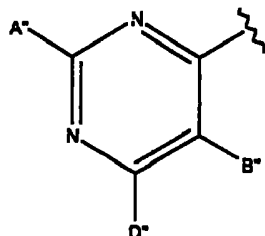
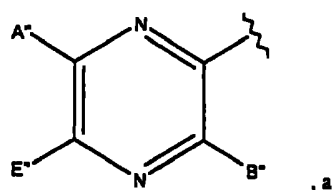
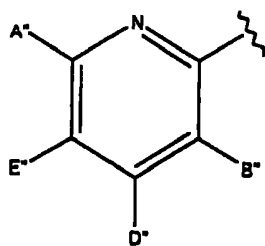




37. Zlúčeniny podľa nároku 35, kde R⁵ je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:



38. Zlúčeniny podľa nároku 35, kde R⁵ je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:

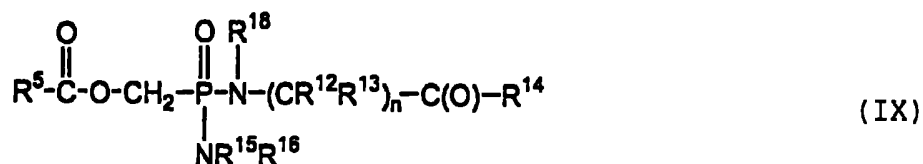
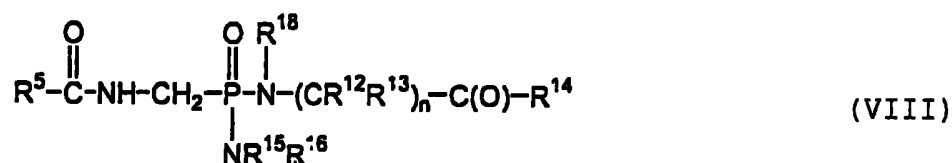
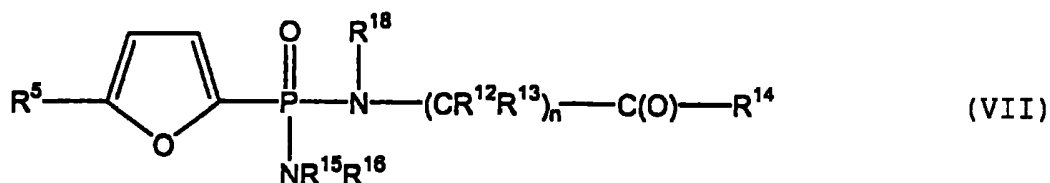


39. Zlúčeniny podľa nároku 32, kde X je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -heteroaryl-, skupina -alkylkarbonylamino-,

skupina -alkylaminokarbonyl- a skupina -alkoxykarbonyl.

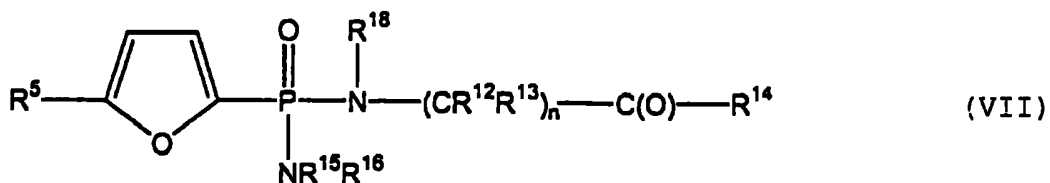
40. Zlúčeniny podľa nároku 39, kde X je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -heteroaryl- a skupina -alkoxykarbonyl.

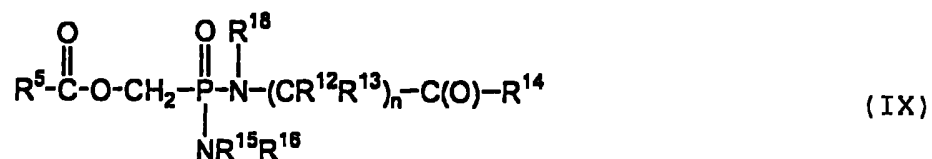
41. Zlúčeniny podľa nároku 32, ktorou je zlúčenina všeobecného vzorca VII, VIII alebo IX:



42. Zlúčeniny podľa nároku 35, kde X je vybraná zo skupiny, ktorú tvoria skupina -heteroaryl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina alkylaminokarbonyl- a skupina -alkoxykarbonyl-.

43. Zlúčeniny podľa nároku 41, ktorou je zlúčenina všeobecného vzorca VII alebo IX:





44. Zlúčeniny podľa nároku 42, kde A'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -NH₂, skupina -CONH₂, atóm halogénu, metylová skupina, trifluórmetylová skupina, skupina -CH₂-halogén, kyano-skupina, metoxyskupina, skupina -SCH₃ a atóm vodíka.

45. Zlúčeniny podľa nároku 44, kde A'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -NH₂, atóm chlóru, atóm brómu a metylová skupina.

46. Zlúčeniny podľa nároku 42, kde každá skupina B'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina -C(O, R¹²), skupina -C(O)SR³, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, skupina -SR³, skupina -NR⁹, a skupina -OR³.

47. Zlúčeniny podľa nároku 46, kde B'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina -C(O)OR³, skupina -C(O)SR³, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alicyklická skupina, atóm halogénu, heteroarylová skupina a skupina -SR³.

48. Zlúčeniny podľa nároku 42, kde D'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina -C(O)R¹², skupina -C(O)SR³, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, atóm halogénu, skupina -NR⁹, a skupina -SR³.

49. Zlúčeniny podľa nároku 48, kde D'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina -C(O)OR³, nižšia alkylová skupina, alicyklická skupina a atóm halogénu.

50. Zlúčeniny podľa nároku 42, kde E'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, nižšia alicyklická skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-SR^3$ a skupina $-CONR^4_2$.

51. Zlúčeniny podľa nároku 50, kde E'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm brómu a atóm chlóru.

52. Zlúčeniny podľa nároku 31, kde R^{18} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina a etylová skupina.

53. Zlúčeniny podľa nároku 52, kde R^{18} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a metylová skupina.

54. Zlúčeniny podľa nároku 53, kde R^{18} je atóm vodíka.

55. Zlúčeniny podľa nároku 31, kde každá skupina R^{12} a R^{13} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, *n*-propylová skupina, *izo*-propylová skupina, *n*-butylová skupina, *izo*-butylová skupina, skupina $-CH_2CH_2-SCH_3$, fenylová skupina a benzylová skupina alebo sú spolu R^{12} a R^{13} viazané prostredníctvom 2 až 5 atómov uhlíka, pričom vzniká cykloalkylová skupina.

56. Zlúčeniny podľa nároku 55, kde každá skupina R^{12} a R^{13} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, *izo*-propylová skupina, *izo*-butylová skupina a benzylová skupina, alebo sú spolu R^{12} a R^{13} viazané prostredníctvom 2 až 5 atómov uhlíka, pričom vzniká cykloalkylová skupina.

57. Zlúčeniny podľa nároku 56, kde každá skupina R^{12} a R^{13} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, *izo*-propylová skupina a benzylová skupina, alebo sú

spolu R^{12} a R^{13} viazané prostredníctvom štyroch atómov uhlíka, pričom vzniká cyklopentylová skupina.

58. Zlúčeniny podľa nároku 57, kde R^{12} a R^{13} sú obidve atóm vodíka, obidve metylová skupina alebo R^{12} je atóm vodíka a R^{13} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, izo-propylová skupina a benzylová skupina.

59. Zlúčeniny podľa nároku 58, kde keď n je 1 a R^{12} je atóm vodíka, potom atóm uhlíka viazaný na R^{12} a R^{13} má stereochemiu S.

60. Zlúčeniny podľa nároku 31, kde n je celé číslo 1 až 2.

61. Zlúčeniny podľa nároku 60, kde n je 1.

62. Zlúčeniny podľa nároku 31, kde každá skupina R^{14} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-OR^{17}$ a skupina $-SR^{17}$; a R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, terc-butylová skupina a benzylová skupina.

63. Zlúčeniny podľa nároku 62, kde každá skupina R^{14} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-OR^{17}$; a R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a benzylová skupina.

64. Zlúčeniny podľa nároku 63, kde R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí etylová skupina a benzylová skupina.

65. Zlúčeniny podľa nároku 31, kde R^{15} nie je atóm vodíka.

66. Zlúčeniny podľa nároku 65, kde R^{15} a R^{16} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina a nižšia

arylalkylová skupina, alebo sú spolu R^{15} a R^{16} viazané prostredníctvom 2 až 6 atómov, prípadne zahŕňajúcich 1 heteroatóm, vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm dusíka a atóm síry.

67. Zlúčeniny podľa nároku 66, kde R^{15} a R^{16} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alebo sú spolu R^{15} a R^{16} viazané prostredníctvom 2 až 6 atómov, prípadne zahŕňajúcich 1 heteroatóm vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm dusíka a atóm síry.

68. Zlúčeniny podľa nároku 67, kde skupina $-NR^{15}R^{16}$ je cyklický amín.

69. Zlúčeniny podľa nároku 68, kde skupina $-NR^{15}R^{16}$ je vybraná z morfolinylovej skupiny a pyrrolidinylovej skupiny.

70. Zlúčeniny podľa nároku 31, kde R^{15} je skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$.

71. Zlúčeniny podľa nároku 61, kde

R^{18} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina a etylová skupina;

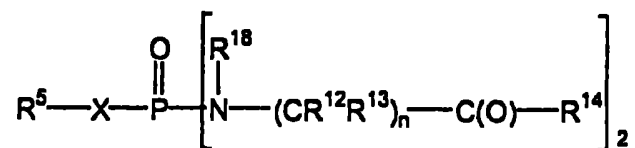
R^{12} a R^{13} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, izo-propylová skupina, izo-butylová skupina a benzylová skupina alebo sú spolu viazané prostredníctvom 2 až 5 atómov uhlíka, pričom tvoria cykloalkylovú skupinu.

R^{14} je skupina $-OR^{17}$;

R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, terc-butylová skupina a benzylová skupina; a

R^{15} a R^{16} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina a nižšia arylalkylová skupina, alebo sú spolu R^{15} a R^{16} viazané prostredníctvom 2 až 6 atómov, prípadne zahŕňajúcich 1 heteroatóm vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka a atóm dusíka.

72. Zlúčeniny podľa nároku 70, ktoré majú vzorec:



73. Zlúčeniny podľa nároku 72, kde n je 1.

74. Zlúčeniny podľa nároku 73, kde keď $R^{12}R^{13}$ nie sú rovnaké, potom $H_2N-CR^{12}R^{13}-C(O)-R^{14}$ je ester alebo tioester prírodnej aminokyseliny; a R^{14} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-OR^{17}$ a $-SR^{17}$.

75. Zlúčenina podľa nároku 35, kde

A'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí aminoskupina, skupina $-CONH_2$, atóm halogénu, metylová skupina, trifluórmetylová skupina, skupina $-CH_2$ -halogén, kyanoskupina, metoxyskupina, skupina $-SCH_3$ a atóm vodíka;

B'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, skupina $-SR^3$, skupina OR^3 a skupina $-NR^3_2$;

D'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-NR^9_2$, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, atóm halogénu a skupina $-SR^3$;

E'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, nižšia alicyklická skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, skupina $-C(O)OR^3$ a skupina $-SR^3$;

X je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -heteroaryl-, skupina -alkoxykarbonyl- a skupina alkylaminokarbonyl-, kde všetky tieto skupiny sú prípadne substituované;

R^{18} a R^{15} sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a metylová skupina;

R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^{12} a R^{13} je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina, izo-propylová skupina, izo-butylová skupina a benzylová skupina alebo sú spolu R^{12} a R^{13} viazané prostredníctvom 2 až 5 atómov uhlíka, pričom vzniká cykloalkylová skupina;

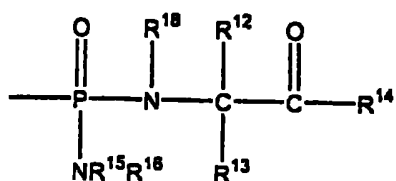
n je 1;

R^{14} je skupina $-OR^{17}$;

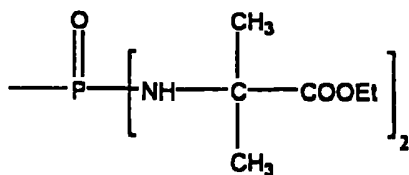
R^{16} je skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ a

R^{17} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, fenylová skupina a benzylová skupina.

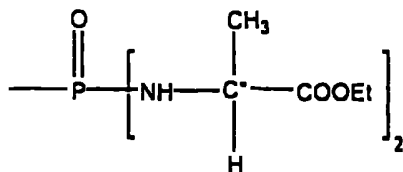
76. Zlúčeniny podľa nároku 75, kde



je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí

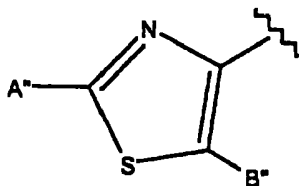


a



kde C* má stereochemiu S.

77. Zlúčeniny podľa nároku 75, kde R⁵ je



X je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylénoxykarbonylová skupina a furán-2,5-diylová skupina a ich farmaceuticky prijateľné soli.

78. Zlúčeniny podľa nároku 77, kde A'' je aminoskupina, X je furán-2,5-diylová skupina a B'' je skupina $\text{---S(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3$.

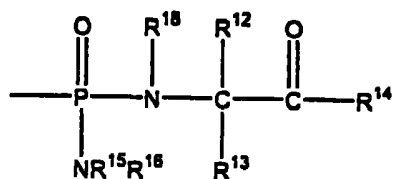
79. Zlúčeniny podľa nároku 77, kde A'' je aminoskupina, X je furán-2,5-diylová skupina a B'' je skupina $\text{---CH}_2\text{---CH(CH}_3\text{)}_2$.

80. Zlúčeniny podľa nároku 77, kde A'' je aminoskupina, X je furán-2,5-diylová skupina a B'' je skupina ---COOEt .

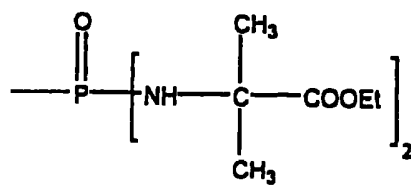
81. Zlúčeniny podľa nároku 77, kde A'' je aminoskupina, X je furán-2,5-diylová skupina a B'' je skupina -SMe.

82. Zlúčeniny podľa nároku 77, kde A'' je aminoskupina, X je metylénoxykarbonylová skupina a B'' je skupina -CH(CH₃)₂.

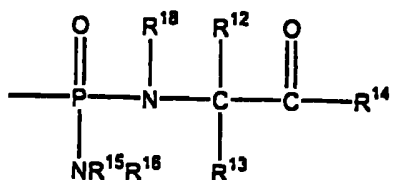
83. Zlúčeniny podľa nároku 78, kde



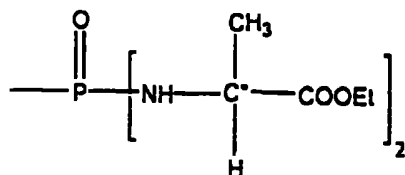
je



84. Zlúčeniny podľa nároku 78, kde

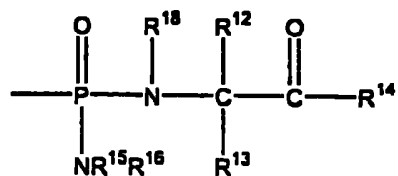


je

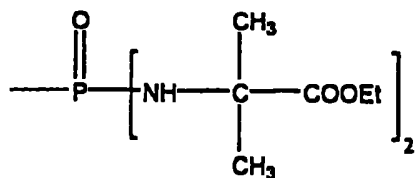


kde C* má stereochemiu S.

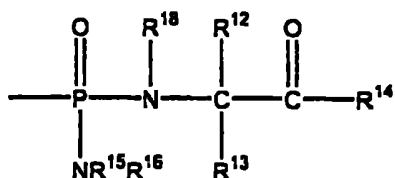
85. Zlúčeniny podľa nároku 78, kde



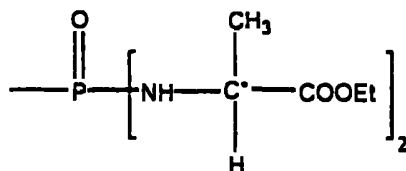
je



86. Zlúčeniny podľa nároku 78, kde

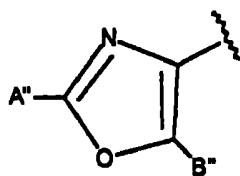


je



kde C* má stereochémiu S.

87. Zlúčeniny podľa nároku 75, kde R⁵ je

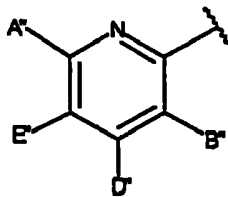


X je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí furán-2,5-diolová skupina a metylénoxykarbonylová skupina, A'' je aminoskupina a ich farmaceuticky prijateľné soli.

88. Zlúčeniny podľa nároku 87, kde X je furán-2,5-diolová skupi-

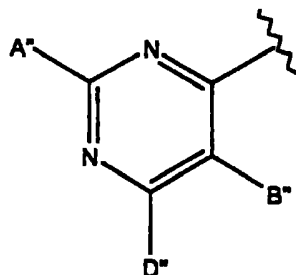
na a B'' je skupina $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

89. Zlúčeniny podľa nároku 75, kde R⁵ je



A'' je aminoskupina, E'' a D'' sú atóm vodíka, B'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí cyklopropylová skupina a *n*-propylová skupina, X je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí metylénoxykarbonylová skupina a furán-2,5-diylová skupina a ich farmaceuticky prijateľné soli.

90. Zlúčeniny podľa nároku 75, kde R⁵ je



A'' je aminoskupina, D'' je atóm vodíka, B'' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí *n*-propylová skupina a cyklopropylová skupina, X je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí furán-2,5-diylová skupina a metylénoxykarbonylová skupina a ich farmaceuticky prijateľné soli.

91. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 26, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je tiazolidíndión.

92. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 26, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je agonista PPAR γ .

93. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 26, v y z n a č u -
j ú c a s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je ligand
RXR.

94. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, v y z n a č u j ú -
c a s a t ý m, že sa kombinácia podáva orálne.

95. Spôsob liečenia cicavca trpiaceho diabetom, v y z n a č u -
j ú c i s a t ý m, že zahŕňa podávanie farmaceuticky účinného
množstva činidla, ktoré senzibilizuje na inzulín a farmaceuticky
účinného množstva inhibítora FBPázy alebo jeho preliečiva alebo
soli tomuto cicavcovi.

96. Spôsob podľa nároku 95, v y z n a č u j ú c i s a t ý m,
že senzibilizátorom na inzulín je tiazolidíndión.

97. Spôsob podľa nároku 96, v y z n a č u j ú c i s a t ý m,
že tiazolidíndión je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí BRL 49653,
troglitazón, pioglitazón, ciglitazón, WAY-120,744, englitazón,
AD 5075, G1-262570, SB219994, SB219993 a darglitazón.

98. Spôsob podľa nároku 95, v y z n a č u j ú c i s a t ý m,
že senzibilizátorom na inzulín je agonista PPAR γ .

99. Spôsob podľa nároku 98, v y z n a č u j ú c i s a t ý m,
že agonista PPAR γ je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí BRL 49653,
troglitazón, pioglitazón, ciglitazón, WAY-120,744, englitazón,
AD 5075, darglitazón, G1-262570, SB 217092, SB 236636,
SB 217092, SB 219994 a SB 219993.

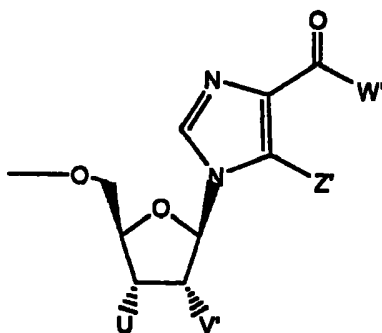
100. Spôsob podľa nároku 95, v y z n a č u j ú c i s a t ý m,
že senzibilizátorom na inzulín je ligand RXR.

101. Spôsob podľa nároku 100, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ligand RXR je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí 9-*cis*-retínová kyseliny, LG 100268 a LG 1069.

102. Spôsob podľa nároku 95, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že senzibilizátor na inzulín je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín, inhibítor renínu a antagonist angiotenzínu.

103. Spôsob podľa nároku 95, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že inhibítor FBPázy je zlúčenina podľa nároku 9.

104. Spôsob podľa nároku 103, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že M je:



kde

Z' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina alebo atóm halogénu,

U a V' sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, hydroxylová skupina, acyloxyskupina alebo spolu tvoria nižšiu cyklickú skupinu obsahujúcu najmenej jeden atóm kyslíka;

W' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí aminoskupina a nižšia alkylaminoskupina;

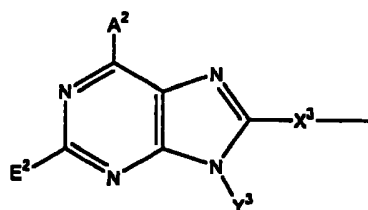
a ich farmaceuticky prijateľné soli.

105. Spôsob podľa nároku 104, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je tiazolidíndión.

106. Spôsob podľa nároku 104, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je agonista PPAR γ .

107. Spôsob podľa nároku 104, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je ligand RXR.

108. Spôsob podľa nároku 103, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že M je:



kde

A^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-NR^8$, skupina $NHSO_2R^3$, skupina $-OR^5$, skupina $-SR^5$, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, skupina $-CON(R^4)_2$, guanidínová skupina, amidínová skupina, atóm vodíka a perhalogénalkylová skupina;

E^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkyltio skupina, nižšia perhalogénalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkenylová skupina, nižšia alkinylová skupina, nižšia alkoxy skupina, skupina $-CN$ a skupina $-NR^7$;

X^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-alkyl(hydroxy)-$, skupina $-alkyl-$, skupina $-alkynyl-$, skupina $-aryl-$, skupina $-karbonylalkyl-$, skupina $-1,1-dihalogénalkyl-$, skupina $-alkoxyalkyl-$, skupina $-alkyloxy-$, skupina $-alkyltioalkyl-$, skupina $-alkyltio-$, skupina $-alkylaminokarbonyl-$, skupina $-alkylkarbonylamino-$, skupina $-alicyklic-$, skupina $-arylalkyl-$, skupina

-alkylaryl-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -karbonyloxyalkyl-, skupina -alkoxykarbonylamino- a skupina -alkylaminokarbonylamino-, kde všetky tieto skupiny sú prípadne substituované; s výhradou, že X^3 nie je substituovaná skupinou $-\text{COOR}^2$, skupinou $-\text{SO}_3\text{H}$ alebo skupinou $-\text{PO}_3\text{R}^2$;

Y^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, aryloxyalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$, skupina $-\text{CONHR}^3$, skupina $-\text{NR}^2$ a skupina $-\text{OR}^3$, kde všetky tieto skupiny okrem atómu vodíka sú prípadne substituované;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina, alebo spolu R^4 a R^4 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia arylalkylová skupina a nižšia alicyklická skupina;

R^7 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alicyklická skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia arylová skupina a skupina $-(\text{CC})\text{R}^{10}$;

R^8 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia alicyklická skupina, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ alebo spolu tvoria bidentátnu alkylovú skupinu;

R^{10} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, aminoskupina, nižšia arylová skupina a nižšia perhalogénalkylová skupina; a

R^{11} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-\text{NR}^2$ a skupina $-\text{OR}^2$; a

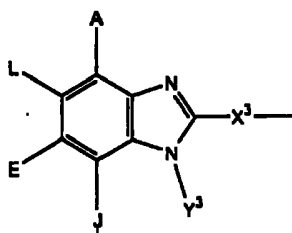
ich farmaceuticky prijateľné preliečivá a soli.

109. Spôsob podľa nároku 108, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je tiazolidíndión.

110. Spôsob podľa nároku 108, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je agonista PPAR γ .

111. Spôsob podľa nároku 108, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je ligand RXR.

112. Spôsob podľa nároku 103, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že M je:



kde

A, E a L sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-NR^8_2$, skupina $-NO_2$, atóm vodíka, skupina $-OR^7$, skupina $-SR^7$, skupina $-C(O)NR^4_2$, atóm halogénu, skupina $-COR^{i1}$, skupina $-SO_2R^3$, guanidínová skupina, amidínová skupina, skupina $-NH-SO_2R^5$, skupina $-SO_2NR^4_2$, skupina $-CN$, sulfoxidová skupina, perhalogénacylová skupina, perhalogénalkylová skupina, perhalogénalkoxyskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka a nižšia alicyklická skupina, alebo spolu A a L tvoria cyklickú skupinu alebo spolu L a E tvoria cyklickú skupinu alebo spolu E a J tvoria cyklickú skupinu vrátane arylovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny a heterocyklickej skupiny;

J je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-NR^8_2$, skupina $-NO_2$, atóm vodíka, skupina $-OR^7$, skupina $-SR^7$, skupina $-C(O)-NR^4_2$, atóm halogénu, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-CN$, sulfonylová skupina, sulfoxidová skupina, perhalogénalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, perhalogénalkoxyskupina, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, aminoalkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina a arylalkylová skupina, alebo spolu s Y tvoria cyklickú skupinu, vrátane arylovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny a heterocyklickej alkylovej skupiny;

X^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-alkyl(hydroxy)-$, skupina $-alkyl-$, skupina $-alkinyl-$, skupina $-aryl-$, skupina $-karbonylalkyl-$, skupina $-1,1-dihalogénalkyl-$, skupina $-alkoxyalkyl-$, skupina $-alkyloxy-$, skupina $-alkyltioalkyl-$, skupina $-alkyltio-$, skupina $-alkylaminokarbonyl-$, skupina $-alkylkarbonylamino-$, skupina $-alicyklic-$, skupina $-arylalkyl-$, skupina $-alkylaryl-$, skupina $-alkoxykarbonyl-$, skupina $-karbonyloxyalkyl-$, skupina $-alkoxykarbonylamino-$ a skupina $-alkylaminokarbonylamino-$, kde všetky tieto skupiny sú prípadne substituované; s výhradou, že X^3 nie je substituovaná skupinou $-COOR^2$, $-SO_3H$ alebo $-PO_3R^2_2$;

Y^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, aryloxyalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^3$, skupina $-S(O)_2R^3$, skupina $-C(O)-R^{11}$, skupina $-CONHR^3$, skupina $-NR^2_2$ a skupina $-OR^3$, kde všetky tieto skupiny okrem atómu vodíka sú prípadne substituované;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina alebo R^4 a R^4 spolu tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina,

nižšia arylová skupina, nižšia arylalkylová skupina a nižšia alicyklická skupina;

R^7 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alicyklická skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia arylová skupina a skupina $-C(O)R^{10}$;

R^8 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia alicyklická skupina, skupina $-C(O)R^{10}$, alebo spolu tvoria bidentátnu alkylovú skupinu;

R^{10} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, skupina $-NH_2$, nižšia arylová skupina a nižšia perhalogénalkylová skupina;

R^{11} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2_2$ a skupina $-OR^2$; a

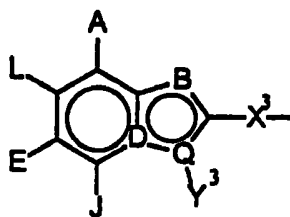
ich farmaceuticky prijateľné preliečivá a soli.

113. Spôsob podľa nároku 112, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je tiazolidíndiód.

114. Spôsob podľa nároku 112, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je agonista PPAR γ .

115. Spôsob podľa nároku 112, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je ligand RXR.

116. Spôsob podľa nároku 103, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že M je:



kde

B je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -NH- , skupina -N= a skupina -CH= ;

D je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina =C- a -N- ;

Q je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí =C- a -N- s výhradou,

že keď B je skupina -NH- , potom Q je skupina -C= a D je skupina

-C= , keď B je skupina -CH= , potom Q je -N- a D je -C= , keď B je -N= , potom D je -N- a Q je -C= ;

A, E a L sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí skupina -NR^8_2 , nitroskupina, atóm vodíka, skupina -OR^7 , skupina -SR^- , skupina -C(O)NR^4_2 , atóm halogénu, skupina -COR^{11} , skupina $\text{-SO}_2\text{R}^3$, guanidinokupina, amidinokupina, skupina $\text{-NHSO}_2\text{R}^5$, skupina $\text{-SO}_2\text{NR}^4_2$, kyanoskupina, sulfoxidová skupina, perhalogénacylová skupina, perhalogénalkylová skupina, perhalogénalkoxyskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka a nižšia alicyklická skupina, alebo spolu A a L tvoria cyklickú skupinu alebo spolu L a E tvoria cyklickú skupinu alebo spolu E a J tvoria cyklickú skupinu vrátane arylovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny a heterocyklickej skupiny;

J je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -NR^3_2 , nitroskupina, atóm vodíka, skupina -OR^7 , skupina -SR^- , skupina -C(O)NR^4_2 , atóm halogénu, skupina -C(O)R^{11} , kyanoskupina, sulfonylová skupina, sulfoxidová skupina, perhalogénalkylová skupina, hydroxyalkylová

skupina, perhalogénalkoxyskupina, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, aminoalkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina a arylalkylová skupina, alebo spolu s Y tvoria cyklickú skupinu, vrátane arylovej skupiny, cyklickej alkylovej skupiny a heterocyklickej alkylovej skupiny;

X^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -alkyl(hydroxy)-, skupina -alkyl-, skupina -alkinyl-, skupina -aryl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -1,1-dihalogénalkyl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyloxy-, skupina -alkyltioalkyl-, skupina -alkyltio-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alicyklic-, skupina -arylalkyl-, skupina -alkylaryl-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -karbonyloxyalkyl-, skupina -alkoxykarbonylamino- a skupina -alkylaminokarbonylamino-, kde všetky tieto skupiny sú prípadne substituované; s výhradou, že X^3 nie je substituovaná skupinou $-COOR^2$, $-SO_3H$ alebo $-PO_3R^2$;

Y^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, aryloxyalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^3$, skupina $-S(O)_2R^3$, skupina $-C(O)-R^{11}$, skupina $-CONHR^3$, skupina $-NR^2_2$ a skupina $-OR^3$, kde všetky skupiny okrem atómu vodíka sú prípadne substituované;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina alebo R^4 a R^4 spolu tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia arylalkylová skupina a nižšia alicyklická skupina;

R^- je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alicyklická skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia arylová skupina a skupina $-C(O)R^{10}$;

R^8 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia arylalkylová skupina, nižšia arylová skupina, nižšia alicyklická skupina, skupina $-C(O)R^{10}$, alebo spolu tvoria bidentátnu alkylovú skupinu;

R^{10} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, aminoskupina, nižšia arylová skupina a nižšia perhalogénalkylová skupina;

R^{11} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2$ a skupina $-OR^2$; a

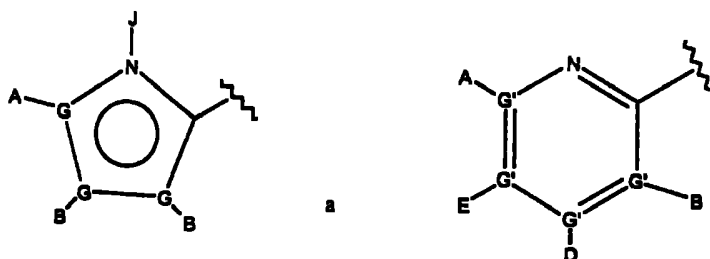
ich farmaceuticky prijateľné preliečivá a soli.

117. Spôsob podľa nároku 116, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je tiazolidíndión.

118. Spôsob podľa nároku 116, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je agonista PPAR γ .

119. Spôsob podľa nároku 116, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je ligand RXR.

120. Spôsob podľa nároku 103, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že M je R^5-X- , kde R^5 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí



kde:

každá skupina G je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm uhlíka, atóm dusíka, atóm kyslíka, atóm síry a atóm selénu a kde len jedna zo skupín G môže byť atóm kyslíka, atóm síry alebo atóm selénu a najviac jedna skupina G je atóm dusíka;

každá skupina G' je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm uhlíka a atóm dusíka a kde maximálne dve skupiny G' sú atóm dusíka;

A je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atóm halogénu, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-SO_2R^3$, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, perhalogénalkylová skupina, halogénalkylová skupina, arylová skupina, skupina $-CH_2OH$, skupina $-CH_2NR^4_2$, skupina $-CH_2CN$, skupina $-CN$, skupina $-C(S)NH_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, skupina $-N_3$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$, skupina $-NHAc$ a nula;

každá skupina B a D je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-CN$, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogénalkylová skupina, atóm halogénu, nitroskupina a nula, pričom všetky skupiny, okrem atómu vodíka, kyanoskupiny, perhalogénalkylovej skupiny, nitroskupiny a atómu halogénu, sú prípadne substituované.

E je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CN$, $-NR^9_2$, skupina $-NO_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogénalkylová skupina, atóm halogénu a nula, kde všetky skupiny okrem atómu vodíka, kyanoskupiny, perhalogénalkylovej skupiny a atómu halogénu sú prípadne substituované;

J je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a nula;

X je prípadne substituovaná mostíková skupina, ktorá spája R^5 s atómom fosforu prostredníctvom 2 až 4 atómov, vrátane 0 až 1 heteroatómu vybraného zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry, okrem toho, keď X je močovina alebo karbamát, ide o 2 heteroatómy, mostík sa meria ako najkratšia vzdia-

lenosť medzi R^5 a atómom fosforu, a kde atóm viazaný na atóm fosforu je atóm uhlíka a kde X je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -alkyl(hydroxy)-, skupina -alkinyl-, skupina -heteroarylaryl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -1,1-dihalogénalkyl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyloxy-, skupina -alkyltioalkyl-, skupina -alkyltio-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -karbonyloxyalkyl-, skupina -alkoxykarbonylamino- a skupina -alkylaminokarbonylamino, kde všetky tieto skupiny sú prípadne substituované; s výhradou, že X nie je substituovaná skupinou $-COOR^2$, skupinou $-SO_3H$, alebo skupinou $-PO_3R^2$;

R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina alebo spolu R^4 a R^4 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

každá skupina R^9 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina alebo spolu R^9 a R^9 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^{11} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2$ a skupina $-OR^2$;

a s výhradou, že:

1) keď G' je atóm dusíka, potom príslušné A, B, D alebo E je nula;

2) najmenej jedna skupina A a B alebo A, B, D a E nie je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka alebo nula;

3) keď R^5 je šesťčlenný kruh, potom X nie je žiadny dvojatómový mostík, prípadne substituovaná skupina -alkyloxy- alebo prípadne

substituovaná skupina -alkyltio-;

4) keď G je atóm dusíka, potom príslušné A alebo B nie je atóm halogénu alebo skupina priamo viazaná na G prostredníctvom heteroatómu;

5) keď X nie je skupina -heteroaryl-, potom R⁵ nie je substituovaná dvoma alebo viacerými aryllovými skupinami;

a ich farmaceuticky prijateľné preliečivá a soli.

121. Spôsob podľa nároku 120, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je tiazolidíndión.

122. Spôsob podľa nároku 120, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je agonista PPAR γ .

123. Spôsob podľa nároku 120, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je ligand RXR.

124. Spôsob podľa nároku 95, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa kombinácia podáva orálne.

125. Spôsob podľa nároku 98, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa kombinácia podáva oddelene v priebehu dňa.

126. Spôsob podľa nároku 98, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa kombinácia podáva súčasne v priebehu dňa.

127. Spôsob liečenia cicavca trpiaceho ochorením charakterizovaným rezistenciou na inzulín a/alebo hyperglykémiou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa podávanie účinného množstva činidla, ktoré senzibilizuje na inzulín a množstva inhibítora FBPázy inhibujúceho FBPázu cicavcovi.

128. Spôsob podľa nároku 95, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ochorenie je charakterizované rezistenciou na inzulín.

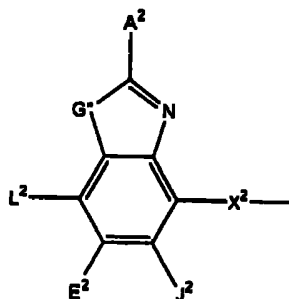
129. Spôsob podľa nároku 95, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ochorenie je charakterizované hyperglykémiou.

130. Spôsob podľa nároku 95, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ochorením je obezita.

131. Spôsob podľa nároku 95, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ochorením je vysoký krvný tlak.

132. Spôsob podľa nároku 95, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ochorením je polycystický syndróm vaječníkov.

133. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že M je



kde

G¹ je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -O- a skupina -S-;

A², L², E² a J² sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí skupina -NR⁴₂, skupina -NO₂, atóm vodíka, skupina -OR², skupina -SR², skupina -C(O)NR⁴, atóm halogénu, skupina -COR¹¹, skupina -SO₂R³, guanidinylová skupina, amidinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkyloxyalkylová skupina, skupina -SCN, skupina -NHSO₂R⁹, skupina -SO₂NR⁴₂, skupina -CN, skupina -S(O)R³, perhalogénacylová skupina, perhalogénalkylová skupina, perhalogénalkoxy skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka,

alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka a nižšia alicyklická skupina, alebo spolu L^2 a E^2 alebo E^2 a J^2 tvoria anelovanú cyklickú skupinu;

X^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-CR^2_2-$, skupina $-CF_2-$, skupina $-OCR^2_2-$, skupina $-SCR^2_2-$, skupina $-O-C(O)-$, skupina $-S-C(O)-$, skupina $-O-C(S)-$; a skupina $-NR^{19}CR^2_2-$; a kde atómom viazaným na atóm fosforu je atóm uhlíka; s výhradou, že X^2 nie je substituovaná skupinou $-COOR^2$, skupinou $-SO_3H$, alebo skupinou $-PO_3R^2_2$;

R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina, alebo spolu R^4 a R^4 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

každá skupina R^9 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina, alebo spolu R^9 a R^9 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^{11} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2_2$ a skupina $-OR^2$;

R^{19} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina, atóm vodíka a skupina $-COR^2$; a ich farmaceuticky prijateľné preliečivá a soli.

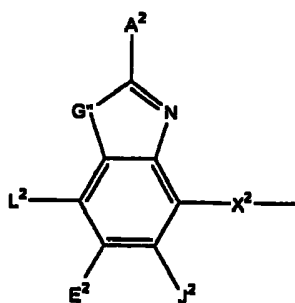
134. Zlúčenina podľa nároku 133, kde G'' je skupina $-S-$.

135. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 134, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je tiazolidíndión.

136. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 134, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je agonista PPAR γ .

137. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 134, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je ligand RXR.

138. Spôsob podľa nároku 103, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že M je:



kde

G^1 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -O- a skupina -S-;

A^2 , L^2 , E^2 a J^2 sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-NR^4_2$, skupina $-NO_2$, atóm vodíka, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-C(O)NR^4_2$, atóm halogénu, skupina $-COR^{11}$, skupina $-SO_2R^3$, guanidinylová skupina, amidinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkyloxyalkylová skupina, skupina $-SCN$, skupina $-NHSO_2R^9$, skupina $-SO_2NR^4_2$, skupina $-CN$, skupina $-S(O)R^3$, perhalogénacylová skupina, perhalogénalkylová skupina, perhalogénalkoxyskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka a nižšia alicyklická skupina, alebo spolu L^2 a E^2 alebo E^2 a J^2 tvoria anelovanú cyklickú skupinu;

X^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-CR^2_2-$, skupina $-CF_2-$, skupina $-OCR^2_2-$, skupina $-SCR^2_2-$, skupina $-O-C(O)-$, skupina $-S-C(O)-$, skupina $-O-C(S)-$; a skupina $-NR^{18}CR^2_2-$; a kde atómom

viazaným na atóm fosforu je atóm uhlíka; s výhradou, že X^2 nie je substituovaná skupinou $-\text{COOR}^2$, skupinou $-\text{SO}_3\text{H}$, alebo skupinou $-\text{PO}_3\text{R}^2$;

R^2 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina R^3 a atóm vodíka;

R^3 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina, alebo spolu R^4 a R^4 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

každá skupina R^9 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina, alebo spolu R^9 a R^9 tvoria cyklickú alkylovú skupinu;

R^{11} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-\text{NR}^2$ a skupina $-\text{OR}^2$;

R^{19} je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí nižšia alkylová skupina, atóm vodíka a skupina $-\text{COR}^2$; a

ich farmaceuticky prijateľné preliečivá a soli.

139. Spôsob podľa nároku 138, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je tiazolidíndión.

140. Spôsob podľa nároku 138, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je agonista PPAR γ .

141. Spôsob podľa nároku 138, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že senzibilizátorom na inzulín je ligand RXR.