

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

289 317

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1995 - 910
(22) Přihlášeno: 10.04.1995
(30) Právo přednosti:
11.04.1994 JP 1994/72083
(40) Zveřejněno: 17.12.1997
(Věstník č. 12/1997)
(47) Uděleno: 31.10.2001
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.01.2002
(Věstník č. 1/2002)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

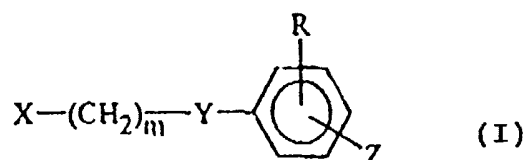
C 07 D 417/10
C 07 D 413/10
C 07 D 263/44
C 07 D 277/34
A 61 K 31/425
A 61 P 3/10
A 61 P 3/04

(73) Majitel patentu:

SANKYO COMPANY LIMITED, Tokyo, JP;

(72) Původce vynálezu:

Fujita Takashi, Tokyo, JP;
Fujimoto Koichi, Tokyo, JP;
Yoshioka Takao, Tokyo, JP;
Yanagisawa Hiroaki, Tokyo, JP;
Fujiwara Toshihiko, Tokyo, JP;
Horikoshi Hyroyoshi, Tokyo, JP;
Oguchi Minoru, Tokyo, JP;
Wada Kunio, Tokyo, JP;



(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA, a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14021;

(54) Název vynálezu:

**Heterocyklická sloučenina, farmaceutický
prostředek ji obsahující a její použití**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž X znamená nesubstituovanou nebo substituovanou indolylovou, indolinylovou, azaindolylovou, azaindolinylovou, imidazopyridylovou nebo imidazopyrimidinylovou skupinu, Y znamená atom kyslíku nebo atom síry, Z znamená 2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenylmethylovou, 2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethylovou, 2,4-dioxooxazolidin-5-ylmethylovou, 3,5-dioxooxadiazolidin-2-ylmethylovou nebo N-hydroxyureidomethylovou skupinu, R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxyskupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, aralkylovou skupinu nebo nesubstituovanou nebo substituovanou aminovou skupinu a m znamená číslo od 1 do 5, které mají hypoglykemickou a antidiabetickou aktivitu. Je popsán také farmaceutický prostředek obsahující tyto sloučeniny a jejich použití.

CZ 289317 B6

Heterocyklická sloučenina, farmaceutický prostředek ji obsahující a její použitíOblast techniky

5

Tento vynález se týká heterocyklické sloučeniny, farmaceutického prostředku obsahujícího tuto sloučeninu a jejího použití. Podrobněji se tento vynález týká heterocyklických sloučenin, které mají hypoglykemickou a antidiabetickou aktivitu, způsobů jejich výroby, farmaceutických prostředků, které obsahují tyto sloučeniny, a jejich použití.

10

Dosavadní stav techniky

15

Je známo, že tento typ aktivity mají sloučeniny, které, podobně, jako sloučeniny podle tohoto vynálezu, obsahují, mimo jiné, thiazolidindionovou nebo oxazolidindionovou skupinu připojenou methylenovou nebo methylenovou skupinou na benzenový kruh. Sloučeniny tohoto obecného typu jsou popsány v evropských patentových spisech EP 008 203, 139 421, 441 605, 208 420, 528 734, 177 353, 306 228 a 356 214 a ve spisech WO 92/07850, 92/07839, 91/07107, 92/02520 a 92/03425. Nyní bylo objeveno, že zavedení jistých specifických bicyklických kruhových systémů obsahujících atom dusíku, do těchto sloučenin vede ke sloučeninám s mnohem zlepšenou aktivitou.

20

Podstata vynálezu

25

Předmětem tohoto vynálezu je získat řadu nových chemických sloučenin, které mohou být považovány za thiazolidinové nebo oxazolidinové deriváty nebo jejich deriváty s otevřeným kruhem.

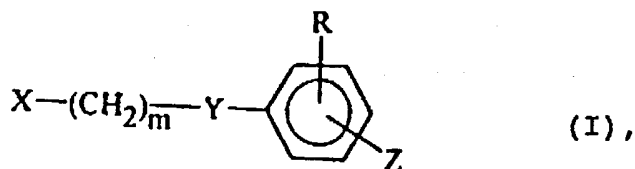
30

Dalším a specifitějším předmětem tohoto vynálezu je získání takových sloučenin, z nichž alespoň některé mohou být užitečné pro léčení a/nebo profylaxi různých poruch, včetně jedné nebo více z následujících: hyperlipemie, hyperglykemie, obezita, nedostatečná snášenlivost glukózy, rezistence na inzulin a diabetické komplikace.

35

Další předměty a výhody tohoto vynálezu budou zřejmé z následujícího popisu.

Tento vynález tedy poskytuje sloučeniny obecného vzorce I



40

v němž

45

X znamená indolylovou, indolinylovou, azaindolylovou, azaindolinylovou, imidazopyridylovou nebo imidazopyrimidinylovou skupinu, která není substituována nebo je substituována alespoň jedním substituentem, který je vybrán ze skupiny sestávající ze substituentů α , přičemž

α substituenty znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy-
 skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzyloxyskupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, acetoxyskupinu, fenylothioskupinu, nitroskupinu, aralkylovou skupinu nebo skupinu obecného
 vzorce $-NR^aR^b$, v němž

R^a a R^b nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aralkylovou skupinu s alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku substituovanou arylovou
 skupinou se 6 až 10 atomy uhlíku v kruhu, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v kruhu,
 alifatickou karboxylovou acylovou skupinu s 1 až 11 atomy uhlíku, alifatickou karbocyklickou
 acylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku substituovanou arylovou skupinou se 6 až 10 atomy
 uhlíku nebo aromatickou karboxylovou acylovou skupinu s arylovou částí se 6 až 10 atomy
 uhlíku,

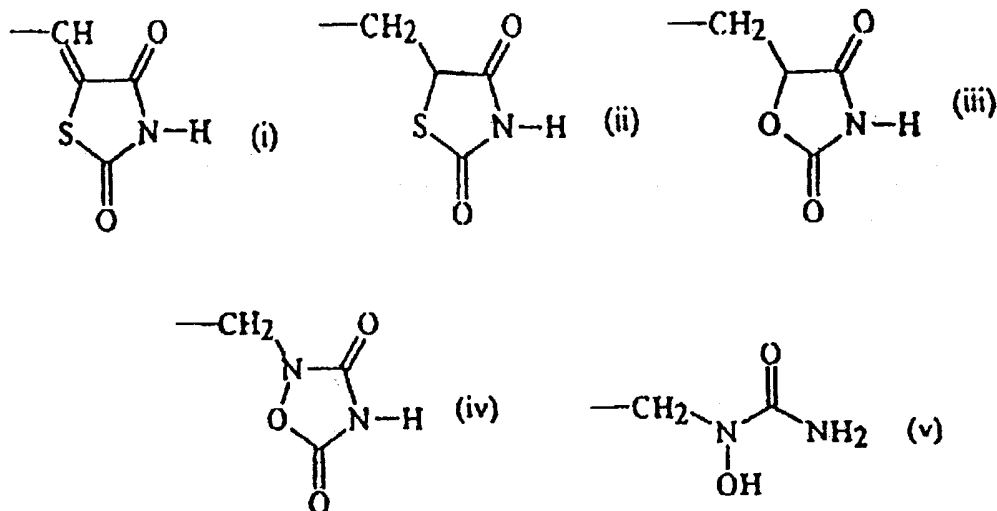
arylové skupiny a arylové části aralkylových skupin v substituentech α znamenají karbocyklické
 aromatické skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v kruhu, které buď nejsou substituovány, nebo jsou
 substituovány alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající ze substituentů β ,
 přičemž

β substituenty znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až
 4 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, fenylovou skupinu, trifluor-
 methylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-NR^aR^b$, v němž R^a a R^b znamenají jak shora
 uvedeno,

nebo jestliže Y znamená atom kyslíku, R znamená atom vodíku, m znamená číslo 1, Z znamená
 skupinu obecného vzorce ii, která je v para-poloze fenylového kruhu vzhledem ke skupině Y a X
 znamená 3-methyl-3H-imidazo [4,5-b]pyridin-2-yllovou skupinu, α může znamenat 3,5-di-
 terc.butyl-4-hydroxyfenylthioskupinu, která je v poloze 5 uvedené imidazo[4,5-b]pyridin-2-
 ylové skupiny,

Y znamená atom kyslíku nebo atom síry,

Z znamená skupinu obecného vzorce i, ii, iii, iv nebo v:



R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, aralkylovou skupinu s alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku substituovanou arylovou skupinou se 6 až 10 atomy uhlíku v kruhu nebo skupinu obecného vzorce $-NR^aR^b$, v němž R^a a R^b znamenají jak shora uvedeno, a

5

m znamená číslo od 1 do 5,

a jejich soli.

10

Tento vynález poskytuje také farmaceutický prostředek pro léčení nebo profylaxi diabetu nebo hyperlipemie a jejich komplikací, vyznačující se tím, že obsahuje efektivní množství aktivní sloučeniny ve směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem, přičemž aktivní sloučenina je vybrána ze skupiny sestávající ze shora uvedených sloučenin obecného vzorce I a jejich solí.

15

Tento vynález poskytuje také postupy přípravy sloučenin podle tohoto vynálezu, které jsou podrobněji popsány níže.

20

U sloučenin podle tohoto vynálezu, v nichž X znamená skupinu odvozenou od indolového kruhu, znamená například indol-1-ylovou, indol-2-ylovou, indol-3-ylovou, indol-4-ylovou, indol-5-ylovou, indol-6-ylovou nebo indol-7-ylovou skupinu.

25

Jestliže X znamená skupinu odvozenou od indolinového kruhu, znamená například indolin-1-ylovou, indolin-2-ylovou, indolin-3-ylovou, indolin-4-ylovou, indolin-5-ylovou, indolin-6-ylovou nebo indolin-7-ylovou skupinu.

30

Jestliže X znamená skupinu odvozenou od azaindolového kruhu, znamená například 4-azaindol-1-ylovou, 4-azaindol-2-ylovou, 4-azaindol-3-ylovou, 4-azaindol-5-ylovou, 4-azaindol-6-ylovou, 4-azaindol-7-ylovou, 5-azaindol-1-ylovou, 5-azaindol-2-ylovou, 5-azaindol-3-ylovou, 5-azaindol-4-ylovou, 5-azaindol-6-ylovou, 5-azaindol-7-ylovou, 6-azaindol-1-ylovou, 6-azaindol-2-ylovou, 6-azaindol-3-ylovou, 6-azaindol-4-ylovou, 6-azaindol-5-ylovou, 6-azaindol-7-ylovou, 7-azaindol-1-ylovou, 7-azaindol-2-ylovou, 7-azaindol-3-ylovou, 7-azaindol-4-ylovou, 7-azaindol-5-ylovou nebo 7-azaindol-6-ylovou skupinu.

35

Jestliže X znamená skupinu odvozenou od azaindolinového kruhu, znamená například 4-azaindolin-1-ylovou, 4-azaindolin-2-ylovou, 4-azaindolin-3-ylovou, 4-azaindolin-5-ylovou, 5-azaindolin-6-ylovou, 4-azaindolin-7-ylovou, 5-azaindolin-1-ylovou, 5-azaindolin-2-ylovou, 5-azaindolin-3-ylovou, 5-azaindolin-4-ylovou, 5-azaindolin-6-ylovou, 5-azaindolin-7-ylovou, 6-azaindolin-1-ylovou, 6-azaindolin-2-ylovou, 6-azaindolin-3-ylovou, 6-azaindolin-4-ylovou, 6-azaindolin-5-ylovou, 6-azaindolin-7-ylovou, 7-azaindolin-1-ylovou, 7-azaindolin-2-ylovou, 7-azaindolin-3-ylovou, 7-azaindolin-4-ylovou, 7-azaindolin-5-ylovou nebo 7-azaindolin-6-ylovou skupinu.

40

45

Jestliže X znamená skupinu odvozenou od imidazopyridinového kruhu, znamená například imidazo[4,5-b]pyridin-1-ylovou, imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylovou, imidazo[4,5-b]pyridin-7-ylovou, imidazo[4,5-b]pyridin-5-ylovou, imidazo[4,5-b]pyridin-6-ylovou, imidazo[4,5-c]pyridin-1-ylovou, imidazo[4,5-c]pyridin-2-ylovou, imidazo[4,5-c]pyridin-4-ylovou, imidazo[4,5-c]pyridin-6-ylovou, imidazo[4,5-c]pyridin-7-ylovou, imidazo[4,5-b]pyridin-3-ylovou, imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylovou, imidazo[4,5-b]pyridin-7-ylovou, imidazo[4,5-b]pyridin-5-ylovou, imidazo[4,5-b]pyridin-6-ylovou, imidazo[4,5-c]pyridin-3-ylovou, imidazo[4,5-c]pyridin-2-ylovou, imidazo[4,5-c]pyridin-4-ylovou, imidazo[4,5-c]pyridin-6-ylovou, imidazo[4,5-c]pyridin-7-ylovou, imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylovou, imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylovou, imidazo[1,2-a]pyridin-8-ylovou, imidazo[1,2-a]pyridin-5-ylovou, imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylovou nebo imidazo[1,2-a]pyridin-7-ylovou skupinu.

55

Jestliže X znamená skupinu odvozenou od imidazopyrimidinového kruhu, znamená například imidazo[4,5-d]pyrimidin-7-ylovou, imidazo[4,5-d]pyrimidin-8-ylovou nebo imidazo[4,5-d]pyrimidin-9-ylovou skupinu.

- 5 Jakákoliv ze shora uvedených skupin, která znamená X, je buď nesubstituována, nebo je substituována alespoň jedním shora uvedeným substituentem α , jakož příklady jsou shora uvedeny. Jestliže je tato skupina substituována, neexistuje žádné zvláštní omezení počtu substituentů až na to, že je dáno počtem substituovatelných poloh nebo, popřípadě, sterickým pnutím. Obecně jsou však výhodné 1 až 3 substituenty, výhodnější jsou 1 až 2 substituenty.
- 10 Neexistuje také žádné zvláštní omezení polohy těchto substituentů.

- Jestliže R, substituent α nebo substituent β znamená alkylovou skupinu, tato skupina znamená alkylovou skupinu s přímým nebo větveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku. Příklady jsou methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.butylová a terc.-butylová skupina, z nich je výhodná methylová skupina.
- 15

- Jestliže R, substituent α nebo substituent β znamená alkoxykupinu, tato skupina znamená alkoxykupinu s přímým nebo větveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku. Příklady jsou methoxykupina, ethoxykupina, propoxykupina, isopropoxykupina, butoxykupina, isobutoxykupina, sek.butoxykupina a terc.butoxykupina, z nich je výhodná methoxykupina.
- 20

- Jestliže R, substituent α nebo substituent β znamená atom halogenu, pak znamená například atom bromu, chloru, fluoru nebo jodu, výhodným je atom bromu, chloru a fluoru, nejvýhodnějším je atom chloru.
- 25

- Jestliže R znamená aralkylovou skupinu, potom alkylová část znamená alkylovou skupinu s přímým nebo větveným řetězcem s 1 až 5 atomy uhlíku, která je substituována arylovou skupinou, která sama o sobě znamená jak shora uvedeno, kde jsou rovněž uvedeny její příklady. Celkově aralkylová skupina s výhodou znamená skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku. Příklady alkylové části jsou methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.butylová, terc.butylová, pentylová, isopentylová, neopentylová a terc.pentylová skupina (výhodná je methylová a ethylová skupina). Příklady arylových skupin jsou uvedeny u substituentů α . Specifickými příklady aralkylových skupin jsou benzylová, 2-fenylethylová (fenethylová), 1-fenylethylová, 3-fenylpropylová, 2-fenylpropylová, 1-fenylpropylová, 4-fenylbutylová, 1-fenylbutylová, 5-fenylpentylová, 1-naftylmethylová a 2-naftylmethylová skupina, z nichž výhodnými jsou fenethylová a benzylová skupina, nejvýhodnější je pak benzylová skupina.
- 30
- 35

- R, substituent α nebo substituent β znamená také aminovou skupinu nebo substituovanou aminovou skupinu obecného vzorce $-NR^aR^b$, v němž R^a a R^b , které mohou být stejné nebo různé, jsou vybrány z následujících skupin:
- 40

(1) atomy vodíku,

- 45 (2) alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, například methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.butylová, terc.-butylová, pentylová, 2-pentylová, 3-pentylová, 2-methylbutylová, 3-methylbutylová, 1,1-dimethylpropylová, 1,2-dimethylpropylová, 2,2-dimethylpropylová, hexylová, 2-hexylová, 3-hexylová, 2-methylpentylová, 3-methylpentylová, 4-methylpentylová, 1,1-dimethylbutylová, 1,2-dimethylbutylová, 1,3-dimethylbutylová, 2,2-dimethylbutylová, 2,3-dimethylbutylová, 3,3-dimethylbutylová, 1,1,2-trimethylpropylová, 1,2,2-trimethylpropylová, heptylová, 2-heptylová, 3-heptylová, 4-heptylová, 3,3-dimethylpentylová, oktylová, 1-methylheptylová, 2-ethylhexylová a 1,1,3,3-tetramethylbutylová skupina: z nich jsou výhodné alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku, nejvýhodnější jsou alkylové
- 50

skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku; nejvýhodnějšími je methylová a ethylová skupina,

5 (3) shora uvedené aralkylové skupiny, jejichž příklady jsou shora uvedeny u skupiny R, s výhodou skupiny se 7 až 11 atomy uhlíku,

(4) arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, například fenylová, 1-naftylová a 2-naftylová skupina,

10 (5) alifatické karboxylové acylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 11 atomy uhlíku, například formylová, acetylová, propionylová, butyrylová, isobutyrylová, pivaloylová, pentanoylová, hexanoylová, heptanoylová, oktanoylová, nonanoylová, dekanoylová a undekanoylová skupina,

15 (6) alifatické karboxylové acylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, které jsou substituovány shora uvedenou arylovou skupinou s výhodou s 8 až 12 atomy uhlíku; příklady alifatické acylové části této skupiny jsou acylové skupiny s 2 až 6 atomy uhlíku, které jsou zahrnuty mezi alifatickými acylovými skupinami shora uvedených R^a a R^b (s výhodou acetylová a propionylová skupina); příklady arylové části jsou uvedeny mezi shora uvedenými arylovými skupinami
20 (s výhodou fenylová a naftylová skupina, zvláště fenylová skupina); specifickými příklady výhodných aromatickou skupinou substituovaných alifatických acylových skupin jsou fenylacetylová, 3-fenylpropionylová, 4-fenylbutyrylová, 5-fenylpentanoylová, 6-fenylhexanoylová, α -methylfenylacetylová α,α -dimethylfenylacetylová skupina, výhodnou je fenylacetylová skupina,

25 (7) karbocyklické aromatické karboxylové acylové skupiny, v nichž arylová skupina znamená jak shora uvedeno a jejíž příklady jsou shora uvedeny (s výhodou fenylová a naftylová skupina, zvláště fenylová skupina); výhodnými skupinami jsou skupiny s celkem 7 až 11 atomy uhlíku; příklady jsou benzoylová, 1-naftoylová a 2-naftoylová skupina, výhodnou skupinou je
30 benzoylová skupina.

Mezi specifické příklady těchto aminoskupin, kterou mohou znamenat R, substituent α nebo substituent β patří následující:

35 (1) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená atom vodíku a druhá znamená alkylovou skupinu, jako je methylaminová, ethylaminová, propylaminová, isopropylaminová, butylaminová, isobutylaminová, sek.butylaminová, terc.butylaminová, pentylaminová, 2-pentylaminová, 3-pentylaminová, 2-methylbutylaminová, 3-methylbutylaminová, 1,1-dimethylpropylaminová, 1,2-dimethylpropylaminová, 2,2-dimethylpropylaminová, hexylaminová, 2-hexylaminová, 3-hexylaminová, 2-methylpentylaminová, 3-methylpentylaminová,
40 4-methylpentylaminová, 1,1-dimethylbutylaminová, 1,2-dimethylbutylaminová, 1,3-dimethylbutylaminová, 2,2-dimethylbutylaminová, 2,3-dimethylbutylaminová, 3,3-dimethylbutylaminová, 1,1,2-trimethylpropylaminová, 1,2,2-trimethylpropylaminová, heptylaminová, 2-heptylaminová, 3-heptylaminová, 4-heptylaminová, 3,3-dimethylpentylaminová, oktylaminová, 1-methylheptylaminová, 2-ethylhexylaminová a 1,1,3,3-tetramethylbutylaminová skupina;

(2) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená atom vodíku a druhá znamená aralkylovou skupinu, jako je benzylaminová, 2-fenylethylaminová, 1-fenylethylaminová, 3-fenylpropylaminová, 2-fenylpropylaminová, 1-fenylpropylaminová, 4-fenylbutylaminová, 1-fenylbutylaminová, 5-fenylpentylaminová, 1-naftylmethylaminová a 2-naftylmethylaminová skupina;

50

- (3) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená atom vodíku a druhá znamená aryllovou skupinu, jako je fenylaminová, 1-naftylaminová a 2-naftylaminová skupina;
- 5 (4) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená atom vodíku a druhá znamená alifatickou acylovou skupinu, jako je formamidová, acetamidová, propionamidová, butyramidová, isobutyramidová, pivaloylaminová, pentanoylaminová, hexanoylaminová, heptanoylaminová, oktanoylaminová, nonanoylaminová, dekanoylaminová a undekanoylaminová skupina;
- 10 (5) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená atom vodíku a druhá znamená aromatickou skupinou substituovanou alifatickou acylovou skupinu, jako je fenylacetamidová, 3-fenylpropionamidová, 4-fenylbutyramidová, 5-fenylpentanoylaminová, 6-fenylhexanoylaminová, α -methylfenylacetamidová a α,α -dimethylfenylacetamidová skupina;
- 15 (6) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená atom vodíku a druhá znamená aromatickou acylovou skupinu, jako je benzamidová, 1-naftoylaminová a 2-naftoylaminová skupina;
- 20 (7) substituované aminové skupiny, v nichž jak R^a tak R^b znamená alkylové skupiny, které mohou být stejné nebo různé, jako je dimethylaminová, diethylaminová, N-methyl-N-ethylaminová a N-methyl-N-pentylaminová skupina;
- (8) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alkylovou skupinu a druhá znamená aralkylovou skupinu, jako je N-ethyl-N-benzylaminová, N-terc.butyl-N-benzylaminová a N-hexyl-N-benzylaminová skupina;
- 25 (9) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alkylovou skupinu a druhá znamená aryllovou skupinu, jako je N-methyl-N-fenylaminová, N-ethyl-N-fenylaminová a N-oktyl-N-fenylaminová skupina;
- 30 (10) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alkylovou skupinu a druhá znamená alifatickou acylovou skupinu, jako je N-propyl-N-acetylaminová, N-pentyl-N-propionylaminová a N-ethyl-N-hexanoylaminová skupina;
- 35 (11) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alkylovou skupinu a druhá znamená aromatickou skupinou substituovanou karboxylovou alifatickou acylovou skupinu, jako je N-ethyl-N-fenylacetylaminová, N-isopropyl-N-(2-fenylpropionyl)aminová a N-methyl-N-(6-fenylhexanoyl)aminová skupina;
- 40 (12) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alkylovou skupinu a druhá znamená aromatickou acylovou skupinu, jako je N-methyl-N-benzoylaminová, N-sek.butyl-N-benzoylaminová a N-heptyl-N-benzoylaminová skupina;
- 45 (13) substituované aminové skupiny, v nichž obě skupiny R^a i R^b znamenají aralkylové skupiny, které mohou být shodné nebo různé, jako je dibenzylaminová, N-benzyl-N-(3-fenylpropyl)aminová a N-benzyl-N-(2-naftylmethyl)aminová skupina;
- (14) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená aralkylovou skupinu a druhá znamená aryllovou skupinu, jako je N-benzyl-N-fenylaminová a N-(3-fenylpropyl)-N-fenylaminová skupina;
- 50 (15) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená aralkylovou skupinu a druhá znamená alifatickou acylovou skupinu, jako je N-benzyl-N-acetylaminová, N-benzyl-N-propionylaminová a N-benzyl-N-pentanoylaminová skupina;
- 55

- 5 (16) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená aralkylovou skupinu a druhá znamená aromatickou skupinou substituovanou alifatickou karboxylovou acylovou skupinu, jako je N-benzyl-N-fenylacetylaminová a N-benzyl-N-(4-fenylbutyryl)-aminová skupina;
- 10 (17) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená aralkylovou skupinu a druhá znamená aromatickou acylovou skupinu, jako je N-benzyl-N-benzoylaminová a N-(2-fenylethyl)-N-benzoylaminová skupina;
- (18) substituované aminové skupiny, v nichž obě skupiny R^a i R^b znamenají arylové skupiny, které mohou být shodné nebo různé, jako je difenylaminová, N-(1-naftyl)-N-fenylaminová a N-(2-naftyl)-N-fenylaminová skupina;
- 15 (19) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená arylovou skupinu a druhá znamená alifatickou karboxylovou acylovou skupinu, jako je N-fenyl-N-acetylaminová, N-fenyl-N-propionylaminová a N-fenyl-N-hexanolyaminová skupina;
- 20 (20) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená arylovou skupinu a druhá znamená aromatickou skupinou substituovanou alifatickou karboxylovou acylovou skupinu, jako je N-fenyl-N-fenylacetylaminová, N-fenyl-N-(4-fenylbutyryl)aminová skupina;
- 25 (21) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená arylovou skupinu a druhá znamená aromatickou karboxylovou acylovou skupinu, jako je N-fenyl-N-benzoylaminová a N-fenyl-N-(2-naftoyl)aminová skupina;
- 30 (22) substituované aminové skupiny, v nichž obě skupiny R^a i R^b znamenají alifatické karboxylové acylové skupiny, které mohou být shodné nebo různé, jako je N,N-diacetylaminová, N-acetyl-N-propionylaminová a N-butyryl-N-hexanoylaminová skupina;
- 35 (23) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alifatickou karboxylovou acylovou skupinu a druhá znamená aromatickou skupinou substituovanou alifatickou karboxylovou acylovou skupinu, jako je N-acetyl-N-fenylacetylaminová, N-acetyl-N-(4-fenylbutyryl)aminová a N-butyryl-N-fenylacetylaminová skupina;
- (24) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alifatickou karboxylovou acylovou skupinu a druhá znamená aromatickou karboxylovou acylovou skupinu, jako je N-acetyl-N-benzoylaminová a N-butyryl-N-(2-naftoyl)aminová skupina;
- 40 (25) substituované aminové skupiny, v nichž jak R^a tak R^b znamená aromatickou skupinou substituované alifatické karboxylové acylové skupiny, které mohou být shodné nebo různé, jako je N,N-difenylacetylaminová, N-fenylacetyl-N-(2-fenylpropionyl)aminová a N-fenylacetyl-N-(4-fenylbutyryl)aminová skupina;
- 45 (26) substituované aminové skupiny, v nichž jedna ze skupin R^a a R^b znamená aromatickou skupinou substituovanou alifatickou karboxylovou acylovou skupinu a druhá znamená aromatickou karboxylovou acylovou skupinu, jako je N-fenylacetyl-N-benzoylaminová a N-fenylacetyl-N-(2-naftoyl)aminová skupina a
- 50 (27) substituované aminové skupiny, v nichž jak R^a tak R^b znamená aromatické karboxylové acylové skupiny, které mohou být shodné nebo různé, jako je N,N-dibenzoylaminová a N-benzoyl-N-(2-naftoyl)aminová skupina.

Jestliže substituent α znamená alkylthioskupinu, znamená alkylthioskupinu s přímým nebo větveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, sek.butylthio a terc.butylthioskupinu.

5 Jestliže substituent α znamená arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, pak tato skupina buď není substituována, nebo je substituována alespoň jedním substituentem, který je vybrán ze skupiny sestávající ze substituentů β . Mezi příklady nesubstituovaných arylových skupin patří například fenylová, 1-naftylová a 2-naftylová skupina.

10 Jestliže substituent β znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, fenylovou nebo trifluormethylovou skupinu nebo aminovou skupinu obecného vzorce $-NR^aR^b$, potom alkylová, alkoxylová nebo aminová skupina a atom halogenu znamenají jak shora uvedeno pro substituenty α včetně příkladů tam uvedených.

15 V případě substituovaných arylových skupin neexistuje žádné zvláštní omezení, pokud jde o počet substituentů β , které mohou být přítomny. Jedinými omezeními je počet substituovatelných poloh a možné sterické pnutí. Obecně je výhodných 1 až 5 substituentů, výhodnější jsou 1 až 3 substituenty a nejvýhodnější 1 až 2 substituenty.

20 Mezi příklady takových substituovaných arylových skupin patří následující:

1) arylové skupiny substituované alespoň jednou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 4-methylfenylová, 4-ethylfenylová, 4-propylfenylová, 4-isopropylfenylová, 4-butylfenylová, 4-isobutylfenylová, 4-sek.butylfenylová, 4-terc.butylfenylová, 4-methyl-1-naftylová, 5-ethyl-1-naftylová, 8-propyl-1-naftylová, 4-isopropyl-1-naftylová, 5-butyl-1-naftylová, 4-isobutyl-1-naftylová, 4-sek.butyl-1-naftylová, 4-terc.butyl-1-naftylová, 4-methyl-2-naftylová, 5-ethyl-2-naftylová, 8-propyl-2-naftylová, 4-isopropyl-2-naftylová, 5-butyl-2-naftylová, 8-isobutyl-2-naftylová, 4-sek.butyl-2-naftylová nebo 5-terc.butyl-2-naftylová skupina;

2) arylové skupiny substituované alespoň jednou alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 4-methoxyfenylová, 4-ethoxyfenylová, 4-propoxyfenylová, 4-isopropoxyfenylová, 4-butoxyfenylová, 4-isobutoxyfenylová, 4-sek.butoxyfenylová, 4-terc.butoxyfenylová, 4-methoxy-1-naftylová, 5-ethoxy-1-naftylová, 8-propoxy-1-naftylová, 4-isopropoxy-1-naftylová, 5-butoxy-1-naftylová, 4-isobutoxy-1-naftylová, 4-sek.butoxy-1-naftylová, 4-terc.butoxy-1-naftylová, 4-methoxy-2-naftylová, 5-ethoxy-2-naftylová, 8-propoxy-2-naftylová, 4-isopropoxy-2-naftylová, 5-butoxy-2-naftylová, 8-isobutoxy-2-naftylová, 4-sek.butoxy-2-naftylová nebo 5-terc.butoxy-2-naftylová skupina;

3) arylové skupiny substituované atomem halogenu, jako je 4-bromfenylová, 4-chlorfenylová, 4-fluorfenylová, 4-jodfenylová, 3-chlorfenylová, 3-fluorfenylová, 3-bromfenylová, 3-jodfenylová, 4-brom-1-naftylová, 4-chlor-1-naftylová, 4-fluor-1-naftylová, 4-jod-1-naftylová, 5-chlor-1-naftylová, 5-fluor-1-naftylová, 5-brom-1-naftylová, 8-chlor-1-naftylová, 4-fluor-2-naftylová, 4-brom-2-naftylová, 4-chlor-2-naftylová, 4-jod-2-naftylová, 5-brom-2-naftylová, 5-chlor-2-naftylová, 5-fluor-2-naftylová nebo 5-jod-2-naftylová skupina;

4) arylové skupiny substituované hydroxylovou skupinou, jako je 2-hydroxyfenylová, 3-hydroxyfenylová, 4-hydroxyfenylová, 4-hydroxy-1-naftylová, 5-hydroxy-1-naftylová, 8-hydroxy-1-naftylová, 4-hydroxy-2-naftylová, 5-hydroxy-2-naftylová nebo 8-hydroxy-2-naftylová skupina;

- 5) arylové skupiny substituované nitroskupinou, jako je 2-nitrofenylová, 3-nitrofenylová, 4-nitrofenylová, 4-nitro-1-naftylová, 5-nitro-1-naftylová, 8-nitro-1-naftylová, 4-nitro-2-naftylová, 5-nitro-2-naftylová nebo 8-nitro-2-naftylová skupina;
- 5 6) arylové skupiny substituované fenylovou skupinou, jako je 3-fenylfenylová, 4-fenylfenylová, 4-fenyl-1-naftylová, 5-fenyl-1-naftylová, 8-fenyl-1-naftylová, 4-fenyl-2-naftylová, 5-fenyl-2-naftylová nebo 8-fenyl-2-naftylová skupina;
- 10 7) arylové skupiny substituované trifluormethylou skupinou, jako je 3-trifluormethylfenylová, 4-trifluormethylfenylová, 4-trifluormethyl-1-naftylová, 5-trifluormethyl-1-naftylová, 8-trifluormethyl-1-naftylová, 4-trifluormethyl-2-naftylová, 5-trifluormethyl-2-naftylová nebo 8-trifluormethyl-2-naftylová skupina a
- 15 8) arylové skupiny substituované alespoň jednou nesubstituovanou nebo substituovanou aminovou skupinou, jako jsou ty, které jsou substituovány nesubstituovanou aminovou skupinou, například 2-aminofenylová, 3-aminofenylová, 4-aminofenylová, 4-amino-1-naftylová a 8-amino-2-naftylová skupina, a ty, které jsou substituovány substituovanou aminovou skupinou, jako jsou například
- 20 (i) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená atom vodíku a druhá znamená alkylovou skupinu, jako je 3-methylaminofenylová, 4-ethylaminofenylová, 3-propylaminofenylová, 3-isopropylaminofenylová, 4-butylaminofenylová nebo 3-isobutylaminofenylová skupina;
- 25 (ii) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená atom vodíku a druhá znamená aralkylovou skupinu, jako je 4-benzylaminofenylová, 4-(2-fenylethylamino)fenylová, 4-(1-fenylethylamino)fenylová, 4-(4-fenylbutylamino)fenylová nebo 4-(1-naftylmethylamino)fenylová skupina;
- 30 (iii) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená atom vodíku a druhá znamená arylovou skupinu, jako je 4-fenylaminofenylová nebo 4-(1-naftylamino)fenylová skupina;
- 35 (iv) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená atom vodíku a druhá znamená alifatickou acylovou skupinu, jako je 4-formamidofenylová, 4-acetamidofenylová, 4-butyramidofenylová, 4-pivaloylaminofenylová, 4-hexanoylaminofenylová, 4-oktanoylaminofenylová nebo 4-undekanoylaminofenylová skupina;
- 40 (v) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená atom vodíku a druhá znamená aromatickou skupinu substituovanou alifatickou acylovou skupinou, jako je 4-fenylacetylaminofenylová, 4-(4-fenylbutyrylamino)fenylová, 4-(6-fenylhexanoylamino)fenylová, 4-(α -methylfenylacetylaminofenylová nebo 4-(α,α -dimethylfenylacetylaminofenylová skupina;
- 45 (vi) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená atom vodíku a druhá znamená aromatickou acylovou skupinu, jako je 4-benzoylaminofenylová, 4-(1-naftoylamino)fenylová nebo 4-(2-naftoylamino)fenylová skupina;
- 50 (vii) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jak R^a , tak R^b znamená alkylové skupiny, které mohou být stejné nebo různé, jako je 4-dimethylaminofenylová, 4-diethylaminofenylová nebo 4-(N-methyl-N-ethylamino)fenylová skupina;
- (viii) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alkylovou skupinu a druhá znamená aralkylovou skupinu, jako je 4-(N-ethyl-N-

benzylamino)fenylová, 4-(N-terc.butyl-N-benzylamino)fenylová nebo 4-(N-hexyl-N-benzylamino)fenylová skupina;

5 (ix) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alkylovou skupinu a druhá znamená arylovou skupinu, jako je 4-(N-methyl-N-fenylamino)fenylová nebo 4-(N-oktyl-N-fenylamino)fenylová skupina;

10 (x) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alkylovou skupinu a druhá znamená alifatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-propyl-N-acetylaminofenyl)fenylová nebo 4-(N-ethyl-N-hexanoylamino)fenylová skupina;

15 (xi) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alkylovou skupinu a druhá znamená aromatickou skupinou substituovanou alifatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-ethyl-N-fenylacetylaminofenyl)fenylová nebo 4-[N-methyl-N-(6-fenylhexanoyl)amino]fenylová skupina;

20 (xii) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alkylovou skupinu a druhá znamená aromatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-methyl-N-benzoylamino)fenylová nebo 4-(N-heptyl-N-benzoylamino)fenylová skupina;

(xiii) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž obě skupiny R^a i R^b znamenají aralkylové skupiny, které mohou být shodné nebo různé, jako je 4-dibenzylaminofenyl)fenylová nebo 4-[N-benzyl-N-(2-naftylmethyl)amino]fenylová skupina;

25 (xiv) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená aralkylovou skupinu a druhá znamená arylovou skupinu, jako je 4-(N-benzyl-N-fenylamino)fenylová nebo 4-[N-(3-fenylpropyl)-N-fenylamino]fenylová skupina;

30 (xv) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená aralkylovou skupinu a druhá znamená alifatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-benzyl-N-acetylaminofenyl)fenylová nebo 4-(N-benzyl-N-pentanoylamino)fenylová skupina;

35 (xvi) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená aralkylovou skupinu a druhá znamená aromatickou skupinou substituovanou alifatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-benzyl-N-fenylacetylaminofenyl)fenylová nebo 4-[N-benzyl-N-(4-fenylbutyryl)amino]fenylová skupina;

40 (xvii) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená aralkylovou skupinu a druhá znamená aromatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-benzyl-N-benzoylamino)fenylová nebo 4-[N-(2-fenylethyl)-N-benzoylamino]fenylová skupina;

45 (xviii) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž obě skupiny R^a i R^b znamenají arylové skupiny, které mohou být shodné nebo různé, jako je 4-difenylaminofenyl)fenylová nebo 4-[N-(2-naftyl)-N-fenylamino]fenylová skupina;

(xix) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená arylovou skupinu a druhá znamená alifatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-fenyl-N-acetylaminofenyl)fenylová nebo 4-(N-fenyl-N-hexanoylamino)fenylová skupina;

50 (xx) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená arylovou skupinu a druhá znamená aromatickou skupinou substituovanou alifatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-fenyl-N-fenylacetylaminofenyl)fenylová nebo 4-[N-fenyl-N-(4-fenylbutyryl)amino]fenylová skupina;

55

- (xxi) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená arylovou skupinu a druhá znamená aromatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-fenyl-N-benzoylamino)fenylová skupina;
- 5 (xxii) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž obě skupiny R^a i R^b znamenají alifatické acylové skupiny, které mohou být shodné nebo různé, jako je 4-diacetylaminofenylová nebo 4-(N-butyryl-N-hexanoylamino)fenylová skupina;
- 10 (xxiii) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alifatickou acylovou skupinu a druhá znamená aromatickou skupinu substituovanou alifatickou acylovou skupinou, jako je 4-(N-acetyl-N-fenylacetyl-amino)fenylová nebo 4-(N-butyryl-N-fenylacetyl-amino)fenylová skupina;
- 15 (xxiv) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alifatickou acylovou skupinu a druhá znamená aromatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-acetyl-N-benzoylamino)fenylová nebo 4-[N-butyryl-N-(2-naftoyl)amino]-fenylová skupina;
- 20 (xxv) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jak R^a , tak R^b znamená aromatickou skupinu substituované alifatické acylové skupiny, které mohou být shodné nebo různé, jako je 4-(N,N-difenylacetyl-amino)fenylová nebo 4-[N-fenylacetyl-N-(4-fenylbutyryl)amino]fenylová skupina;
- 25 (xxvi) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená aromatickou skupinu substituovanou alifatickou acylovou skupinu a druhá znamená aromatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-fenylacetyl-N-benzoylamino)fenylová nebo 4-[N-fenylacetyl-N-(2-naftoyl)amino]fenylová skupina a
- 30 (xxvii) arylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jak R^a tak R^b znamená aromatické acylové skupiny, které mohou být shodné nebo různé, jako je 4-dibenzoylaminofenylová nebo 4-[N-benzoyl-N-(2-naftoyl)amino]fenylová skupina.
- 35 Jestliže substituent α znamená aralkylovou skupinu, tato skupina buď není substituována, nebo je substituována jedním nebo více shora uvedenými substituenty β , jejichž příklady jsou shora uvedeny. Tato skupina (s výjimkou substituentů, pokud nějaké existují) s výhodou obsahuje celkem 7 až 11 atomů uhlíku. Alkylová část aralkylové skupiny znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku. Mezi příklady těchto skupin patří benzylová, 2-fenylethylová, 1-fenylethylová, 3-fenylpropylová, 2-fenylpropylová, 1-fenylpropylová, 4-fenylbutylová, 1-fenylbutylová, 5-fenylpentylová, 1-naftylmethylová a 2-naftylmethylová skupina.
- 40 V případě substituovaných aralkylových skupin neexistuje žádné zvláštní omezení počtu přítomných substituentů β , jedinými omezeními je počet substituovatelných poloh a možné sterické pnutí. Obecně je výhodných 1 až 5 substituentů, výhodnější 1 až 3, nejvýhodnější 1 nebo 2 substituenty.
- 45 Mezi příklady takových substituovaných aralkylových skupin patří následující:
- 1) aralkylové skupiny substituované alespoň jednou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 4-methylbenzylová, 4-ethylbenzylová, 4-propylbenzylová, 4-isopropylbenzylová, 50 4-butylbenzylová, 4-isobutylbenzylová, 4-sek.butylbenzylová 4-terc.butylbenzylová, 4-methyl-1-naftylmethylová, 5-ethyl-1-naftylmethylová, 8-propyl-1-naftylmethylová, 4-isopropyl-1-naftylmethylová, 5-butyl-1-naftylmethylová, 4-isobutyl-1-naftylmethylová, 4-sek.butyl-1-naftylmethylová, 4-terc.butyl-1-naftylmethylová, 4-methyl-2-naftylmethylová, 5-ethyl-2-naftylmethylová, 8-propyl-2-naftylmethylová, 4-isopropyl-2-naftylmethylová, 5-butyl-2-

naftylmethylová, 8-isobutyl-2-naftylmethylová, 4-sek.butyl-2-naftylmethylová nebo 5-terc.-butyl-2-naftylmethylová skupina;

2) aralkylové skupiny substituované alespoň jednou alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 4-methoxybenzylová, 4-ethoxybenzylová, 4-propoxybenzylová, 4-isopropoxybenzylová, 4-butoxybenzylová, 4-isobutoxybenzylová, 4-sek.butoxybenzylová, 4-terc.butoxybenzylová, 4-methoxy-1-naftylmethylová, 5-ethoxy-1-naftylmethylová, 8-propoxy-1-naftylmethylová, 4-isopropoxy-1-naftylmethylová, 5-butoxy-1-naftylmethylová, 4-isobutoxy-1-naftylmethylová, 4-sek.butoxy-1-naftylmethylová 4-terc.butoxy-1-naftylmethylová, 4-methoxy-2-naftylmethylová, 5-ethoxy-2-naftylmethylová, 8-propoxy-2-naftylmethylová, 4-isopropoxy-2-naftylmethylová, 5-butoxy-2-naftylmethylová, 8-isobutoxy-2-naftylmethylová, 4-sek.butoxy-2-naftylmethylová nebo 5-terc.butoxy-2-naftylmethylová skupina;

3) aralkylové skupiny substituované atomem halogenu, jako je 4-brombenzylová, 4-chlorbenzylová, 4-fluorbenzylová, 4-jodbenzylová, 3-chlorbenzylová, 3-fluorbenzylová, 3-brombenzylová, 3-jodbenzylová, 4-brom-1-naftylmethylová, 4-chlor-1-naftylmethylová, 4-fluor-1-naftylmethylová, 4-jod-1-naftylmethylová, 5-chlor-1-naftylmethylová, 5-fluor-1-naftylmethylová, 5-brom-1-naftylmethylová, 8-chlor-1-naftylmethylová, 4-fluor-2-naftylmethylová, 4-brom-2-naftylmethylová, 4-chlor-2-naftylmethylová, 4-jod-2-naftylmethylová, 5-brom-2-naftylmethylová, 5-chlor-2-naftylmethylová, 5-fluor-2-naftylmethylová nebo 5-jod-2-naftylmethylová skupina;

4) aralkylové skupiny substituované hydroxylovou skupinou, jako je 2-hydroxybenzylová, 3-hydroxybenzylová, 4-hydroxybenzylová, 4-hydroxy-1-naftylmethylová, 5-hydroxy-1-naftylmethylová, 8-hydroxy-1-naftylmethylová, 4-hydroxy-2-naftylmethylová, 5-hydroxy-2-naftylmethylová nebo 8-hydroxy-2-naftylmethylová skupina;

5) aralkylové skupiny substituované nitroskupinou, jako je 2-nitrobenzylová, 3-nitrobenzylová, 4-nitrobenzylová, 4-nitro-1-naftylmethylová, 5-nitro-1-naftylmethylová, 8-nitro-1-naftylmethylová, 4-nitro-2-naftylmethylová, 5-nitro-2-naftylmethylová nebo 8-nitro-2-naftylmethylová skupina;

6) aralkylové skupiny substituované fenylovou skupinou, jako je 3-fenylbenzylová, 4-fenylbenzylová, 4-fenyl-1-naftylmethylová, 5-fenyl-1-naftylmethylová, 8-fenyl-1-naftylmethylová, 4-fenyl-2-naftylmethylová, 5-fenyl-2-naftylmethylová nebo 8-fenyl-2-naftylmethylová skupina;

7) aralkylové skupiny substituované trifluormethyllovou skupinou, jako je 3-trifluormethylbenzylová, 4-trifluormethylbenzylová, 4-trifluormethyl-1-naftylmethylová, 5-trifluormethyl-1-naftylmethylová, 8-trifluormethyl-1-naftylmethylová, 4-trifluormethyl-2-naftylmethylová, 5-trifluormethyl-2-naftylmethylová nebo 8-trifluormethyl-2-naftylmethylová skupina a

8) aralkylové skupiny substituované alespoň jednou nesubstituovanou nebo substituovanou aminovou skupinou, jako jsou ty, které jsou substituovány nesubstituovanou aminovou skupinou, například 2-aminobenzylová, 3-aminobenzylová, 4-aminobenzylová, 4-amino-1-naftylmethylová a 8-amino-2-naftylmethylová skupina, a ty, které jsou substituovány substituovanou aminovou skupinou, jako jsou například

(i) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená atom vodíku a druhá znamená alkylovou skupinu, jako je 3-methylaminobenzylová, 4-ethylaminobenzylová, 3-propylaminobenzylová, 3-isopropylaminobenzylová, 4-butylaminobenzylová nebo 3-isobutylaminobenzylová skupina;

(ii) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená atom vodíku a druhá znamená aralkylovou skupinu, jako je 4-benzylamino-

benzylová, 4-(2-fenylethylamino)benzylová, 4-(1-fenylethylamino)benzylová, 4-(4-fenylbutylamino)benzylová nebo 4-(1-naftylmethylamino)benzylová skupina;

5 (iii) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená atom vodíku a druhá znamená arylovou skupinu, jako je 4-fenylamino-benzylová nebo 4-(1-naftylamino)benzylová skupina;

10 (iv) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená atom vodíku a druhá znamená alifatickou acylovou skupinu, jako je 4-formamidobenzylová, 4-acetamidobenzylová, 4-butyramidobenzylová, 4-pivaloylamino-benzylová, 4-hexanoylamino-benzylová, 4-oktanoylamino-benzylová nebo 4-undekanoylamino-benzylová skupina;

15 (v) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená atom vodíku a druhá znamená aromatickou skupinou substituovanou alifatickou acylovou skupinu, jako je 4-fenylacetamidobenzylová, 4-(4-fenylbutyrylamino)benzylová, 4-(6-fenylhexanoylamino)benzylová, 4-(α -methylfenylacetamido)benzylová nebo 4-(α,α -dimethylfenylacetamido)benzylová skupina;

20 (vi) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená atom vodíku a druhá znamená aromatickou acylovou skupinu, jako je 4-benzoylamino-benzylová, 4-(1-naftoylamino)benzylová nebo 4-(2-naftoylamino)benzylová skupina;

25 (vii) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jak R^a a R^b znamená alkylové skupiny, které mohou být stejné nebo různé, jako je 4-dimethylamino-benzylová, 4-diethylamino-benzylová nebo 4-(N-methyl-N-ethylamino)benzylová skupina;

30 (viii) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alkylovou skupinu a druhá znamená aralkylovou skupinu, jako je 4-(N-ethyl-N-benzylamino)benzylová, 4-(N-terc.butyl-N-benzylamino)benzylová nebo 4-(N-hexyl-N-benzylamino)benzylová skupina;

35 (ix) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alkylovou skupinu a druhá znamená arylovou skupinu, jako je 4-(N-methyl-N-fenylamino)benzylová nebo 4-(N-oktyl-N-fenylamino)benzylová skupina;

40 (x) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alkylovou skupinu a druhá znamená alifatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-propyl-N-acetylamino)benzylová nebo 4-(N-ethyl-N-hexanoylamino)benzylová skupina;

45 (xi) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alkylovou skupinu a druhá znamená aromatickou skupinou substituovanou alifatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-ethyl-N-fenylacetylamino)benzylová nebo 4-[N-methyl-N-(6-fenylhexanoyl)amino]benzylová skupina;

50 (xii) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alkylovou skupinu a druhá znamená aromatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-methyl-N-benzoylamino)benzylová nebo 4-(N-heptyl-N-benzoylamino)benzylová skupina;

(xiii) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž obě skupiny R^a i R^b znamenají aralkylové skupiny, které mohou být shodné nebo různé, jako je 4-di-benzylaminobenzylová nebo 4-[N-benzyl-N-(2-naftylmethyl)amino]benzylová skupina;

- (xiv) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená aralkylovou skupinu a druhá znamená arylovou skupinu, jako je 4-(N-benzyl-N-fenylamino)benzylová nebo 4-[N-(3-fenylpropyl)-N-fenylamino]benzylová skupina;
- 5 (xv) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená aralkylovou skupinu a druhá znamená alifatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-benzyl-N-acetylamino)benzylová nebo 4-(N-benzyl-N-pentanoylamino)benzylová skupina;
- 10 (xvi) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená aralkylovou skupinu a druhá znamená aromatickou skupinou substituovanou alifatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-benzyl-N-fenylacetylamino)benzylová nebo 4-[N-benzyl-N-(4-fenylbutyryl)amino]benzylová skupina;
- 15 (xvii) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená aralkylovou skupinu a druhá znamená aromatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-benzyl-N-benzoylamino)benzylová nebo 4-[N-(2-fenylethyl)-N-benzoylamino]benzylová skupina;
- 20 (xviii) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž obě skupiny R^a i R^b znamenají arylové skupiny, které mohou být shodné nebo různé, jako je 4-difenylaminobenzylová nebo 4-[N-(2-naftyl)-N-fenylamino]benzylová skupina;
- 25 (xix) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená arylovou skupinu a druhá znamená alifatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-fenyl-N-acetylamino)benzylová nebo 4-(N-fenyl-N-hexanoylamino)benzylová skupina;
- 30 (xx) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená arylovou skupinu a druhá znamená aromatickou skupinou substituovanou alifatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-fenyl-N-fenylacetylamino)benzylová nebo 4-[N-fenyl-N-(4-fenylbutyryl)amino]benzylová skupina;
- 35 (xxi) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená arylovou skupinu a druhá znamená aromatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-fenyl-N-benzoylamino)benzylová skupina;
- 40 (xxii) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž obě skupiny R^a i R^b znamenají alifatické acylové skupiny, které mohou být shodné nebo různé, jako je 4-diacetylaminobenzylová nebo 4-(N-butyryl-N-hexanoylamino)benzylová skupina;
- 45 (xxiii) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alifatickou acylovou skupinu a druhá znamená aromatickou skupinou substituovanou alifatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-acetyl-N-fenylacetylamino)benzylová nebo 4-(N-butyryl-N-fenylacetylamino)benzylová skupina;
- 50 (xxiv) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená alifatickou acylovou skupinu a druhá znamená aromatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-acetyl-N-benzoylamino)benzylová nebo 4-[N-butyryl-N-(2-naftoyl)amino]benzylová skupina;
- 55 (xxv) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jak R^a tak R^b znamená aromatickou skupinou substituované alifatické acylové skupiny, které mohou být shodné nebo různé, jako je 4-(N,N-difenylacetylamino)benzylová nebo 4-[N-fenylacetyl-N-(4-fenylbutyryl)amino]benzylová skupina;

(xxvi) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jedna ze skupin R^a a R^b znamená aromatickou skupinou substituovanou alifatickou acylovou skupinu a druhá znamená aromatickou acylovou skupinu, jako je 4-(N-fenylacetyl-N-benzoylamino)-benzylová nebo 4-[N-fenylacetyl-N-(2-naftoyl)amino]benzylová skupina a

5

(xxvii) aralkylové skupiny substituované substituovanou aminovou skupinou, v níž jak R^a tak R^b znamená aromatické acylové skupiny, které mohou být shodné nebo různé, jako je 4-dibenzoylaminobenzylová nebo 4-[N-benzoyl-N-(2-naftoyl)amino]benzylová skupina.

10 Mezi specifické příklady substituovaných skupin odvozených od indolového, indolinového, azaindolového, azaindolinového, imidazopyridinového a imidazopyrimidinového kruhu, z nichž každá je substituována, s výhodou 1 až 3 substituenty α , které mohou znamenat X, patří například:

15 indolové cyklické skupiny, jako je 3-trifenylmethylindol-1-ylová, 1-methylindol-3-ylová, 1-methylindol-2-ylová, 1-ethylindol-2-ylová, 5-methoxy-1,2-dimethylindol-3-ylová, 5-hydroxy-1-methylindol-3-ylová, 1-isopropylindol-3-ylová, 2-ethyl-1-methylindol-3-ylová, 5-methoxy-1-methylindol-3-ylová, 5-hydroxy-1,2-dimethylindol-3-ylová, 5-butoxy-1-methylindol-3-ylová, 1,4,7-trimethylindol-3-ylová, 1,6-dimethylindol-3-ylová, 5-brom-6-chlor-1-methylindol-3-ylová, 5-bromindol-3-ylová, 5-hydroxy-1-isobutylindol-3-ylová, 5-fluor-1-methylindol-2-ylová, 5-chlor-1-methylindol-2-ylová, 5-hydroxy-1-methylindol-2-ylová, 5-methoxy-1-methylindol-2-ylová, 5-brom-1-methylindol-2-ylová, 1-ethyl-5-nitroindol-2-ylová, 1,5-dimethylindol-2-ylová, 5-amino-1-methylindol-2-ylová, 5-acetamido-1-methylindol-2-ylová, 5-benzamido-1-ethylindol-2-ylová, 1-methyl-5-methylaminoindol-2-ylová, 5-butylamino-1-methylindol-2-ylová, 5-(N-benzoyl-N-methylamino)-1-methylindol-2-ylová, 1-methyl-5-fenylaminoindol-2-ylová, 5-acetamidoindol-2-ylová, 5-benzamido-1-butylindol-2-ylová, 4-chlor-1-methylindol-2-ylová, 3-methoxy-1-methylindol-2-ylová, 6-fluor-1-methylindol-2-ylová, 6-chlor-1-ethylindol-2-ylová, 6-methoxy-1-methylindol-2-ylová, 5,6-dimethoxy-1-methylindol-2-ylová, 7-methoxyindol-2-ylová, 1-methylindol-5-ylová, 1-butylindol-5-ylová, 1-ethylindol-5-ylová, 1-methylindol-4-ylová, 1-isopropylindol-4-ylová a 1-butylindol-4-ylová skupina;

indolinové cyklické skupiny, jako je 5-methoxyindolin-1-ylová, 1-methylindolin-2-ylová, 1-ethylindolin-2-ylová, 1-propylindolin-2-ylová, 1-butylindolin-2-ylová a 1-isopropylindolin-2-ylová skupina;

35

azaindolové cyklické skupiny, jako je 1-methyl-7-azaindol-3-ylová, 1-isopropyl-7-azaindol-3-ylová, 1-methyl-7-azaindol-2-ylová a 1-methyl-6-azaindol-2-ylová skupina;

40 azaindolinové cyklické skupiny, jako je 1-methyl-7-azaindolin-2-ylová, 1-ethyl-7-azaindolin-2-ylová, 1-isopropyl-7-azaindolin-2-ylová a 1-butyl-7-azaindolin-7-ylová skupina;

imidazopyridinové cyklické skupiny, jako je 7-methylimidazo[4,5-b]pyridin-2-ylová, 1-butylimidazo[4,5-b]pyridin-2-ylová, 1-methylimidazo[4,5-b]pyridin-2-ylová, 1-propylimidazo[4,5-b]pyridin-2-ylová, 5-chlor-1-methylimidazo[4,5-b]pyridin-2-ylová, 5-methoxy-1-methylimidazo[4,5-b]pyridin-2-ylová, 6,8-dibromimidazo[1,2-a]pyridin-2-ylová, 8-hydroxyimidazo[1,2-a]pyridin-2-ylová, 6-chlorimidazo[1,2-a]pyridin-2-ylová, 2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-7-ylová, 2-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-8-ylová, 3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-ethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3,7-dimethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 5-chlor-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 5-chlor-3-fenylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 5-brom-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-methyl-6-trifluormethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-isopropyl-6-trifluormethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-(3-chlorbenzyl)imidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-benzylamido[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-(4-chlorbenzyl)imidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-(4-fenylbenzyl)imidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 6-brom-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 6-brom-3-ethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-

55

ylová, 6-brom-3-fenylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 6-chlor-3-methylimidazo[5,4-b]-
 pyridin-2-ylová, 3-butyl-6-chlorimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 5-methoxy-3-methyl-
 imidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-ethyl-5-methoxyimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 5-meth-
 oxy-3-propylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 5-methoxy-3-fenylimidazo[5,4-b]pyridin-2-
 5 ylová, 3-benzyl-5-methoxyimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-(3-chlorfenyl)-5-methoxy-
 imidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 5-hydroxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-ethyl-
 5-hydroxyimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-benzyl-5-hydroxyimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová,
 3-fenylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-(4-chlorfenyl)imidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-(3-
 chlorfenyl)imidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-(2-methylfenyl)imidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová,
 10 5-chlor-3-(3-chlorfenyl)imidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 5-methoxy-3-(3-methoxyfenyl)-
 imidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 5-hydroxy-3,6-dimethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová,
 5-methoxy-3,6-dimethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-5-
 ylová, 2,3-dimethylimidazo[5,4-b]pyridin-5-ylová, 3-ethyl-2-methylimidazo[5,4-b]pyridin-5-
 ylová, 3-methyl-2-fenylimidazo[5,4-b]pyridin-5-ylová, 2-[2-(3,5-diterc.butyl-4-hydroxy-
 15 fenyl)ethyl]-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-5-ylová, 2-(3-chlorfenyl)-3-methylimidazo[5,4-
 b]pyridin-5-ylová, 3-methyl-5-fenylthioimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 5-butylthio-3-
 methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-methyl-5-fenylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová,
 5-(3,5-diterc.butyl-4-hydroxyfenylthio)-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 5-ethoxy-
 3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 5-isopropoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-
 20 ylová, 5-acetoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-ethyl-5-fenoxy-6-trifluormethyl-
 imidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 7-chlor-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 7-chlor-3-
 propylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 6-hydroxy-3,5,7-trimethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-
 ylová, 3,5,7-trimethyl-6-nitroimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 6-amino-3,5,7-trimethyl-
 imidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-methyl-5-methylaminoimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová,
 25 5-dimethylamino-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 5-(N-butyl-N-ethylamino)-3-
 methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-methyl-5-fenylaminoimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová,
 5-benzylamino-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 5-(N-ethyl-N-fenylamino)-3-
 methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 5-acetamido-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová,
 5-benzoylamino-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-methyl-6-nitroimidazo[5,4-b]-
 30 pyridin-2-ylová, 6-amino-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 6-benzoylamino-3-
 methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 6-valeryl-3-butylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová,
 5-benzoyloxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 2-hydroxy-3-methylimidazo[5,4-b]-
 pyridin-5-ylová, 2-hydroxy-3H-imidazo[5,4-b]pyridin-5-ylová, 2-hydroxy-3-fenylimidazo-
 [5,4-b]pyridin-5-ylová, 2-methylthio-3H-imidazo[5,4-b]pyridin-5-ylová, 3-methyl-2-
 35 methylthioimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-benzyl-2-butylthioimidazo[5,4-b]pyridin-5-
 ylová, 5-terc.butylamino-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 5-terc.butylamino-3-
 propylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3,5,7-trimethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-(3-
 chlorfenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 3-(3,5-diterc.butyl-4-hydroxy-
 benzyl)-5,7-dimethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 5-acetoxy-3-methylimidazo[5,4-b]-
 40 pyridin-2-ylová, 5-acetoxy-3-ethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylová, 6-methoxy-3-methyl-
 imidazo[5,4-c]pyridin-2-ylová, 1-methylimidazo[5,4-c]pyridin-2-ylová a 1-butylimidazo[5,4-
 c]pyridin-2-ylová, skupina a

imidazopyrimidinové cyklické sloučeniny, jako je 3-methylimidazo[5,4-d]pyridin-2-ylová,
 45 3-ethylimidazo[5,4-d]pyridin-2-ylová, a 3-(3-methylbenzyl)-imidazo[5,4-d]pyrimidin-2-ylo-
 vá skupina.

Ze sloučenin podle tohoto vynálezu jsou výhodné ty sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli,
 v nichž:

50

(A1) X znamená indolylovou, indolinylovou, azaindolylovou, imidazopyridylovou nebo
 imidazopyrimidinylovou skupinu, která není substituována nebo je substituována jedním až třemi
 substituenty α ,

α substituent znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzyloxykupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, acetoxyskupinu, fenylthioskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu nebo aminovou skupinu obecného vzorce $-NR^aR^b$, v němž

5

R^a a R^b nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aralkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, alifatickou acylovou skupinu s 1 až 11 atomy uhlíku, alifatickou acylovou skupinu s 8 až 12 atomy uhlíku substituovanou arylovou skupinou nebo aromatickou acylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku,

10

arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, která buď není substituována, nebo je substituována alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající ze substituentů β , přičemž

15

β substituent znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, fenylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo aminovou skupinu obecného vzorce $-NR^aR^b$, v němž R^a a R^b znamenají jak shora uvedeno s tím, že jestliže R^a nebo R^b znamená arylovou skupinu nebo skupinu obsahující arylovou skupinu, tato arylová skupina sama již není dále substituována

20

skupinou obecného vzorce $-NR^aR^b$, nebo aralkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, která není substituována nebo je substituována alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny substituentů β ,

25

a/nebo

(A2) Y znamená atom kyslíku nebo atom síry

a/nebo

30

(A3) Z znamená 2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenylmethylovou, 2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethylovou, 2,4-dioxooxazolidin-5-ylmethylovou, 3,5-dioxooxadiazolidin-2-ylmethylovou nebo N-hydroxyureidomethylovou skupinu

35

a/nebo

(A4) R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atom halogenu

40

a/nebo

(A5) m znamená číslo od 1 do 5

a zvláště sloučeniny, v nichž X znamená jak uvedeno pod (A1), Y znamená jako v (A2), Z znamená jako v (A3), R znamená jako v (A4) a m znamená jako v (A5).

45

Výhodnějšími sloučeninami podle tohoto vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, v nichž:

50

(B1) X znamená indolylovou, indolinylovou, imidazopyridylovou nebo imidazopyrimidinylovou skupinu, která není substituována nebo je substituována jedním až třemi substituenty α ,

α substituent znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzyloxy skupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, acetoxy skupinu, fenylthio skupinu, alkylthio skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, nitro skupinu nebo aminovou skupinu obecného vzorce $-NR^aR^b$, v němž

5 R^a a R^b nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aralkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, alifatickou acylovou skupinu s 1 až 11 atomy uhlíku, alifatickou acylovou skupinu s 8 až 12 atomy uhlíku substituovanou arylovou skupinou nebo aromatickou acylovou skupinu se 7 až 10
10 11 atomy uhlíku,

arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, která buď není substituována, nebo je substituována alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající ze substituentů β , přičemž

15 β substituent znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitro skupinu, fenyllovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, nitro skupinu, fenyllovou skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo aminovou skupinu obecného vzorce $-NR^aR^b$, v němž R^a a R^b znamenají jak shora uvedeno, nebo

20 aralkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, která není substituována nebo je substituována alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny substituentů β ,

a/nebo

25 (B2) Y znamená atom kyslíku

a/nebo

30 (B3) Z znamená 2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenylmethylovou, 2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethylovou nebo 2,4-dioxooxazolidin-5-ylmethylovou skupinu

a/nebo

35 (B4) R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atom halogenu

a/nebo

40 (B5) m znamená číslo od 1 do 5

a zvláště sloučeniny, v nichž X znamená jak uvedeno pod (B1), Y znamená jako v (B2), Z znamená jako v (B3), R znamená jako v (B4) a m znamená jako v (B5).

45 Ještě výhodnějšími sloučeninami podle tohoto vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, v nichž:

(C1) X znamená indolylovou, indolinylovou nebo imidazopyridylovou skupinu, která není substituována nebo je substituována jedním až třemi substituenty α ,

50 α substituent znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzyloxy skupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, acetoxy skupinu, fenylthio skupinu, alkylthio skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, nitro skupinu nebo aminovou skupinu obecného vzorce $-NR^aR^b$, v němž

5 R^a a R^b nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aralkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, alifatickou acylovou skupinu s 1 až 11 atomy uhlíku, alifatickou acylovou skupinu s 8 až 12 atomy uhlíku substituovanou aromatickou skupinou nebo aromatickou acylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku,

arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, která buď není substituována, nebo je substituována jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny sestávající ze substituentů β , přičemž

10 β substituent znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, fenylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo aminovou skupinu obecného vzorce $-NR^aR^b$, v němž R^a a R^b znamenají jak shora uvedeno, nebo

15 aralkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, která není substituována nebo je substituována alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny substituentů β ,

a/nebo

20 (C2) Y znamená atom kyslíku

a/nebo

25 (C3) Z znamená 2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenylmethylovou nebo 2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethylovou skupinu

a/nebo

30 (C4) R znamená atom vodíku, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, atom fluoru nebo atom chloru

a/nebo

35 (C5) m znamená číslo od 1 do 5

a zvláště sloučeniny, v nichž X znamená jak uvedeno pod (C1), Y znamená jako v (C2), Z znamená jako v (C3), R znamená jako v (C4) a m znamená jako v (C5).

40 Ještě výhodnějšími sloučeninami podle tohoto vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, v nichž:

(D1) X znamená indolinylovou nebo imidazopyridylovou skupinu, která není substituována nebo je substituována jedním až třemi substituenty α ,

45 α substituent znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzyloxyskupinu, atom halogenu, fenylthioskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

a/nebo

50 (D2) Y znamená atom kyslíku

a/nebo

55 (D3) Z znamená 2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethylovou skupinu

a/nebo

(D4) R znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu

5

a/nebo

(D5) m znamená číslo od 1 do 5

10 a zvláště sloučeniny, v nichž X znamená jak uvedeno pod (D1), Y znamená jako v (D2), Z znamená jako v (D3), R znamená jako v (D4) a m znamená jako v (D5).

Nejvýhodnějšími sloučeninami podle tohoto vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, v nichž:

15

(E1) X znamená imidazopyridylovou skupinu, která není substituována nebo je substituována jedním až třemi substituenty α ,

20

α substituent znamená methylovou, ethylovou nebo isopropylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, isopropoxyskupinu, benzyloxyskupinu, atom fluoru nebo chloru, fenylothioskupinu, methylthioskupinu, ethylthioskupinu nebo fenylovou skupinu,

a/nebo

25 (E2) Y znamená atom kyslíku

a/nebo

(E3) Z znamená 2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethylovou skupinu

30

a/nebo

(E4) R znamená atom vodíku

35

a/nebo

(E5) m znamená číslo od 1 do 5

40 a zvláště sloučeniny, v nichž X znamená jak uvedeno pod (E1), Y znamená jako v (E2), Z znamená jako v (E3), R znamená jako v (E4) a m znamená jako v (E5).

Každá ze sloučenin podle tohoto vynálezu obsahuje ve své molekule bazickou skupinu. Může se tedy konvenčními způsoby převést na sůl s kyselinami. Neexistuje žádné zvláštní omezení, pokud jde o povahu těchto solí, s tím, že jestliže se tyto sloučeniny používají v lékařství, jsou farmaceuticky přijatelné, tj. nejsou méně aktivní nebo nepříjemně méně aktivní nebo toxičtější nebo nepříjemně toxičtější než původní sloučenina. Jestliže se však tato sloučenina používá nikoliv pro lékařské účely, např. jako meziprodukt pro přípravu jiných sloučenin, toto omezení se nepoužije, a potom tedy neexistuje žádné omezení povahy těchto solí při jejich tvorbě. Mezi příklady těchto solí patří: soli s minerálními kyselinami, zvláště s halogenovodíkovými kyselinami (jako je fluorovodíková, bromovodíková, jodovodíková a chlorovodíková kyselina), kyselina dusičná, kyselina chloristá, kyselina uhličitá, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná, soli s nižšími alkylsulfonovými kyselinami, jako je methansulfonová kyselina, trifluormethansulfonová kyselina nebo ethansulfonová kyselina, soli s arylsulfonovými kyselinami, jako benzensulfonová nebo p-toluensulfonová kyselina, soli s organickými karboxylovými kyselinami, jako je kyselina octová, jablečná, jantarová, benzoová, skořicová, askorbová, mléčná,

55

glukonová nebo citronová, a soli s aminokyselinami, jako je glutamová nebo asparagová kyselina. Výhodnými jsou farmaceuticky přijatelné soli.

5 Sloučenina podle tohoto vynálezu se může konvenčními způsoby převést také na sůl s bází. Mezi příklady těchto solí patří: soli s alkalickým kovem, jako je sodík, draslík nebo lithium, soli s kovem alkalických zemin, jako je baryum nebo vápník, a soli s jinými kovy, jako je hořečík nebo hliník. Výhodnými jsou farmaceuticky přijatelné soli.

10 Sloučeniny obecného vzorce I podle tohoto vynálezu mohou existovat ve formě různých isomerů, díky přítomnosti asymetrických atomů uhlíku. Jestliže indolinový nebo azaindolinový kruh je substituován v poloze 2 nebo 3, atomy uhlíku v těchto polohách jsou asymetrické, a jestliže Z znamená 2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethylou nebo 2,4-dioxooxazolidin-5-ylmethylou skupinu, atom uhlíku v poloze 5 je asymetrický. I když všechny tyto isomery jsou reprezentovány
15 jediným obecným vzorcem I, tento vynález zahrnuje jak jednotlivé, izolované isomery, tak směsi, včetně racemátů a isomerů, které mohou být v těchto směsích přítomny v jakýchkoliv poměrech. Jestliže se používají způsoby stereospecifické syntézy nebo jestliže se jako výchozí materiály používají opticky aktivní sloučeniny, mohou se přímo připravovat jednotlivé isomery. Na druhé straně, jestliže se připraví směsi isomerů, jednotlivé isomery se mohou získat konvenčními
20 štěpicími technikami.

20 Sloučeniny obecného vzorce I, v němž Z znamená 2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethylou, 2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenylmethylou, 2,4-dioxooxazolidin-5-ylmethylou nebo 3,5-dioxooxadiazolidin-2-ylmethylou skupinu, mohou existovat ve formě různých tautomerních isomerů, jak je to uvedeno v následujících schématech α , β , γ , δ :

25

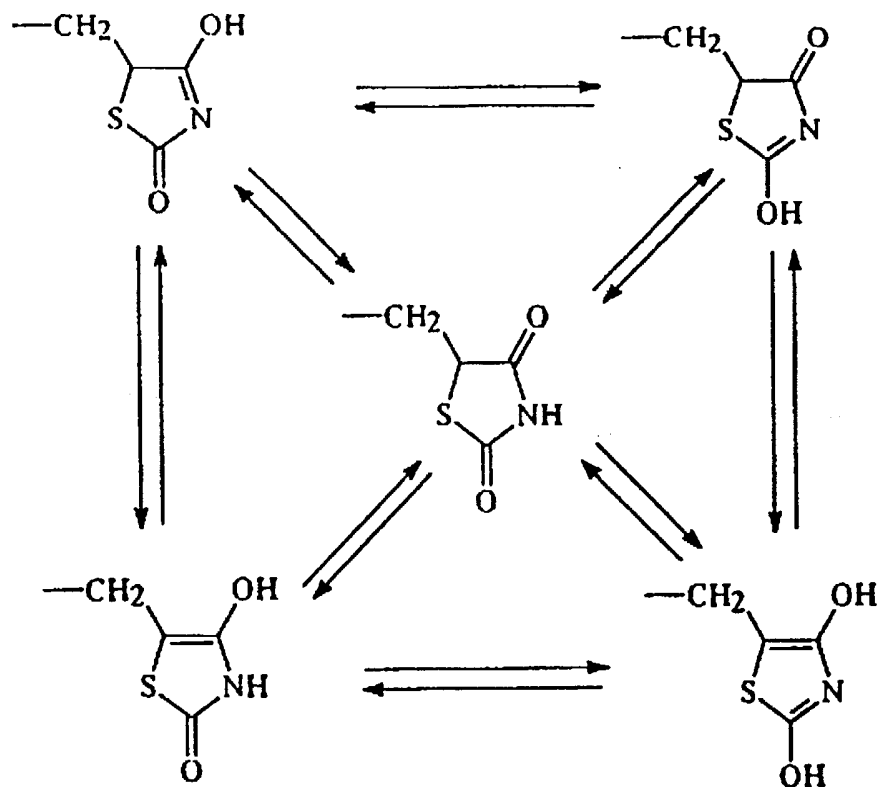
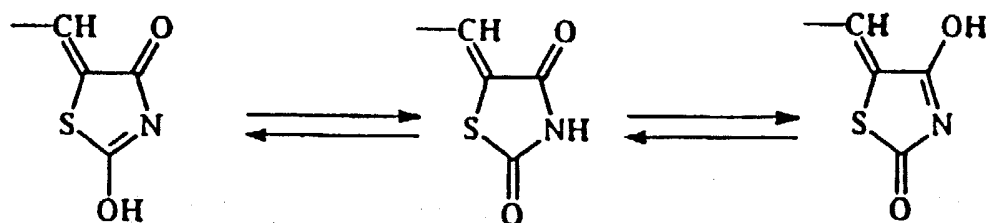
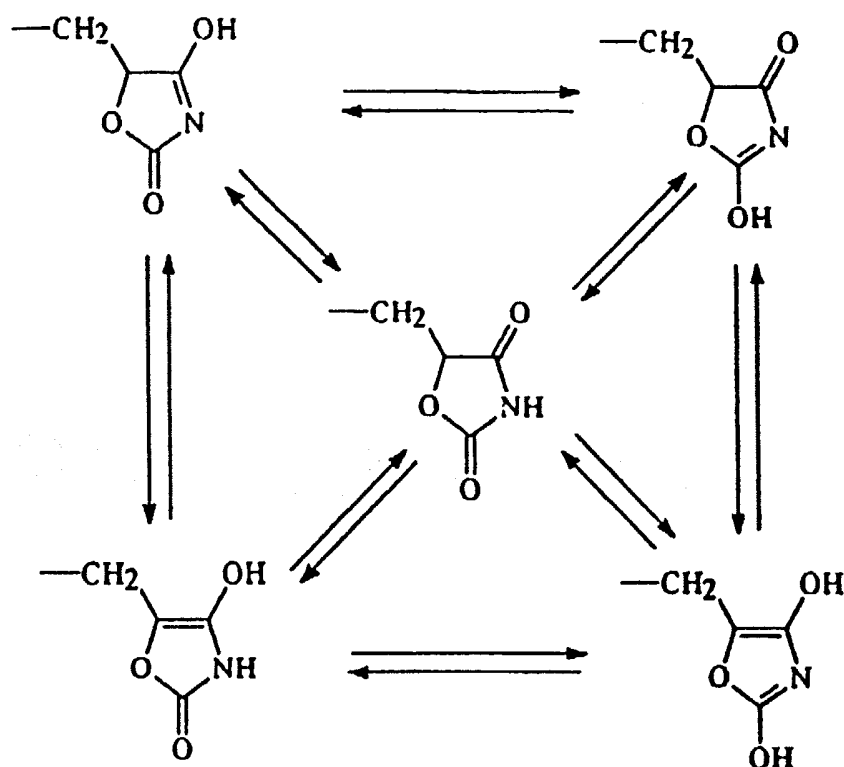
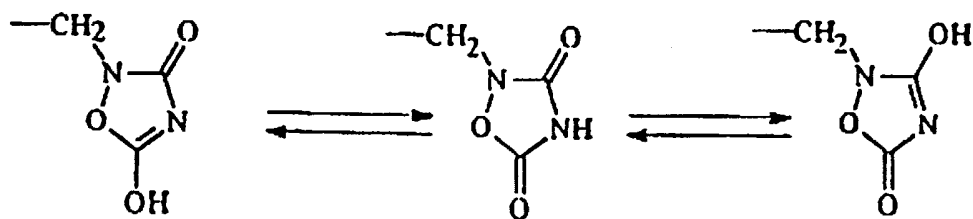
Schéma α 

Schéma β Schéma γ

5

Schéma δ

10



15

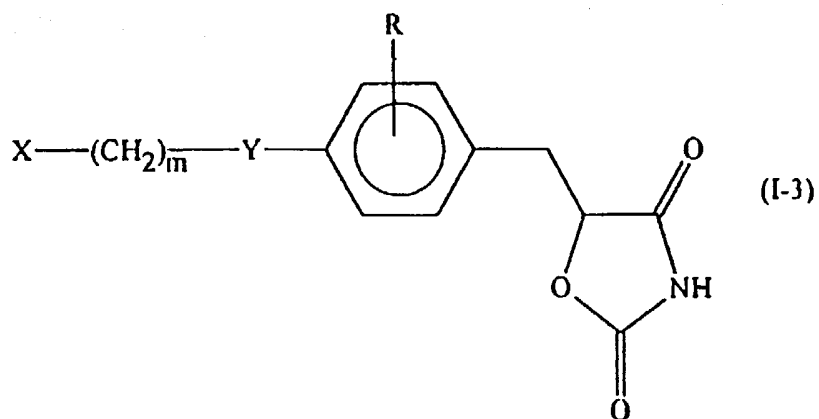
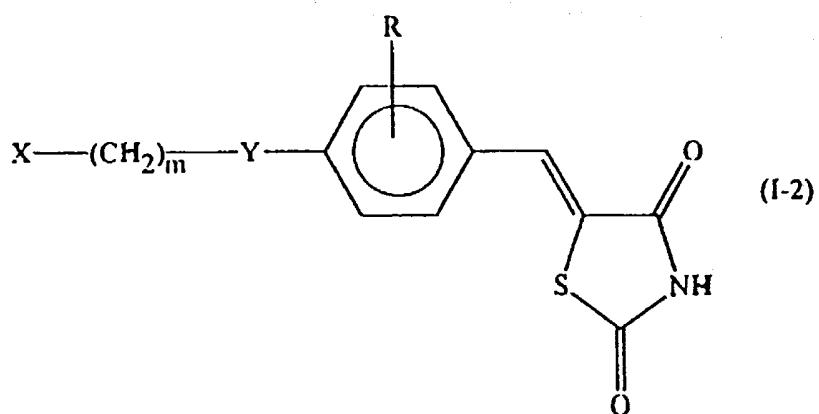
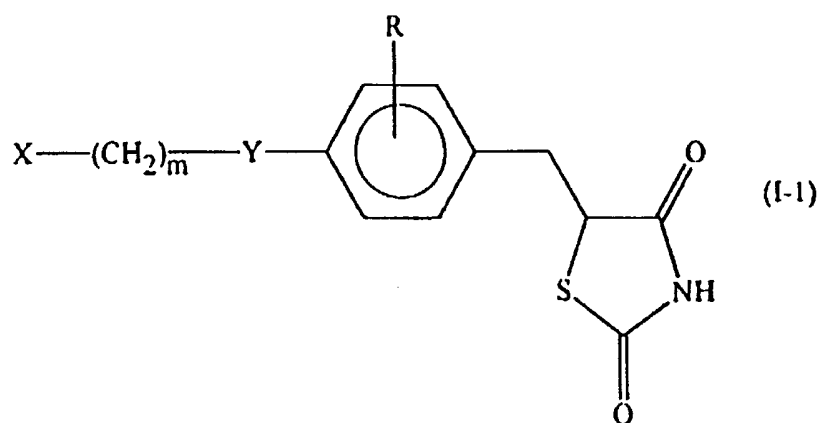
Ve shora uvedeném obecném vzorci I všechny tautomery na bázi tohoto vzorce a směsi stejných molekulových hmotností nebo nestejných hmotností těchto tautomerů jsou představovány jedním

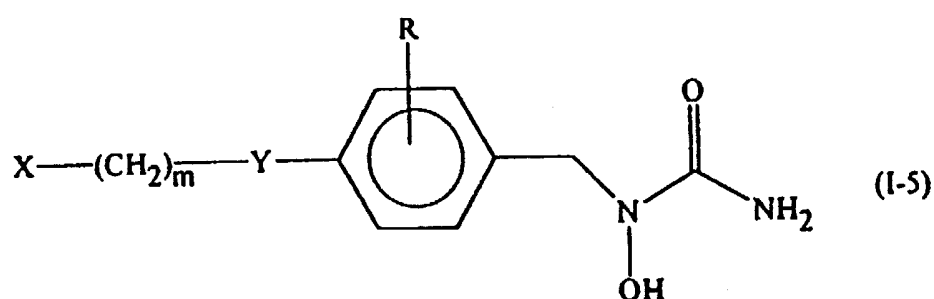
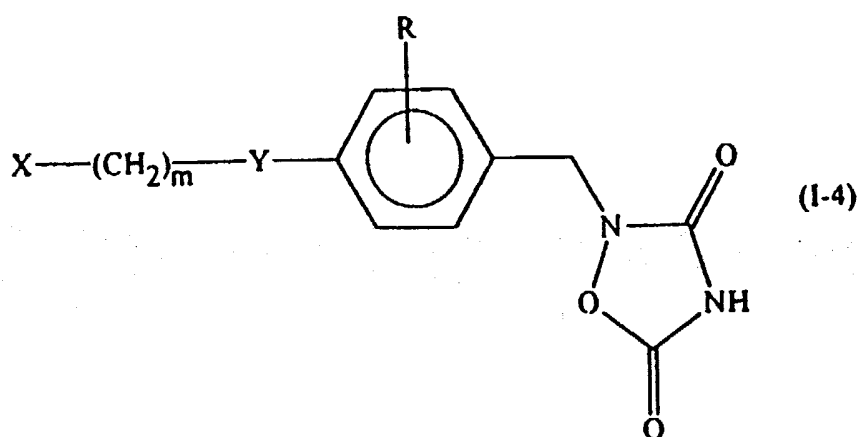
obecným vzorcem. Všechny tyto isomery a směsi těchto isomerů jsou tedy zahrnuty v tomto vynálezu.

5 Tento vynález zahrnuje také všechny solváty, například hydráty, sloučenin obecného vzorce I a jejich solí, jestliže příslušná sloučenina tvoří solvát.

10 Tento vynález zahrnuje také všechny sloučeniny, které mohou být v žijících savcích, například v člověku, převedeny na sloučeninu obecného vzorce I nebo na její sůl působením metabolismu, tj. tak zvaná „pro-léčiva“ sloučenin obecného vzorce I a jejich soli.

Příklady některých sloučenin podle tohoto vynálezu jsou uvedeny v následujících obecných vzorcích I-1 až I-5:



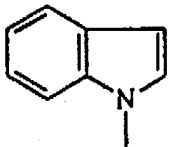
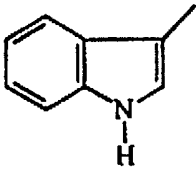
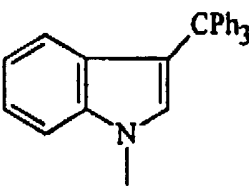
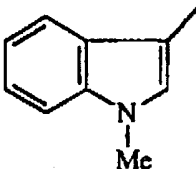
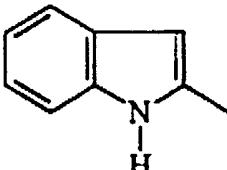
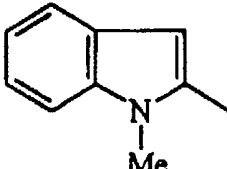
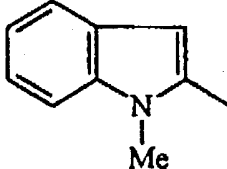
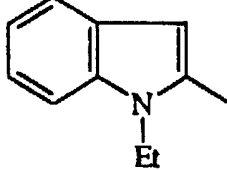


5 Ve shora uvedených vzorcích jsou substituenty definovány tak, jak je to uvedeno v následujících tabulkách 1 až 5. To znamená, že tabulka 1 se týká obecného vzorce I-1, tabulka 2 se týká obecného vzorce I-2 a tak dále, až tabulka 5 se týká obecného vzorce I-5. V tabulkách jsou použity následující zkratky:

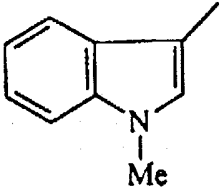
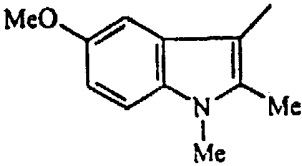
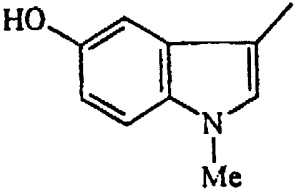
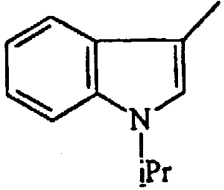
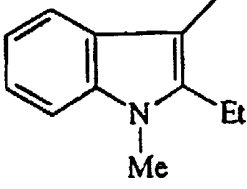
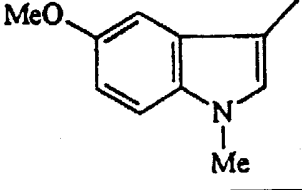
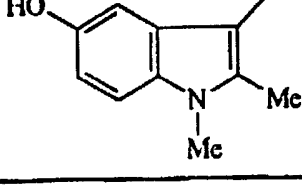
- Ac znamená acetylovou skupinu
- 10 Bu znamená butylovou skupinu
- iBu znamená isobutylovou skupinu
- tBu znamená terc.butylovou skupinu
- Bz znamená benzylovou skupinu
- Et znamená ethylovou skupinu
- 15 Me znamená metylovou skupinu
- Ph znamená fenylovou skupinu
- Pr znamená propylovou skupinu
- iPr znamená isopropylovou skupinu
- Prn znamená propionylovou skupinu

20

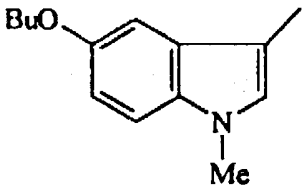
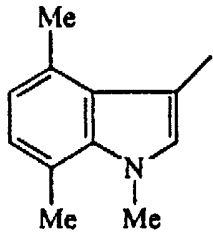
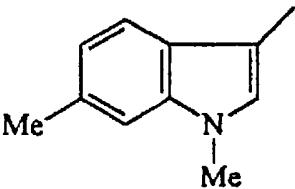
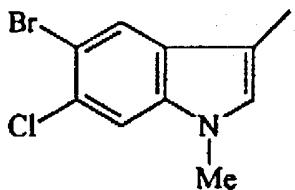
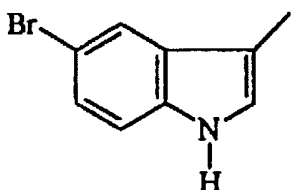
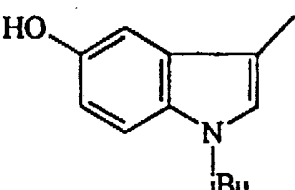
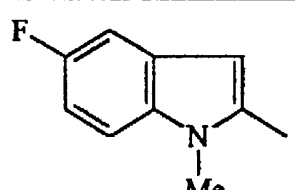
Tabulka 1

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-1		O	2	H
1-2		O	2	H
1-3		O	2	H
1-4		O	2	H
1-5		O	1	H
1-6		O	1	H
1-7		O	2	H
1-8		O	1	H

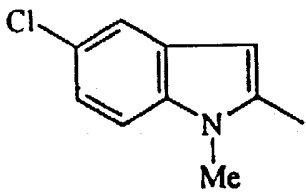
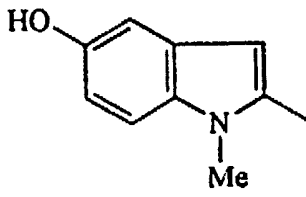
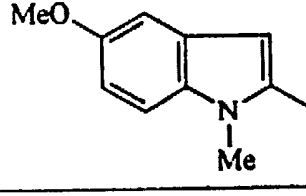
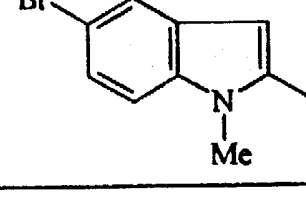
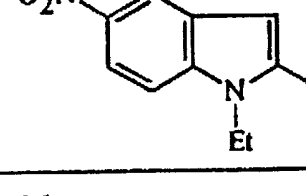
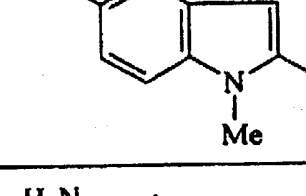
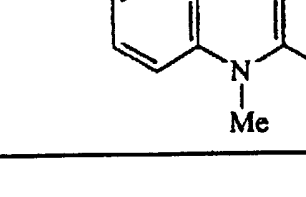
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-9		O	3	H
1-10		O	1	H
1-11		O	5	Me
1-12		S	1	H
1-13		O	2	MeO
1-14		O	1	H
1-15		O	1	H

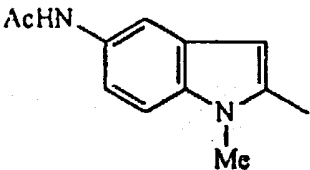
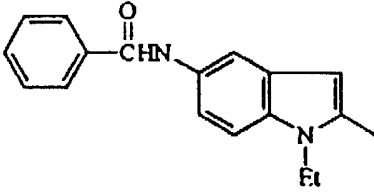
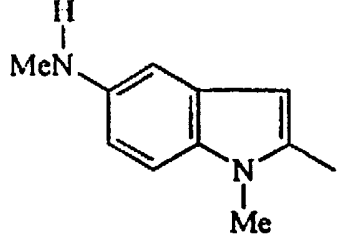
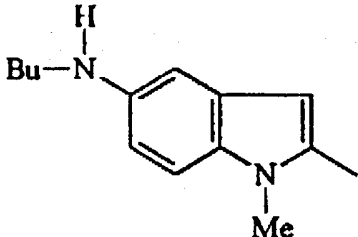
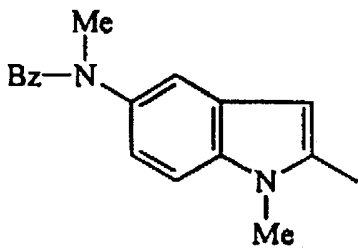
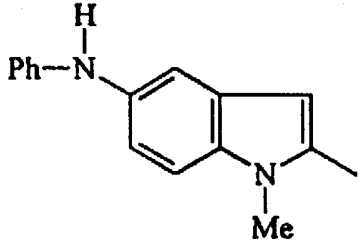
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-16		O	1	H
1-17		S	4	Cl
1-18		O	3	OH
1-19		S	2	Bu
1-20		O	5	H
1-21		O	1	H
1-22		O	1	H

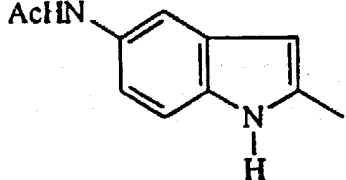
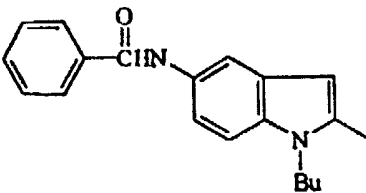
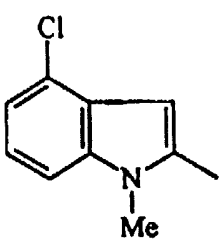
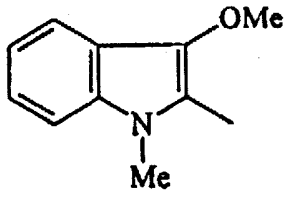
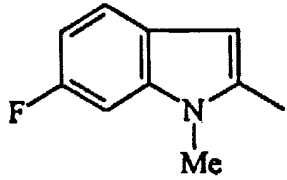
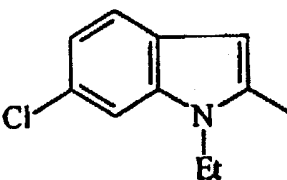
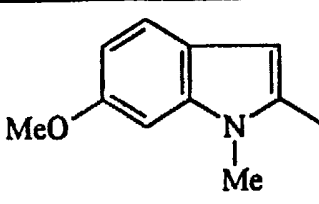
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-23		O	1	H
1-24		O	1	H
1-25		O	1	H
1-26		O	1	H
1-27		O	1	H
1-28		O	1	H
1-29		O	1	H

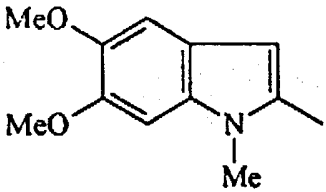
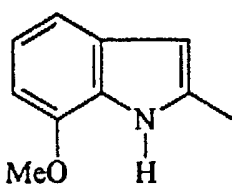
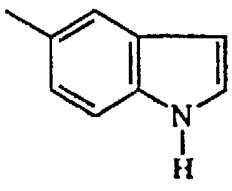
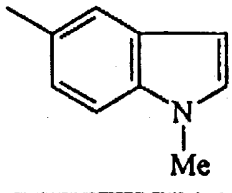
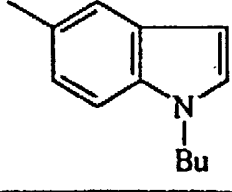
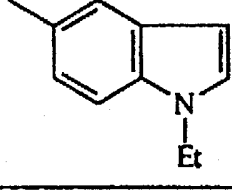
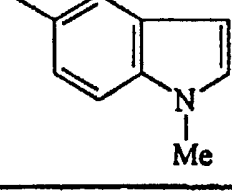
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-30		O	1	H
1-31		O	1	H
1-32		O	1	H
1-33		O	1	H
1-34		O	1	H
1-35		O	1	H

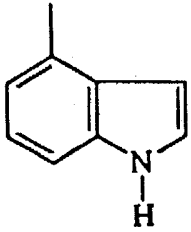
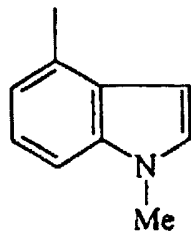
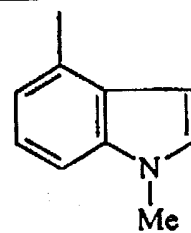
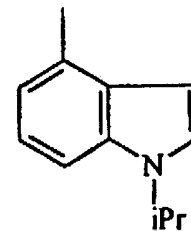
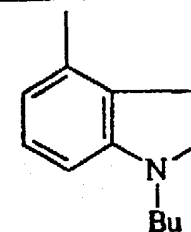
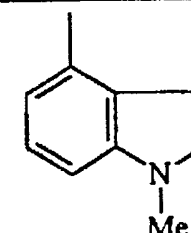
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-36		S	2	Me
1-37		O	4	MeO
1-38		O	1	H
1-39		O	1	H
1-40		O	1	H
1-41		O	2	Cl
1-42		O	1	H

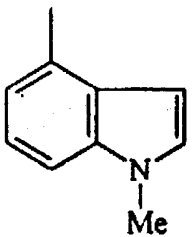
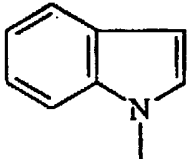
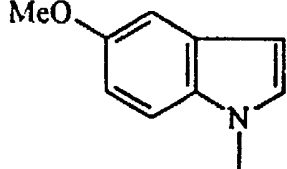
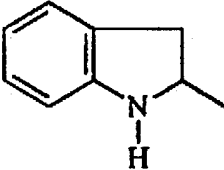
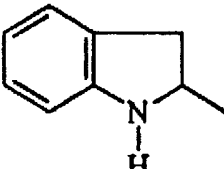
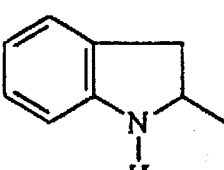
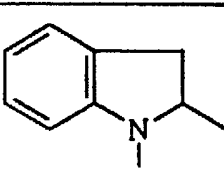
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-43		O	4	H
1-44		S	1	H
1-45		O	1	H
1-46		O	1	H
1-47		O	2	H
1-48		S	1	Me
1-49		O	4	Me

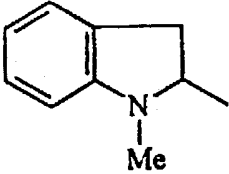
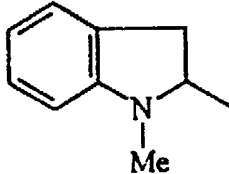
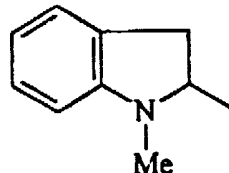
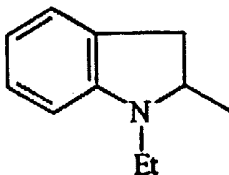
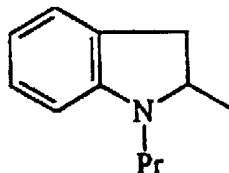
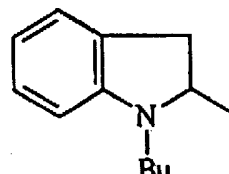
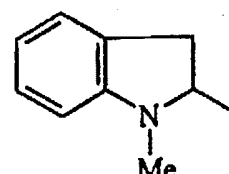
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-50		O	1	H
1-51		O	1	H
1-52		O	2	H
1-53		O	2	Me
1-54		S	3	H
1-55		O	1	MeO

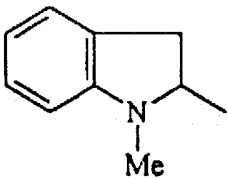
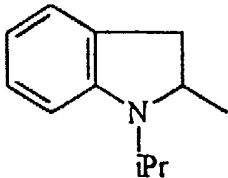
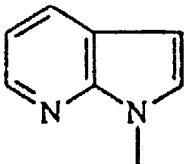
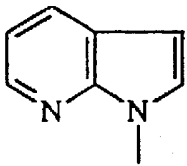
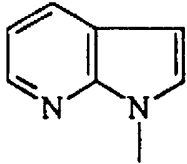
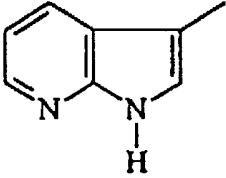
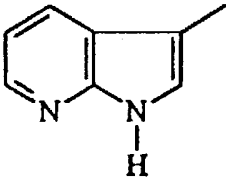
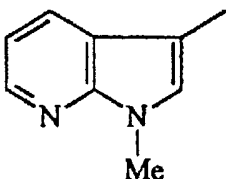
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-56		S	1	H
1-57		O	2	H
1-58		O	4	Me
1-59		O	1	H
1-60		O	2	H
1-61		S	3	H
1-62		O	1	H

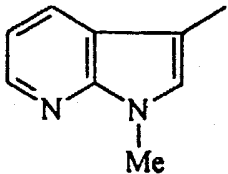
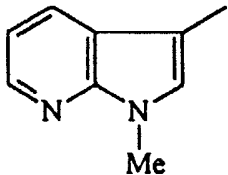
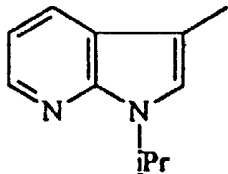
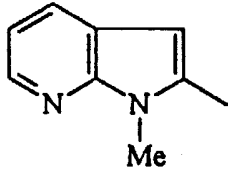
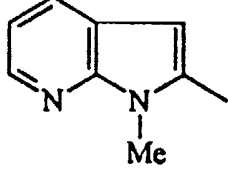
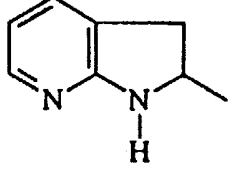
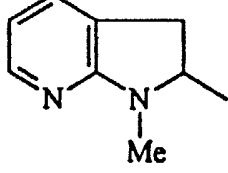
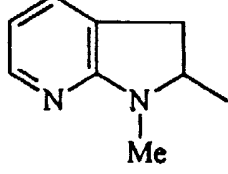
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-63		O	2	H
1-64		O	3	H
1-65		S	1	H
1-66		O	1	H
1-67		O	2	MeO
1-68		O	1	H
1-69		S	5	H

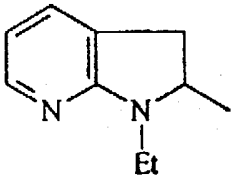
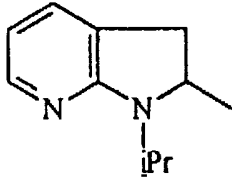
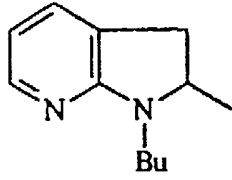
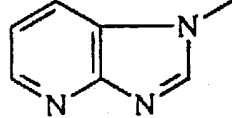
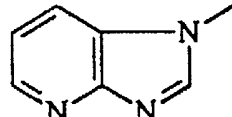
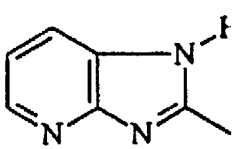
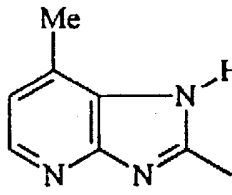
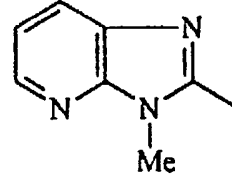
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-70		O	1	Cl
1-71		O	1	H
1-72		O	2	H
1-73		S	3	H
1-74		O	4	H
1-75		O	1	H
1-76		O	3	H
1-77		O	1	H

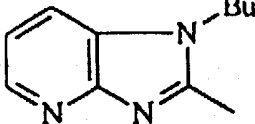
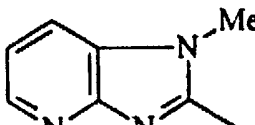
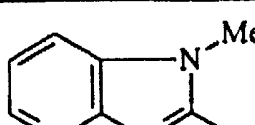
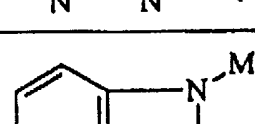
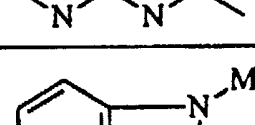
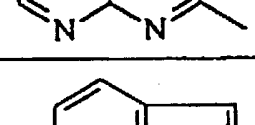
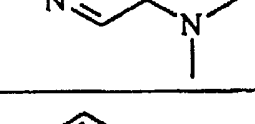
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-78		O	2	H
1-79		S	3	Me
1-80		O	2	Cl
1-81		O	1	H
1-82		O	2	H
1-83		O	1	H
1-84		S	1	H
1-85		O	2	H

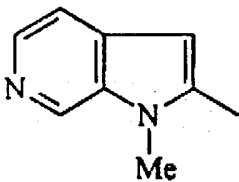
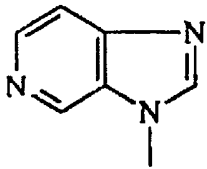
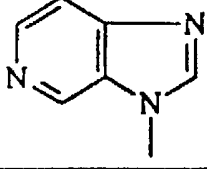
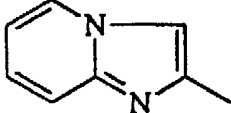
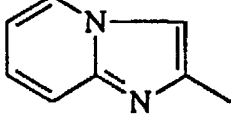
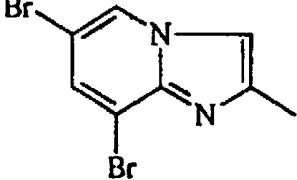
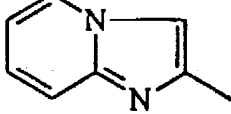
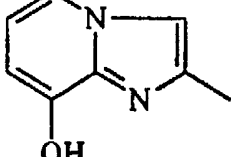
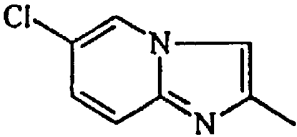
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-86		O	1	H
1-87		O	1	Me
1-88		S	4	H
1-89		O	2	H
1-90		S	3	H
1-91		O	1	H
1-92		O	2	H
1-93		O	1	H

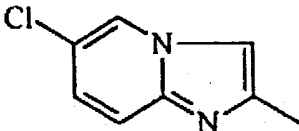
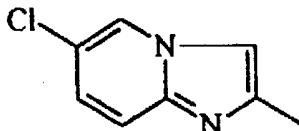
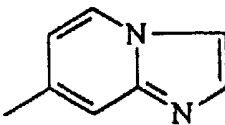
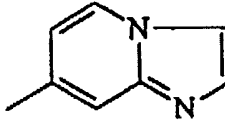
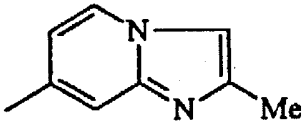
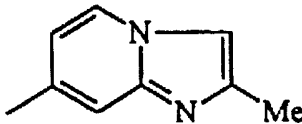
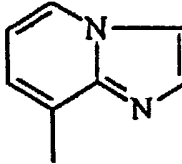
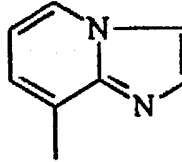
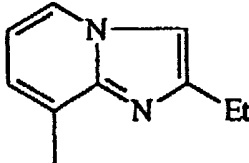
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-94		O	1	H
1-95		O	1	Me
1-96		S	1	H
1-97		S	5	H
1-98		O	3	H
1-99		O	4	MeO
1-100		O	5	Cl
1-101		O	2	H
1-102		O	1	H

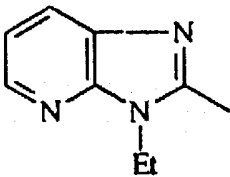
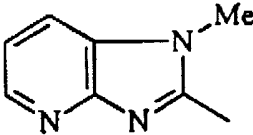
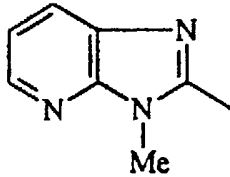
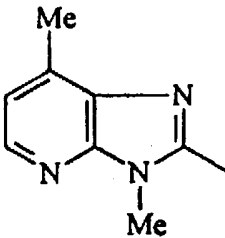
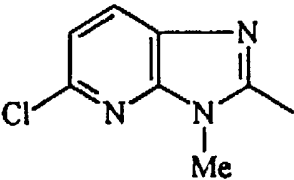
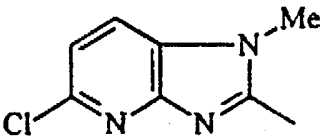
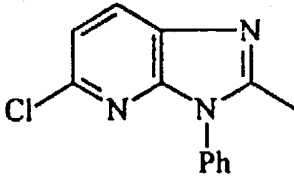
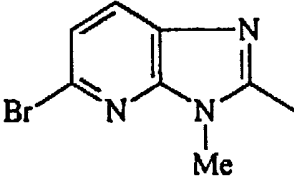
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-103		O	2	H
1-104		O	2	H
1-105		O	4	H
1-106		O	1	H
1-107		O	2	H
1-108		O	3	H
1-109		S	1	H
1-110		O	1	H
1-111		O	1	H

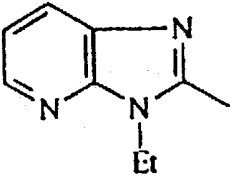
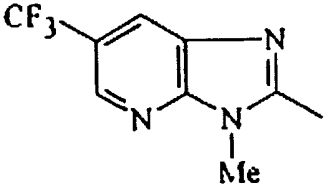
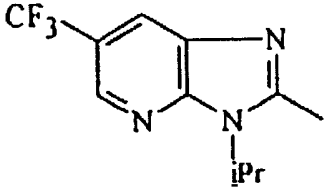
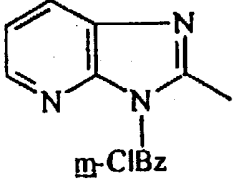
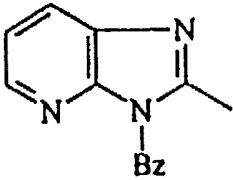
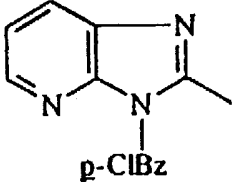
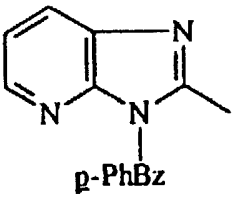
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-112		O	2	H
1-113		S	1	H
1-114		O	1	H
1-115		O	3	H
1-116		O	1	H
1-117		S	2	H
1-118		O	1	H
1-119		O	5	Me
1-120		O	1	MeO

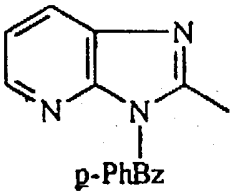
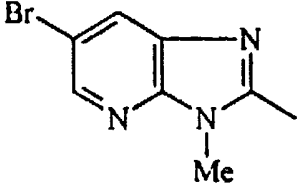
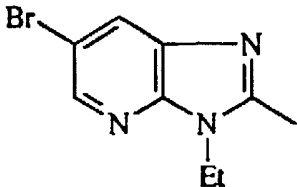
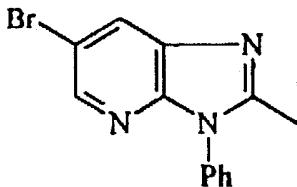
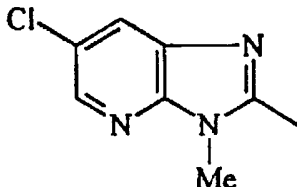
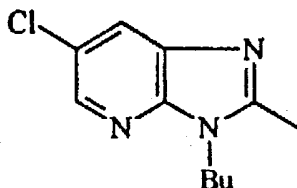
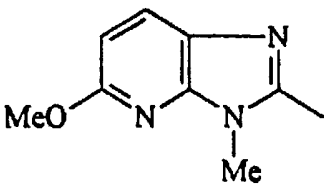
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-121		O	1	H
1-122		O	1	H
1-123		O	3	H
1-124		O	1	H
1-125		O	1	H
1-126		O	1	H
1-127		O	3	H
1-128		O	1	H

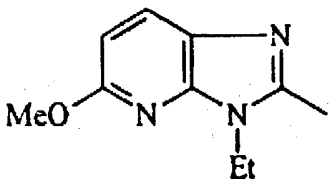
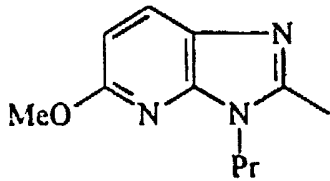
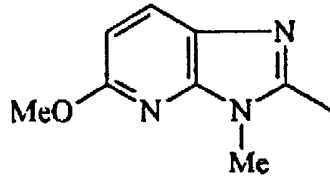
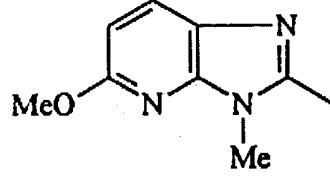
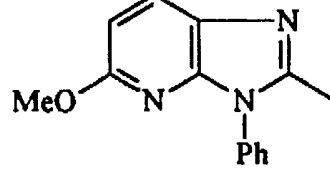
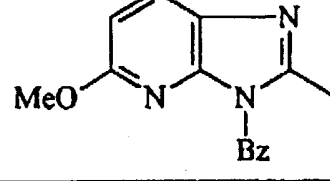
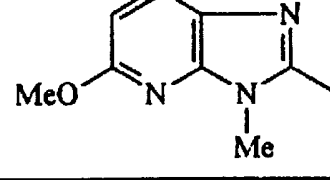
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-129		O	2	H
1-130		O	1	H
1-131		O	4	H
1-132		O	1	H
1-133		O	1	H
1-134		O	1	H
1-135		O	1	H

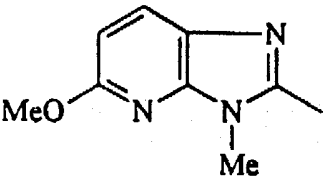
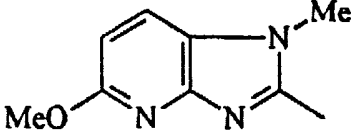
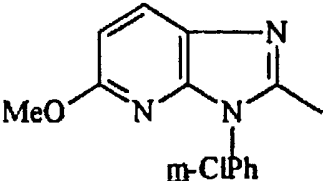
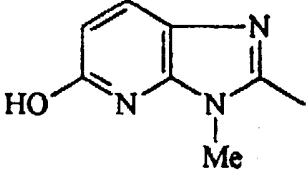
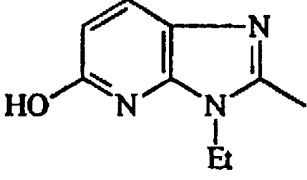
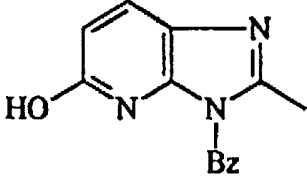
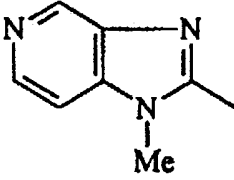
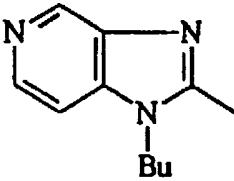
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-136		O	3	H
1-137		O	1	H
1-138		O	3	H
1-139		S	5	MeO
1-140		O	1	H
1-141		O	3	H
1-142		O	1	H

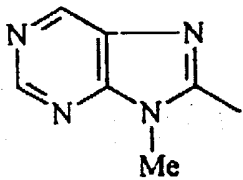
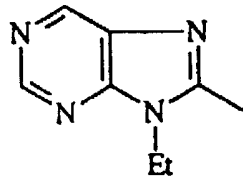
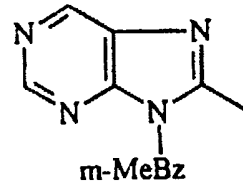
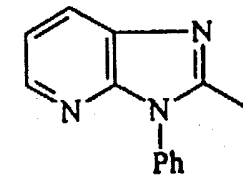
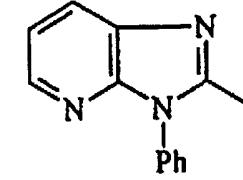
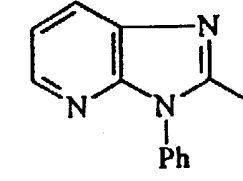
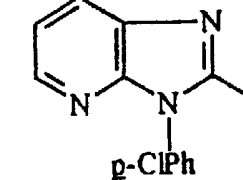
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-143		O	1	H
1-144		O	1	H
1-145		O	2	H
1-146		O	3	H
1-147		O	1	H
1-148		O	1	H
1-149		S	1	H

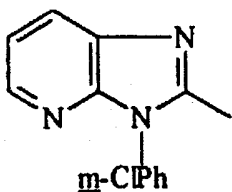
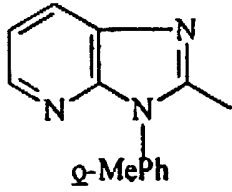
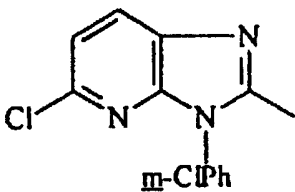
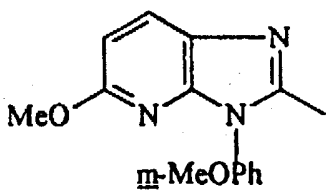
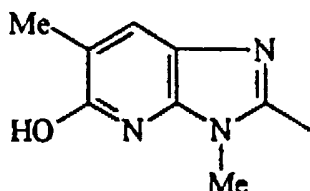
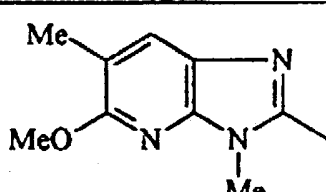
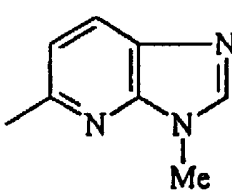
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-150		O	1	Me
1-151		O	1	H
1-152		O	3	H
1-153		O	1	H
1-154		O	1	H
1-155		O	1	H
1-156		O	1	H
1-157		S	3	H

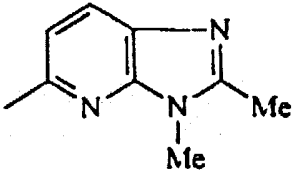
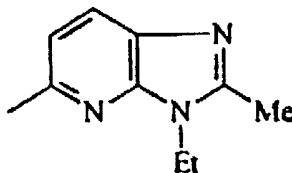
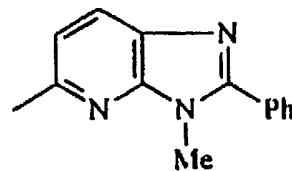
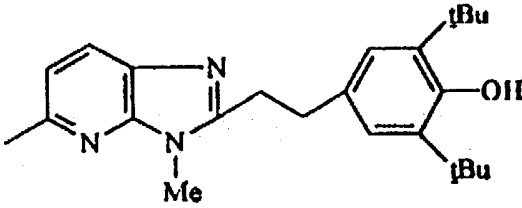
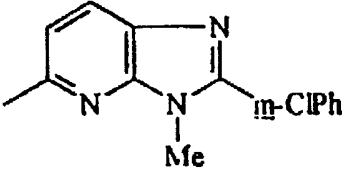
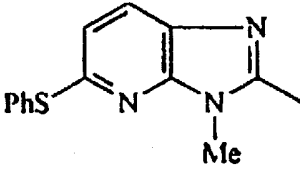
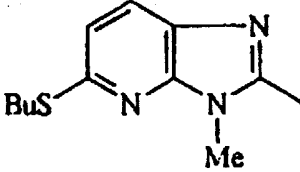
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-158		O	1	H
1-159		O	3	H
1-160		O	1	H
1-161		O	1	H
1-162		O	2	H
1-163		O	3	H
1-164		O	1	H

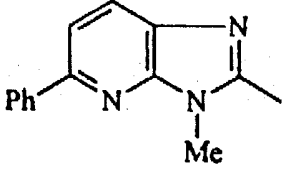
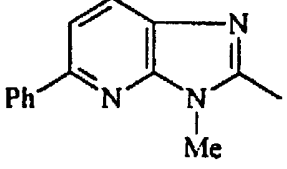
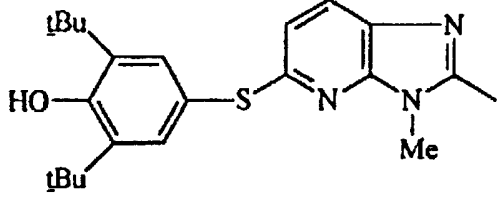
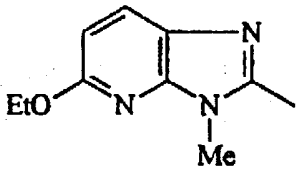
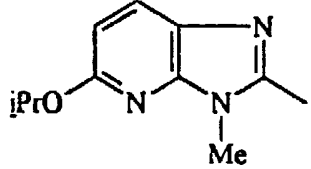
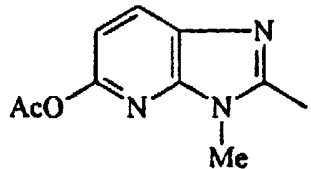
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-165		O	1	H
1-166		O	1	H
1-167		O	3	H
1-168		O	1	H
1-169		O	1	H
1-170		O	1	H
1-171		O	2	H

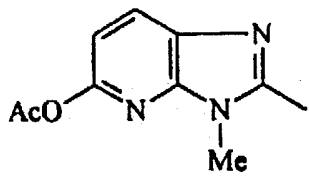
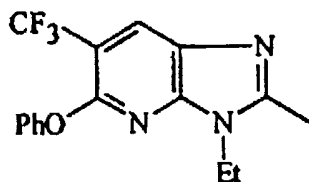
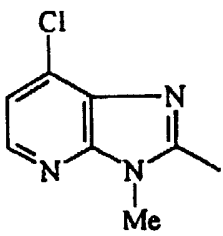
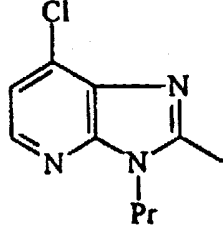
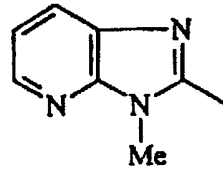
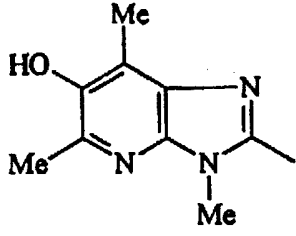
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	m	R
1-172		O	2	H
1-173		O	2	H
1-174		O	2	H
1-175		O	2	H
1-176		O	2	H
1-177		O	1	H
1-178		O	1	H

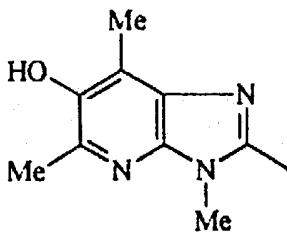
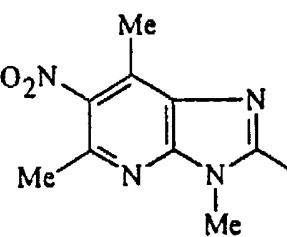
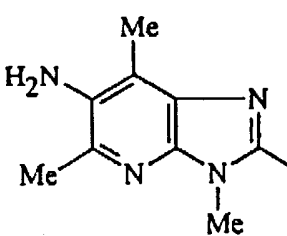
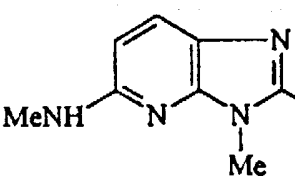
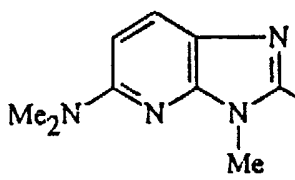
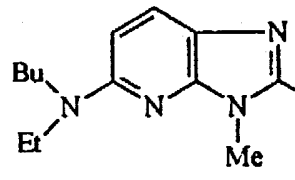
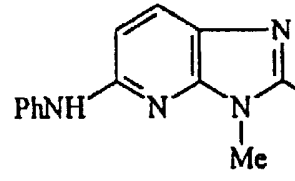
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-179		O	1	H
1-180		O	3	H
1-181		O	1	H
1-182		O	1	H
1-183		O	1	H
1-184		O	1	H
1-185		O	1	H

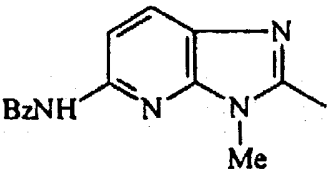
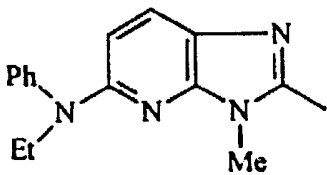
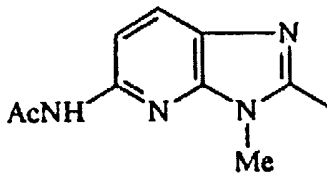
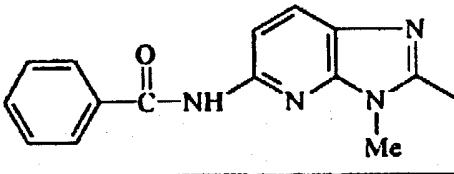
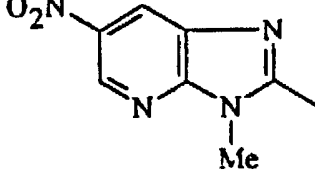
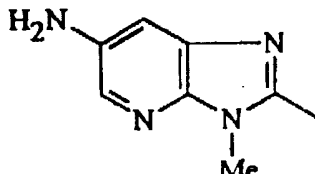
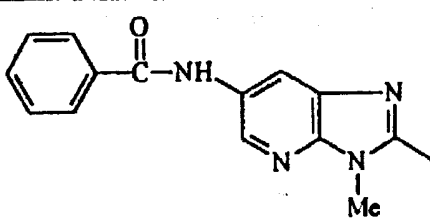
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-186		O	3	H
1-187		O	1	H
1-188		O	1	H
1-189		O	3	H
1-190		O	2	H
1-191		O	1	H

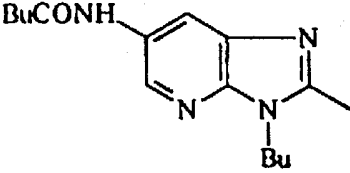
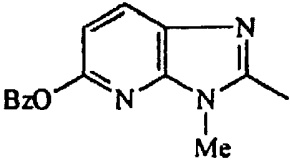
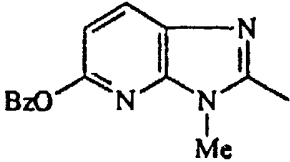
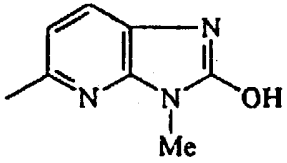
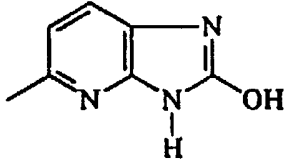
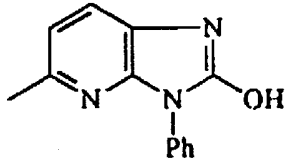
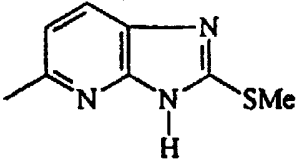
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-192		O	2	H
1-193		O	1	H
1-194		O	1	H
1-195		O	1	H
1-196		O	1	H
1-197		O	1	H
1-198		O	1	H

Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-199		O	1	H
1-200		O	1	H
1-201		O	1	H
1-202		O	1	H
1-203		O	1	H
1-204		O	1	H
1-205		O	1	H

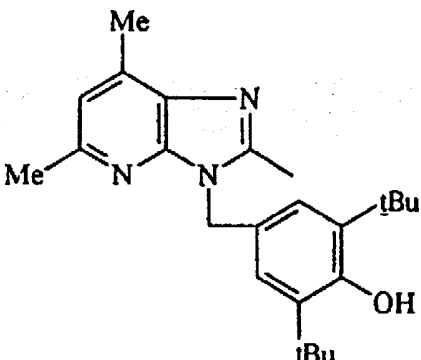
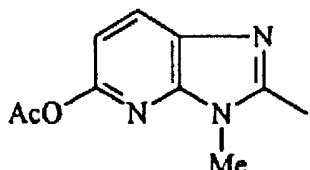
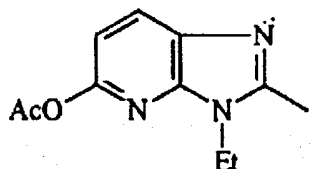
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-206		S	2	H
1-207		O	1	H
1-208		S	1	H
1-209		O	2	H
1-210		O	2	H
1-211		O	2	H
1-212		O	2	H

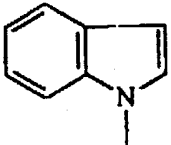
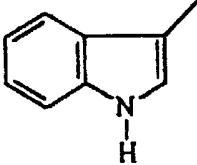
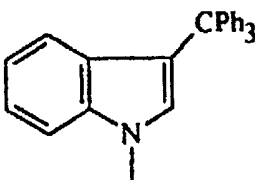
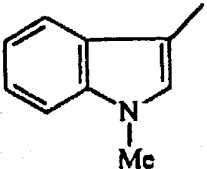
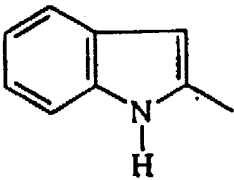
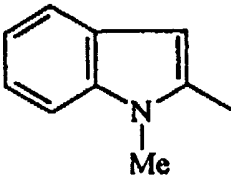
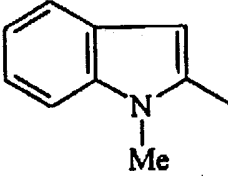
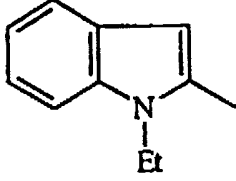
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	m	R
1-213		O	2	H
1-214		O	2	H
1-215		O	1	H
1-216		O	1	H
1-217		S	1	H
1-218		O	1	H
1-219		O	1	H

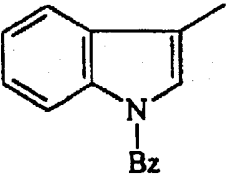
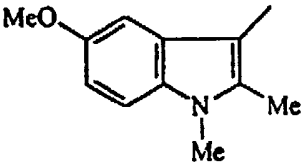
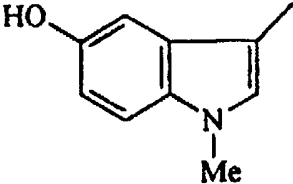
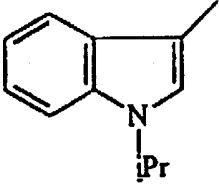
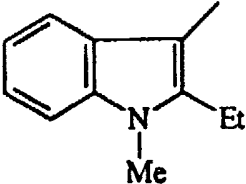
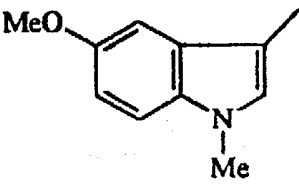
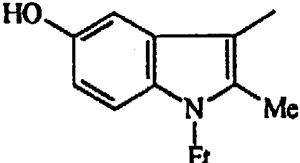
Tabulka 1 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
1-220		O	1	H
1-221		O	1	H
1-222		O	1	H

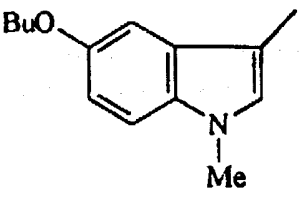
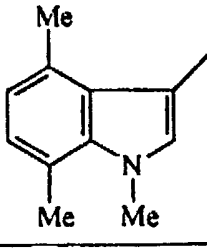
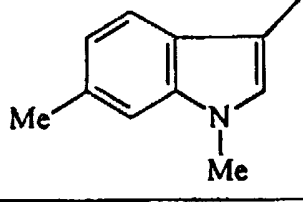
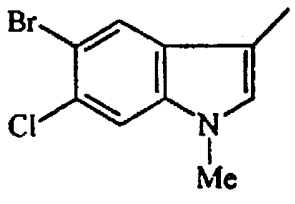
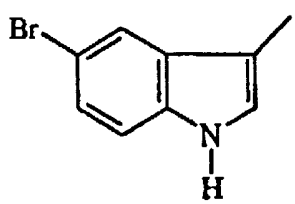
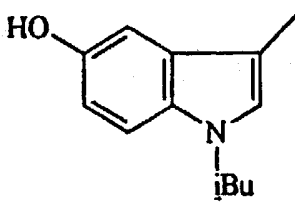
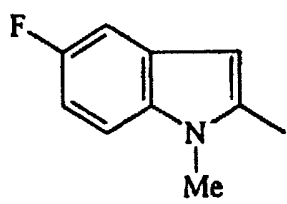
Tabulka 2

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
2-1		O	2	H
2-2		O	2	H
2-3		O	2	H
2-4		O	2	H
2-5		O	1	H
2-6		O	1	H
2-7		O	2	H
2-8		O	1	H

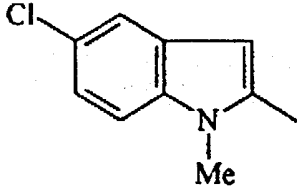
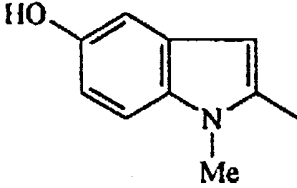
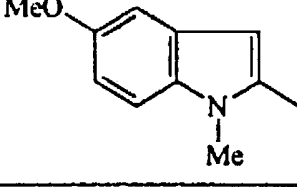
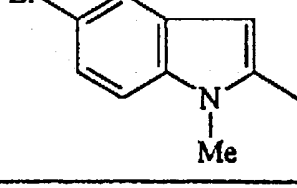
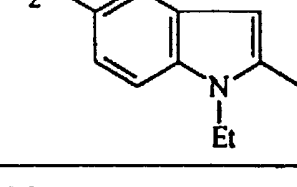
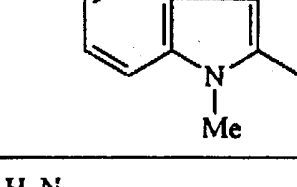
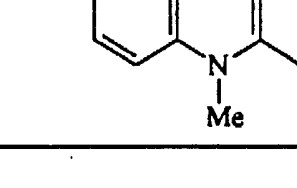
Tabulka 2 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
2-9		O	3	H
2-10		O	1	H
2-11		O	5	Me
2-12		S	1	H
2-13		O	2	MeO
2-14		O	1	H
2-15		O	1	H

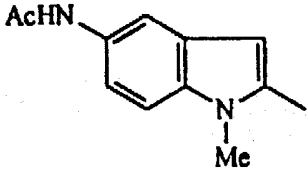
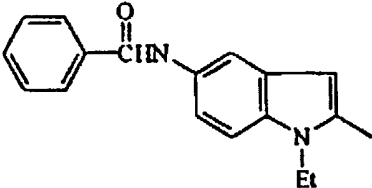
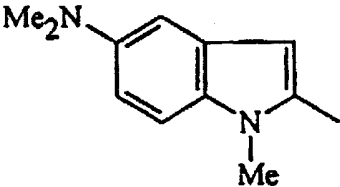
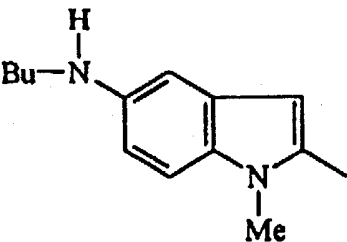
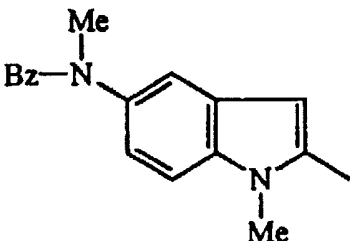
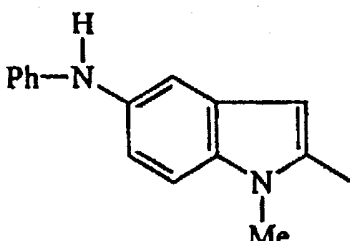
Tabulka 2 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
2-16		O	1	H
2-17		S	4	Cl
2-18		O	3	OH
2-19		S	2	Bu
2-20		O	5	H
2-21		O	1	H
2-22		O	1	H

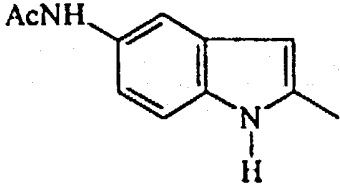
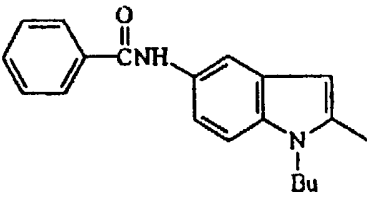
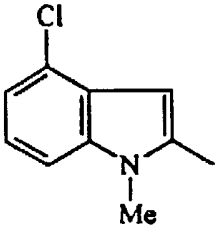
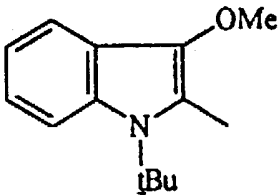
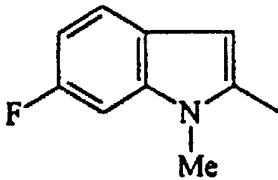
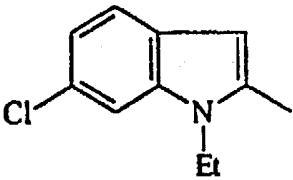
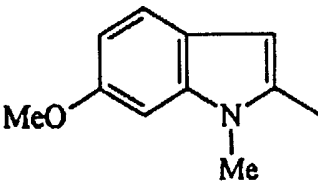
Tabulka 2 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
2-23		O	1	H
2-24		O	1	H
2-25		O	1	H
2-26		O	1	H
2-27		O	1	H
2-28		O	1	H
2-29		O	1	H

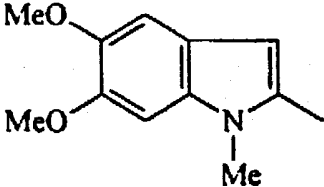
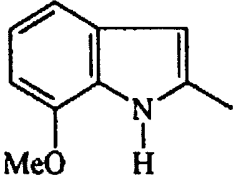
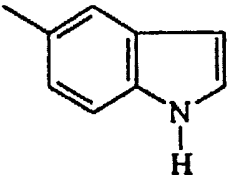
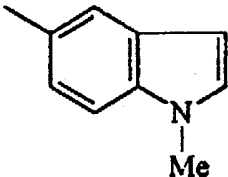
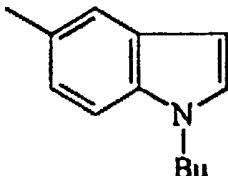
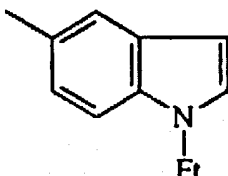
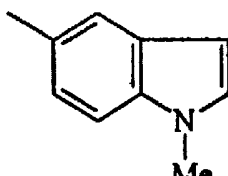
Tabulka 2 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	m	R
2-30		O	1	H
2-31		O	1	H
2-32		O	1	H
2-33		O	1	H
2-34		O	1	H
2-35		O	1	H

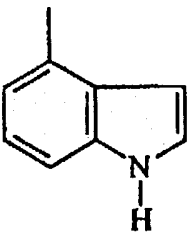
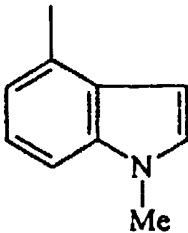
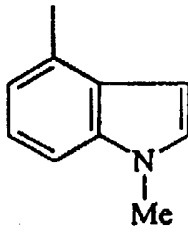
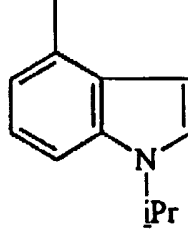
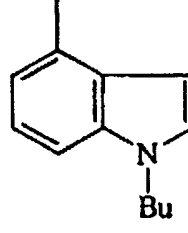
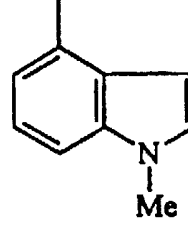
Tabulka 2 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
2-36		S	2	Me
2-37		O	4	MeO
2-38		O	1	H
2-39		O	1	H
2-40		O	1	H
2-41		O	2	Cl
2-42		O	1	H

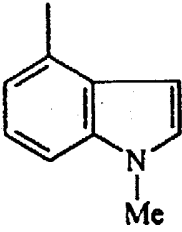
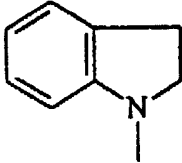
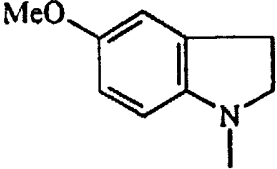
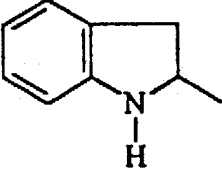
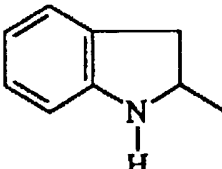
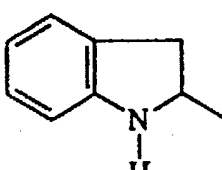
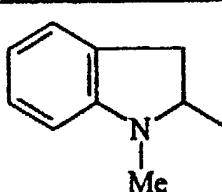
Tabulka 2 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
2-43		O	4	H
2-44		S	1	H
2-45		O	1	H
2-46		O	1	H
2-47		O	2	H
2-48		S	1	Me
2-49		O	4	Me

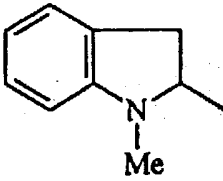
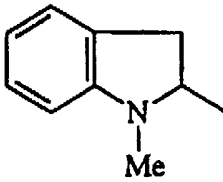
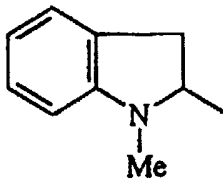
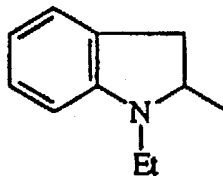
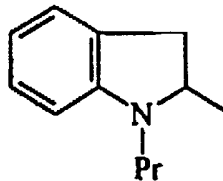
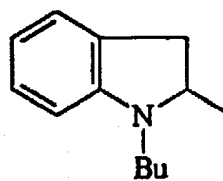
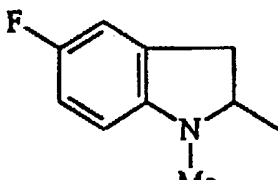
Tabulka 2 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
2-50		O	1	H
2-51		O	1	H
2-52		S	2	H
2-53		O	2	Me
2-54		S	3	H
2-55		O	1	MeO

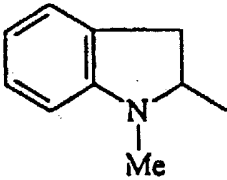
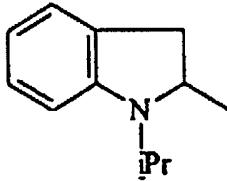
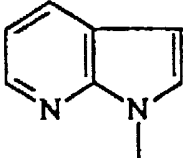
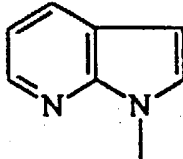
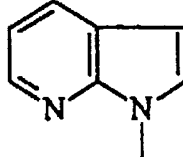
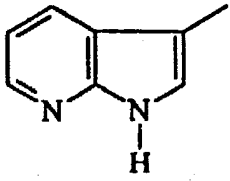
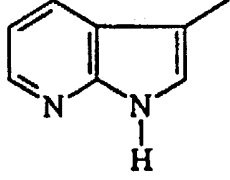
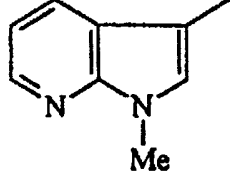
Tabulka 2 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	m	R
2-56		S	1	H
2-57		O	2	H
2-58		O	4	Me
2-59		O	1	H
2-60		O	2	H
2-61		S	3	H
2-62		O	1	H

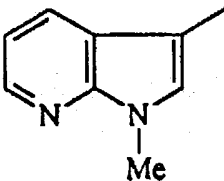
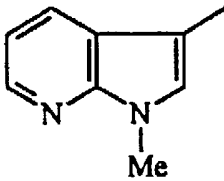
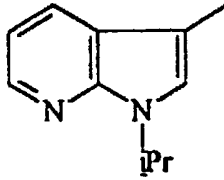
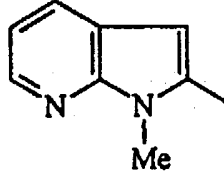
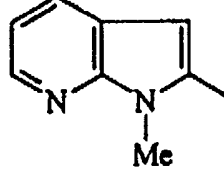
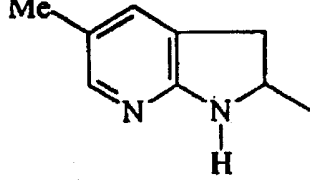
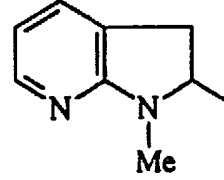
Tabulka 2 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
2-63		O	2	H
2-64		O	3	H
2-65		S	1	H
2-66		O	1	H
2-67		O	2	MeO
2-68		O	1	H
2-69		S	5	H

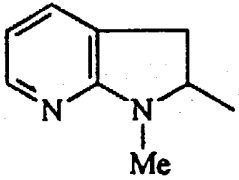
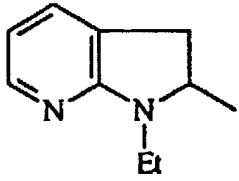
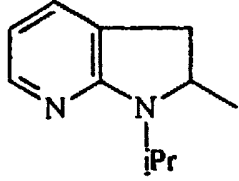
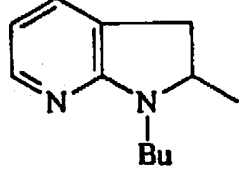
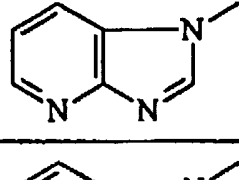
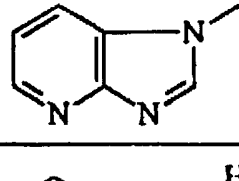
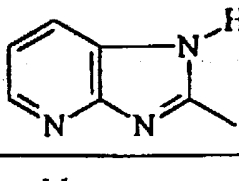
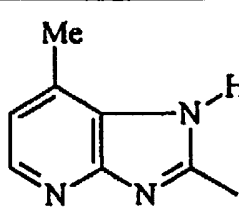
Tabulka 2 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
2-70		O	1	Cl
2-71		O	1	H
2-72		O	2	H
2-73		S	3	H
2-74		O	4	H
2-75		O	1	H
2-76		O	3	H
2-77		O	1	H

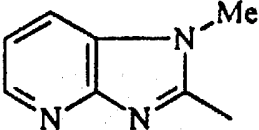
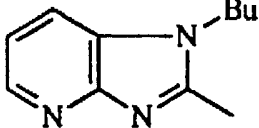
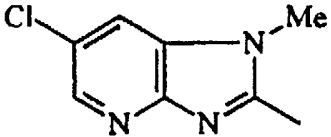
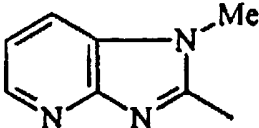
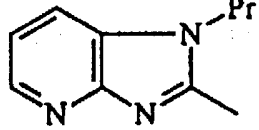
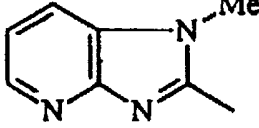
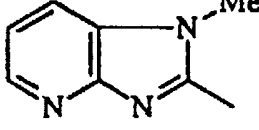
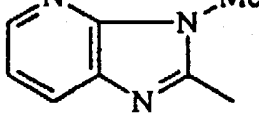
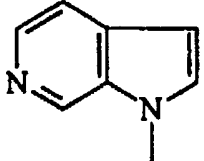
Tabulka 2 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
2-78		O	2	H
2-79		S	3	Me
2-80		O	2	Cl
2-81		O	1	H
2-82		O	2	H
2-83		O	1	H
2-84		S	1	H

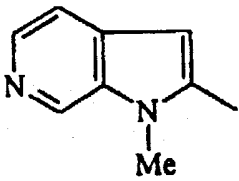
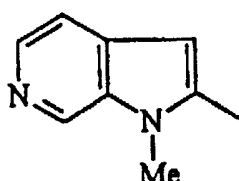
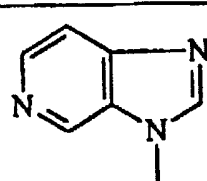
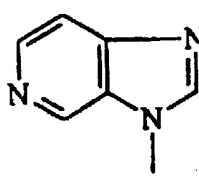
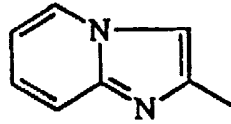
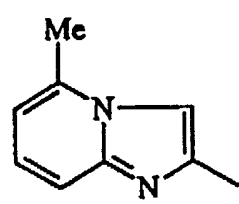
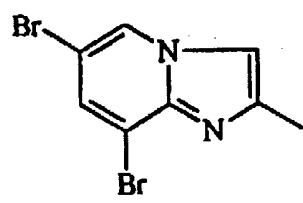
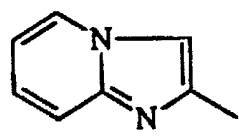
Tabulka 2 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	m	R
2-85		O	2	H
2-86		O	1	H
2-87		O	1	Me
2-88		S	4	H
2-89		O	2	H
2-90		S	3	H
2-91		O	1	H
2-92		O	2	H

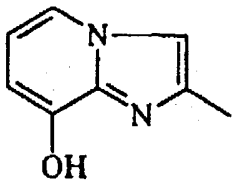
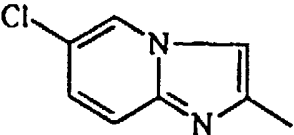
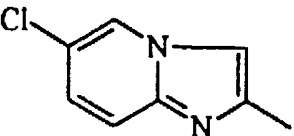
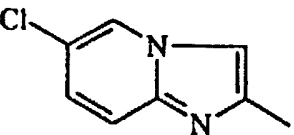
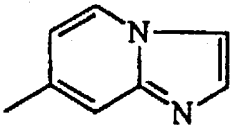
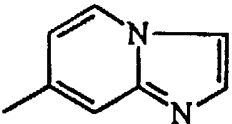
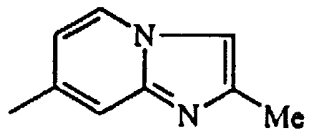
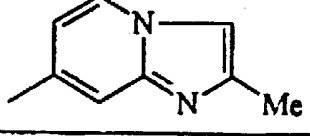
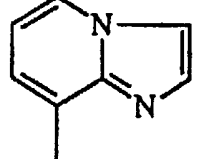
Tabulka 2 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
2-93		O	1	H
2-94		O	1	H
2-95		O	1	Me
2-96		S	1	H
2-97		S	5	H
2-98		O	3	H
2-99		O	4	MeO
2-100		O	1	H
2-101		O	2	H

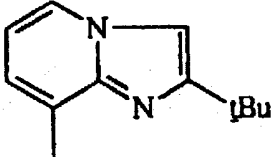
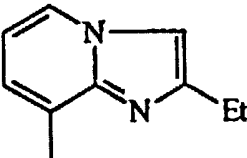
Tabulka 2 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
2-102		O	1	H
2-103		O	2	H
2-104		O	2	H
2-105		O	4	H
2-106		O	1	H
2-107		O	2	H
2-108		O	3	H
2-109		S	1	H

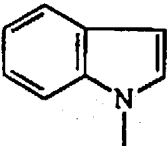
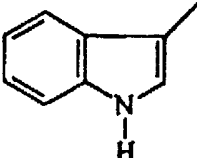
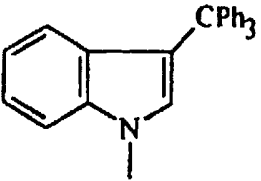
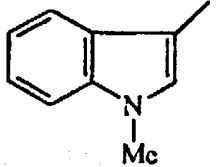
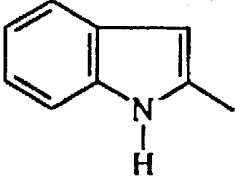
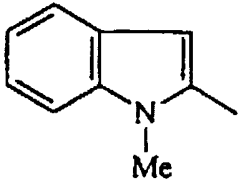
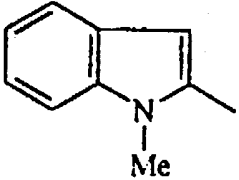
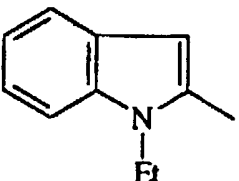
Tabulka 2 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
2-110		O	1	H
2-111		O	1	H
2-112		O	2	H
2-113		S	1	H
2-114		O	1	H
2-115		O	3	H
2-116		O	1	H
2-117		S	2	H
2-118		O	1	H

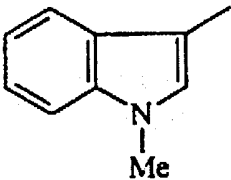
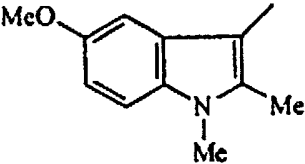
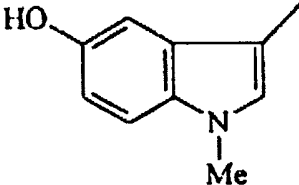
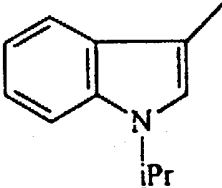
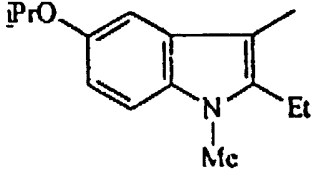
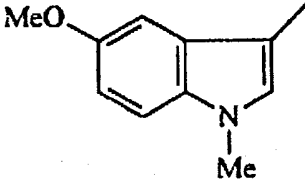
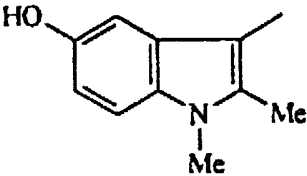
Tabulka 2 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
2-119		O	5	Me
2-120		O	1	MeO

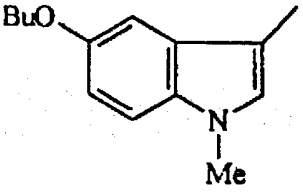
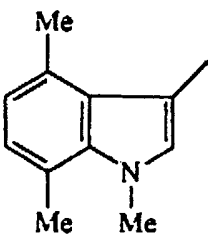
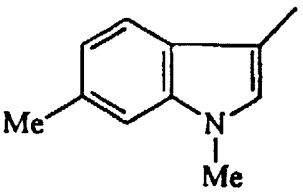
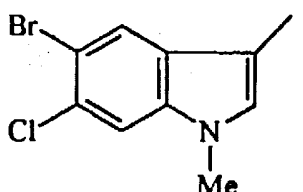
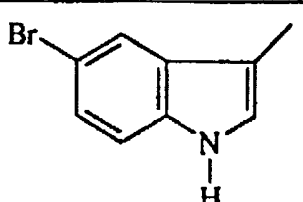
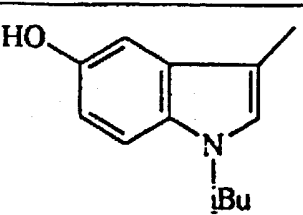
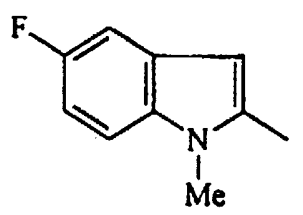
Tabulka 3

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
3-1		O	2	H
3-2		O	2	H
3-3		O	2	H
3-4		O	2	H
3-5		O	1	H
3-6		O	1	H
3-7		O	2	H
3-8		O	1	H

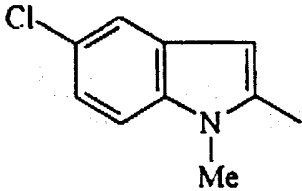
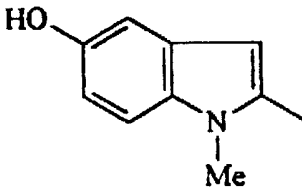
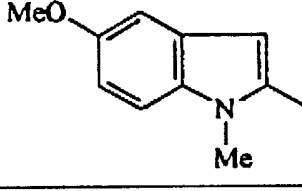
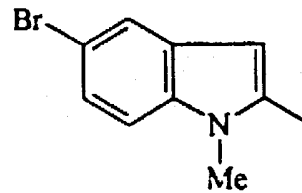
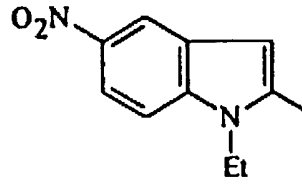
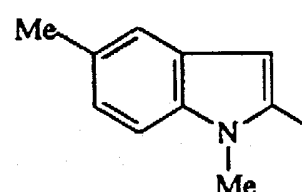
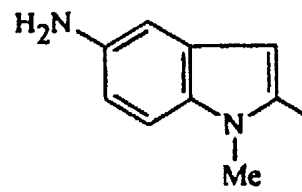
Tabulka 3 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
3-9		O	3	MeO
3-10		O	1	H
3-11		O	5	Me
3-12		S	1	H
3-13		O	2	MeO
3-14		O	1	H
3-15		O	1	H

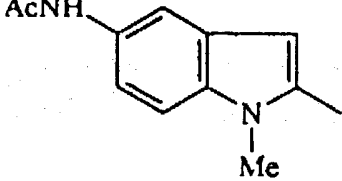
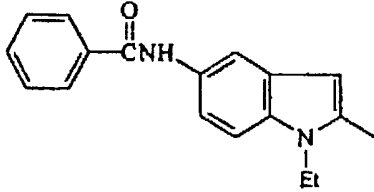
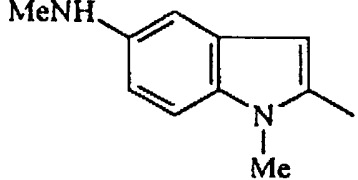
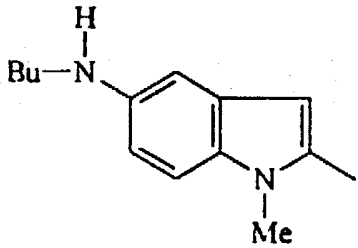
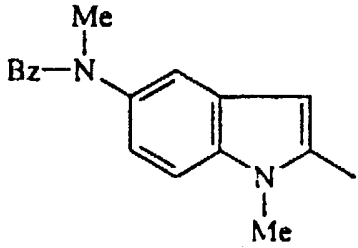
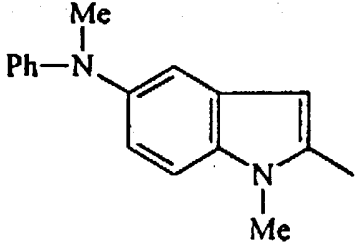
Tabulka 3 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
3-16		O	1	H
3-17		S	4	Cl
3-18		O	3	OH
3-19		S	2	Bu
3-20		O	5	H
3-21		O	1	H
3-22		O	1	H

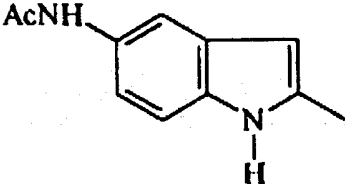
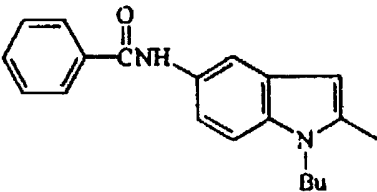
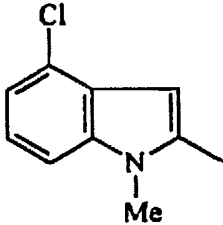
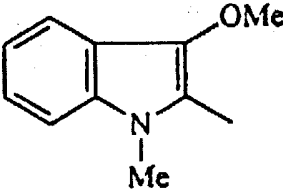
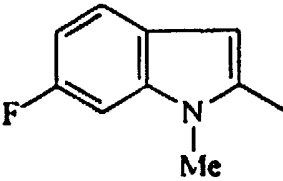
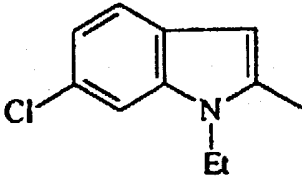
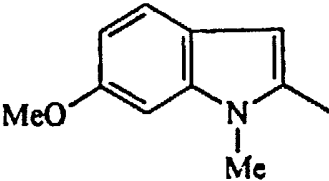
Tabulka 3 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
3-23		O	l	H
3-24		O	l	H
3-25		O	l	H
3-26		S	l	H
3-27		O	l	H
3-28		O	l	H
3-29		O	l	H

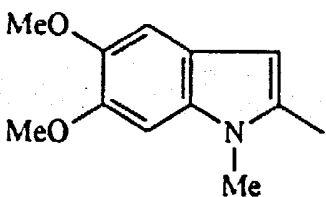
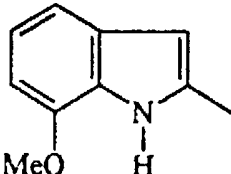
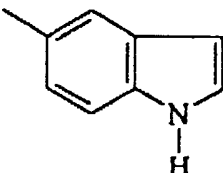
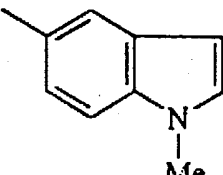
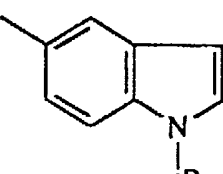
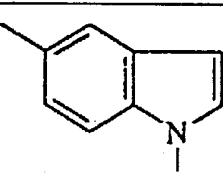
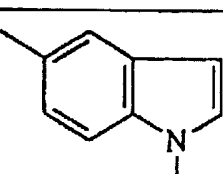
Tabulka 3 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
3-30		O	1	H
3-31		O	1	H
3-32		O	1	H
3-33		O	1	H
3-34		O	1	H
3-35		O	1	H

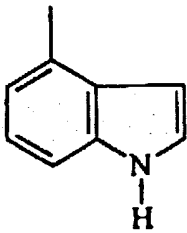
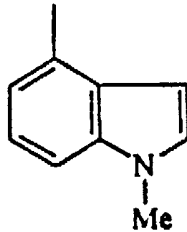
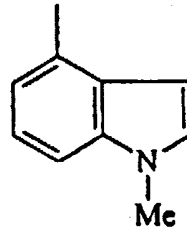
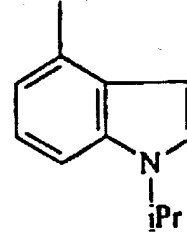
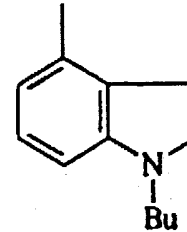
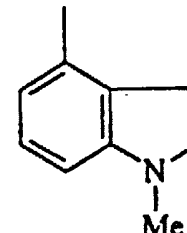
Tabulka 3 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
3-36		S	2	Me
3-37		O	4	MeO
3-38		O	5	H
3-39		O	1	H
3-40		O	1	H
3-41		O	2	Cl
3-42		O	1	H

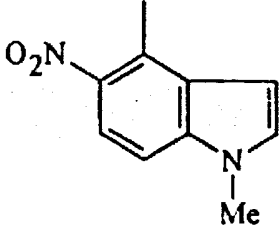
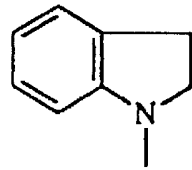
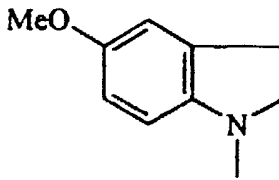
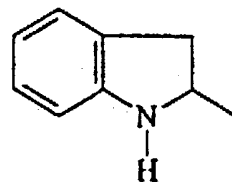
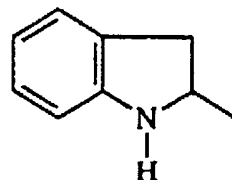
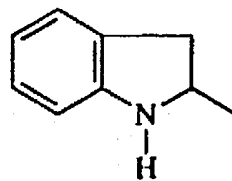
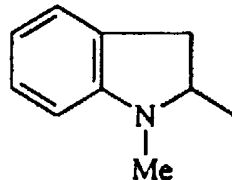
Tabulka 3 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
3-43		O	4	H
3-44		S	1	H
3-45		O	1	H
3-46		O	1	H
3-47		O	2	H
3-48		S	1	Me
3-49		O	4	Me

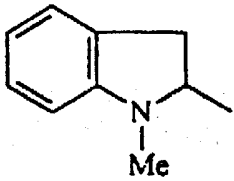
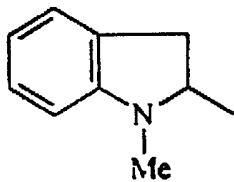
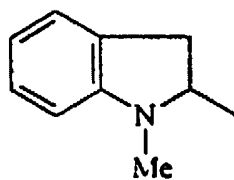
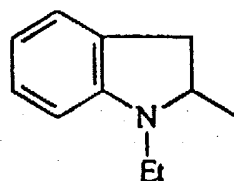
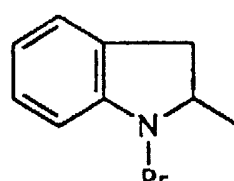
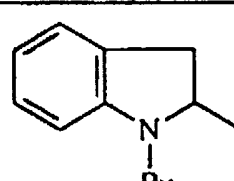
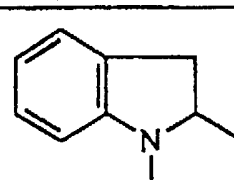
Tabulka 3 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
3-50		O	1	H
3-51		O	1	H
3-52		O	2	H
3-53		O	2	Me
3-54		S	3	H
3-55		O	1	MeO

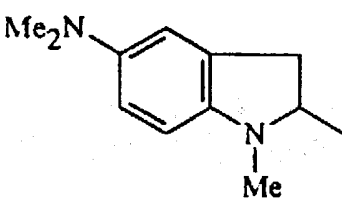
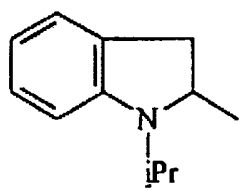
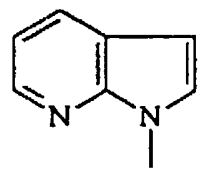
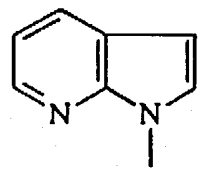
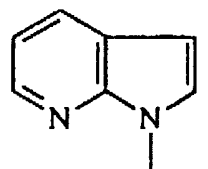
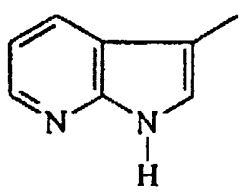
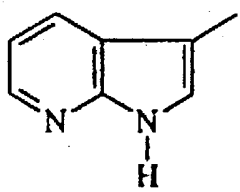
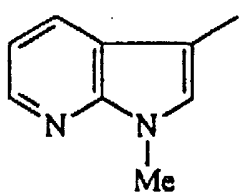
Tabulka 3 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
3-56		S	1	H
3-57		O	2	H
3-58		O	4	Me
3-59		O	1	H
3-60		O	2	H
3-61		S	3	H
3-62		O	1	H

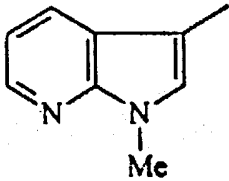
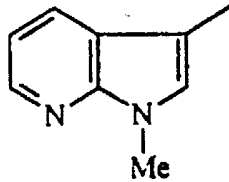
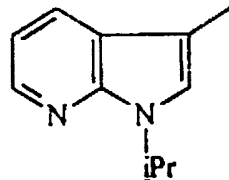
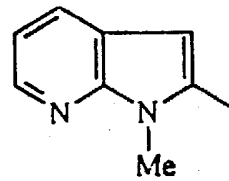
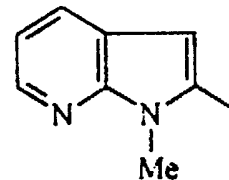
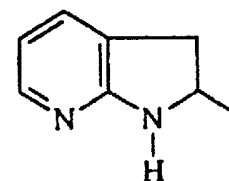
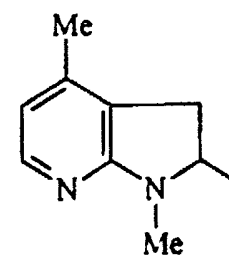
Tabulka 3 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
3-63		O	2	H
3-64		O	3	H
3-65		S	1	H
3-66		O	1	H
3-67		O	2	MeO
3-68		O	1	H
3-69		S	5	H

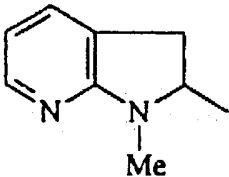
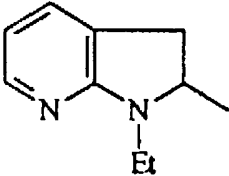
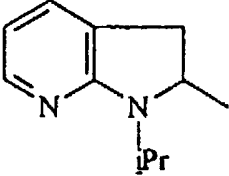
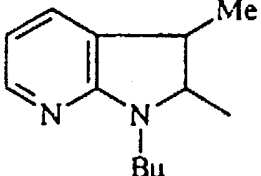
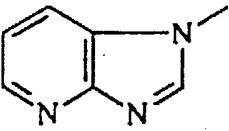
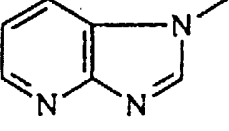
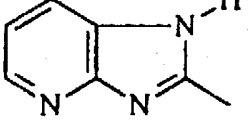
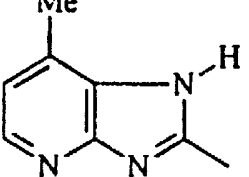
Tabulka 3 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
3-70		O	1	Cl
3-71		O	1	H
3-72		O	2	H
3-73		S	3	H
3-74		O	4	H
3-75		O	1	H
3-76		O	3	H
3-77		O	1	H

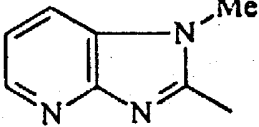
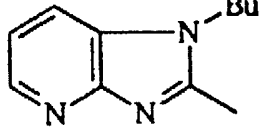
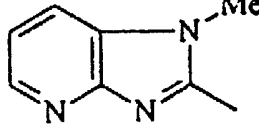
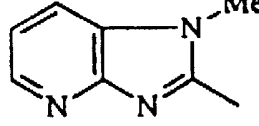
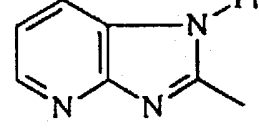
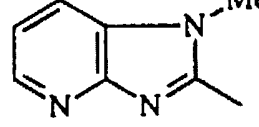
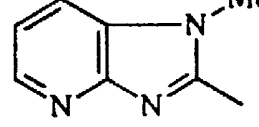
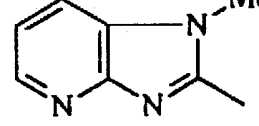
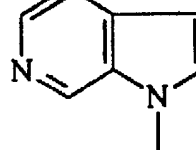
Tabulka 3 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
3-78		O	2	H
3-79		S	3	Me
3-80		O	2	Cl
3-81		O	1	H
3-82		O	2	H
3-83		O	1	H
3-84		S	1	H

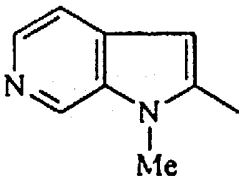
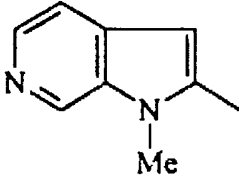
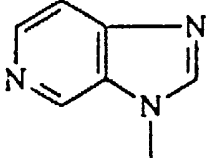
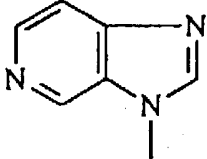
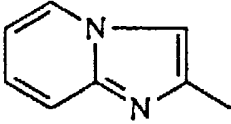
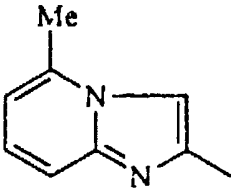
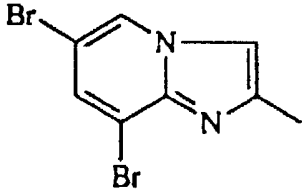
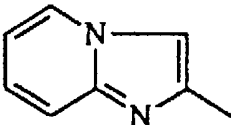
Tabulka 3 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
3-85		O	2	H
3-86		O	1	H
3-87		O	1	Me
3-88		S	4	H
3-89		O	2	H
3-90		S	3	H
3-91		O	1	H
3-92		O	2	H

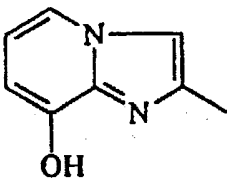
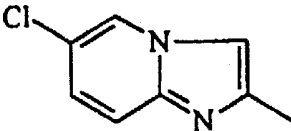
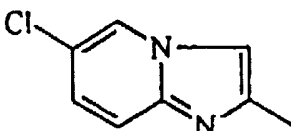
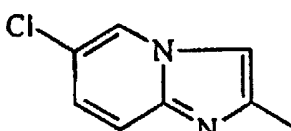
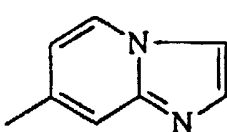
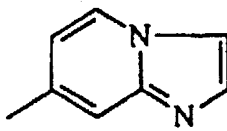
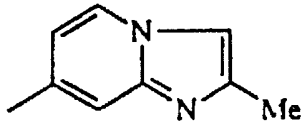
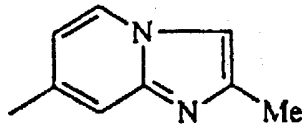
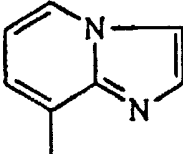
Tabulka 3 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
3-93		O	1	H
3-94		O	1	H
3-95		O	1	Me
3-96		S	1	H
3-97		S	5	H
3-98		O	3	H
3-99		O	4	MeO
3-100		O	5	Cl
3-101		O	2	H

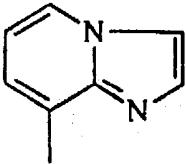
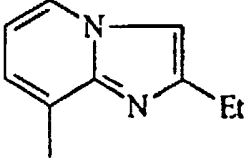
Tabulka 3 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
3-102		O	1	H
3-103		O	2	H
3-104		O	2	H
3-105		O	4	H
3-106		O	1	H
3-107		O	2	H
3-108		O	3	H
3-109		S	1	H

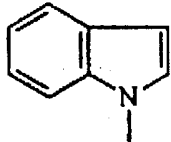
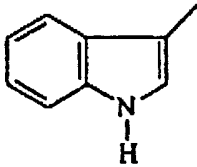
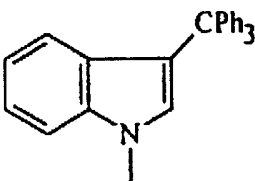
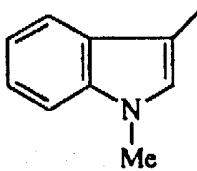
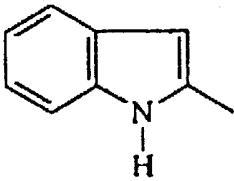
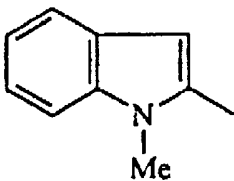
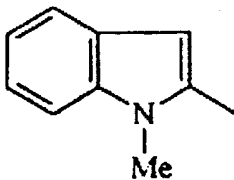
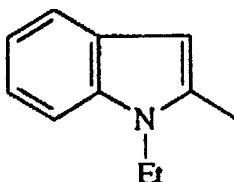
Tabulka 3 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
3-110		O	1	H
3-111		O	1	H
3-112		O	2	H
3-113		S	1	H
3-114		O	1	H
3-115		O	3	H
3-116		O	1	H
3-117		S	2	H
3-118		O	1	H

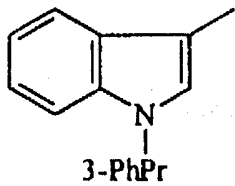
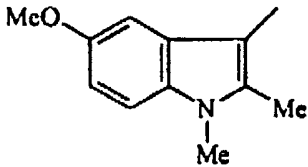
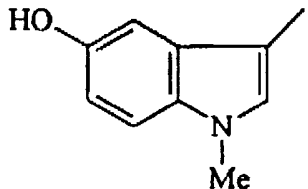
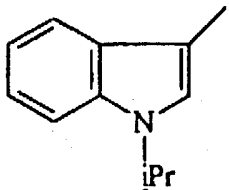
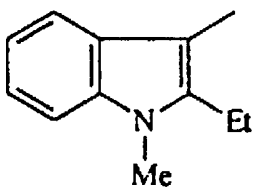
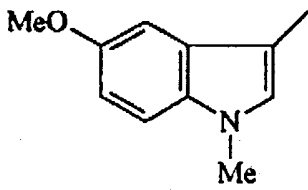
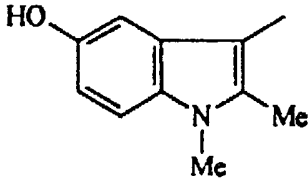
Tabulka 3 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
3-119	 <chem>Cc1cccc2c1cnc2</chem>	O	5	Me
3-120	 <chem>CCc1cc[nH]c2ccccc12</chem>	O	1	MeO

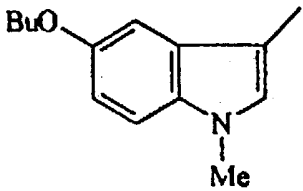
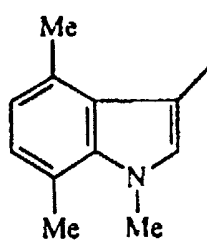
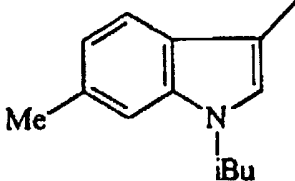
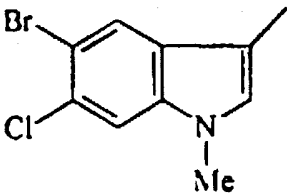
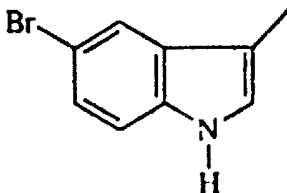
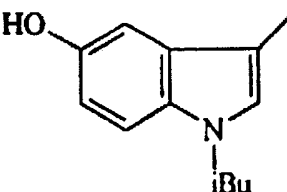
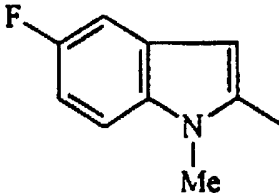
Tabulka 4

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
4-1		O	2	H
4-2		O	2	H
4-3		O	2	H
4-4		O	2	H
4-5		O	1	H
4-6		O	1	H
4-7		O	2	H
4-8		O	1	H

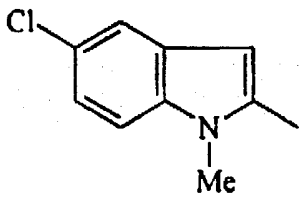
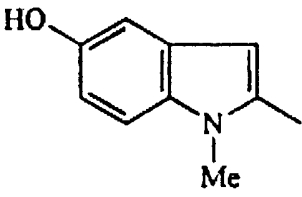
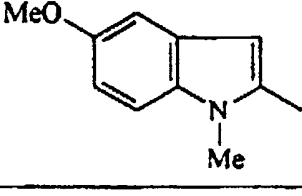
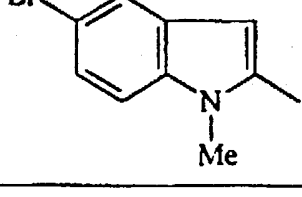
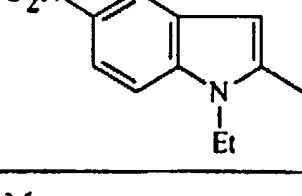
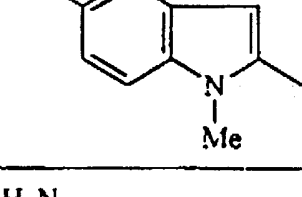
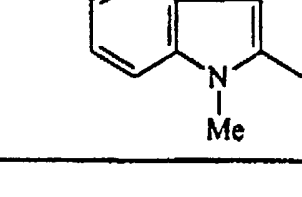
Tabulka 4 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
4-9	 <chem>CN1C=Cc2ccccc2N1C3CCCC3c4ccccc4</chem> 3-PhPr	O	3	H
4-10	 <chem>CN1C=Cc2cc(OC)ccc2N1C3CCCC3</chem> MeO	O	1	H
4-11	 <chem>CN1C=Cc2cc(O)ccc2N1C3CCCC3</chem> HO	O	5	Me
4-12	 <chem>CC(C)N1C=Cc2ccccc2N1C3CCCC3c4ccccc4</chem> iPr	S	1	H
4-13	 <chem>CCN1C=C(C)C2=CC=CC=C2N1C3CCCC3c4ccccc4</chem> Me Et	O	2	MeO
4-14	 <chem>CN1C=Cc2cc(OC)ccc2N1C3CCCC3</chem> MeO	O	1	H
4-15	 <chem>CN1C=Cc2cc(O)ccc2N1C3CCCC3</chem> HO	O	1	H

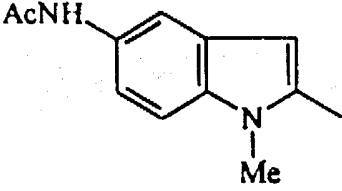
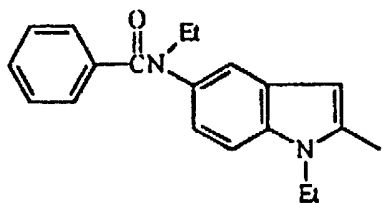
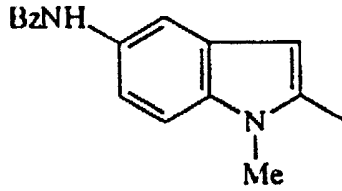
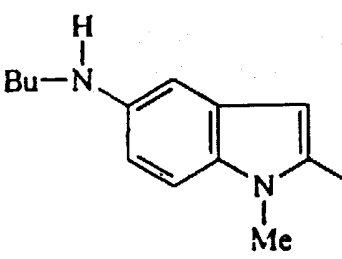
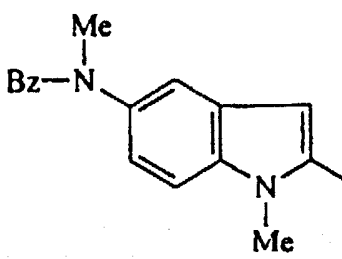
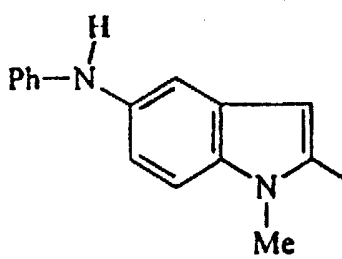
Tabulka 4 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
4-16		O	1	H
4-17		S	4	Cl
4-18		O	3	OH
4-19		S	2	Bu
4-20		O	5	H
4-21		O	1	H
4-22		O	1	H

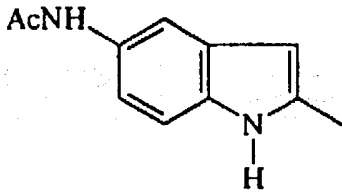
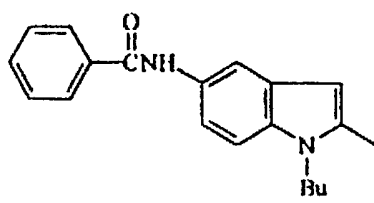
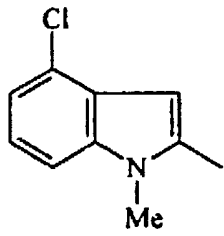
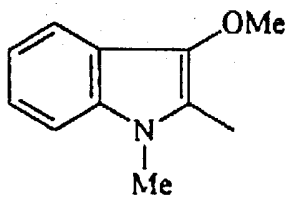
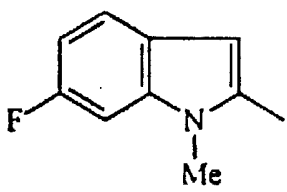
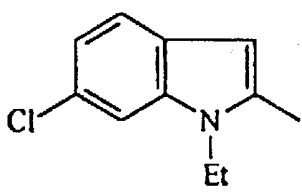
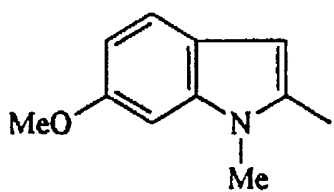
Tabulka 4 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
4-23		O	1	H
4-24		O	1	H
4-25		O	1	H
4-26		O	1	H
4-27		O	1	H
4-28		O	1	H
4-29		O	1	H

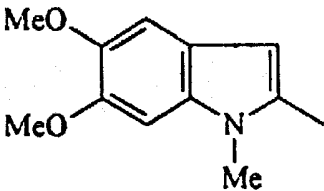
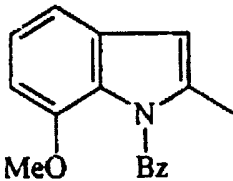
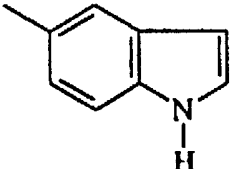
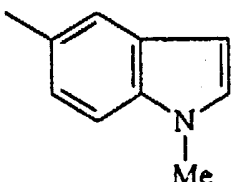
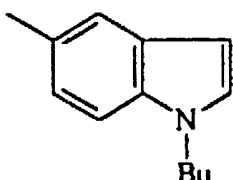
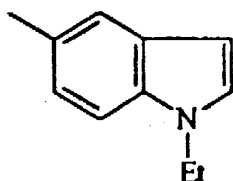
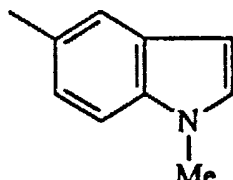
Tabulka 4 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
4-30		O	1	H
4-31		O	1	H
4-32		O	1	H
4-33		O	1	H
4-34		O	1	H
4-35		O	1	H

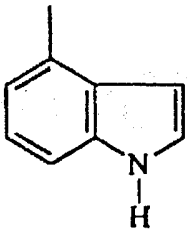
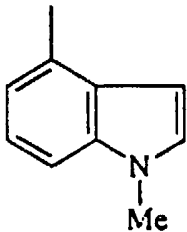
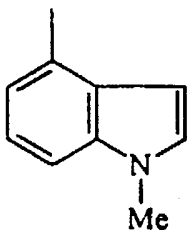
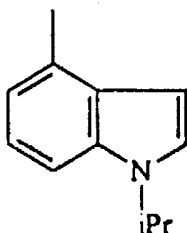
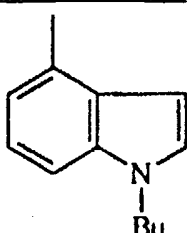
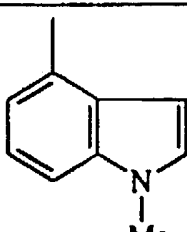
Tabulka 4 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
4-36		S	2	Me
4-37		O	4	MeO
4-38		O	1	H
4-39		O	1	H
4-40		O	1	H
4-41		O	2	Cl
4-42		O	1	H

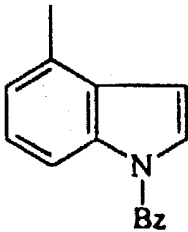
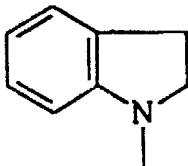
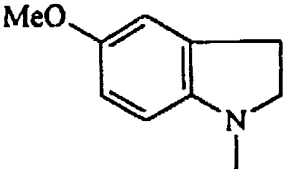
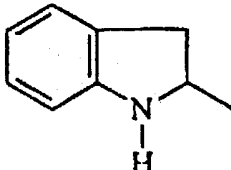
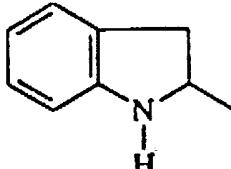
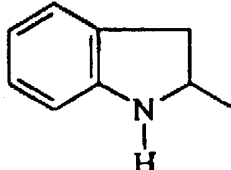
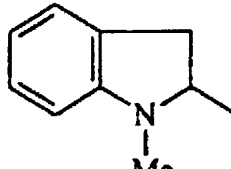
Tabulka 4 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
4-43		O	4	H
4-44		S	1	H
4-45		O	1	H
4-46		O	1	H
4-47		O	2	H
4-48		S	1	Me
4-49		O	4	Me

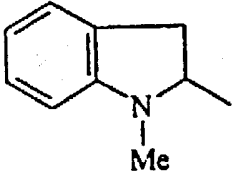
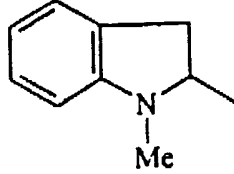
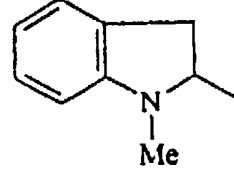
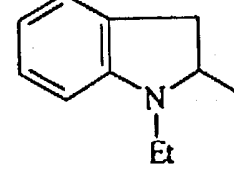
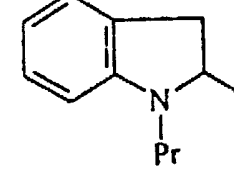
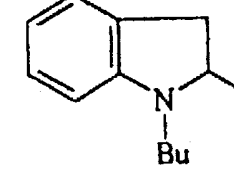
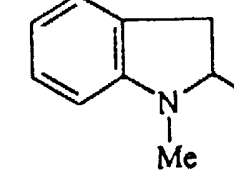
Tabulka 4 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
4-50		O	1	H
4-51		O	1	H
4-52		O	2	H
4-53		O	2	Me
4-54		S	3	H
4-55		O	1	MeO

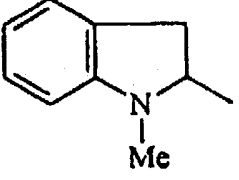
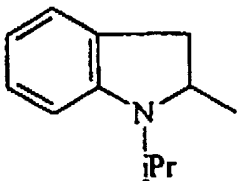
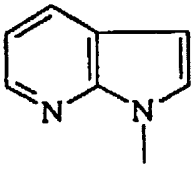
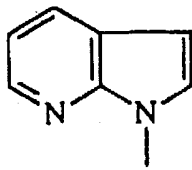
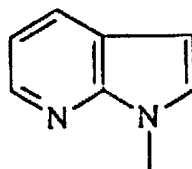
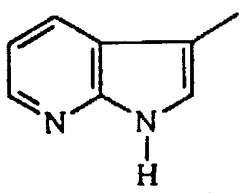
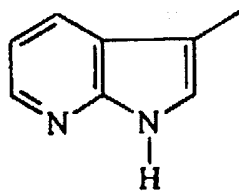
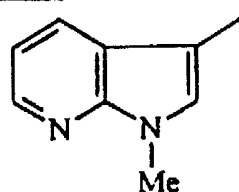
Tabulka 4 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
4-56		S	2	H
4-57		O	2	H
4-58		O	4	Me
4-59		O	1	H
4-60		O	2	H
4-61		S	3	H
4-62		O	1	H

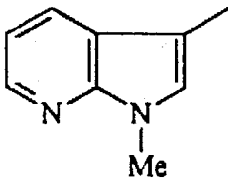
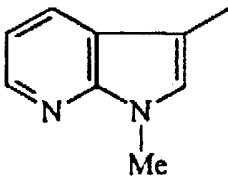
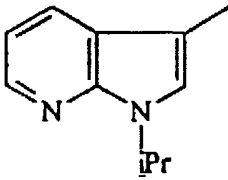
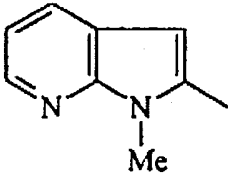
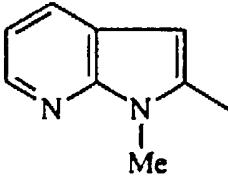
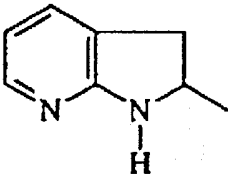
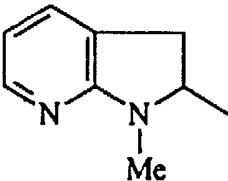
Tabulka 4 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
4-63		O	2	H
4-64		O	3	H
4-65		S	1	Bu
4-66		O	1	H
4-67		O	2	MeO
4-68		O	1	H
4-69		S	5	H

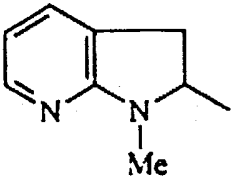
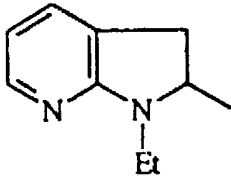
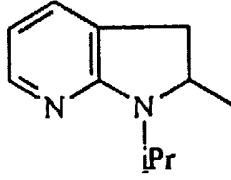
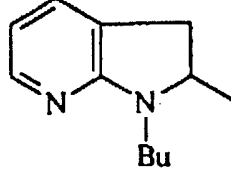
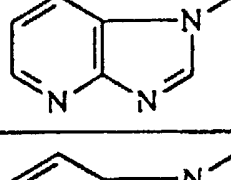
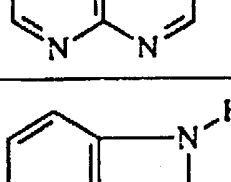
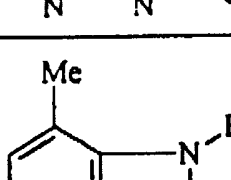
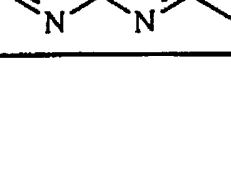
Tabulka 4 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
4-70		O	1	Cl
4-71		O	1	H
4-72		O	2	H
4-73		S	3	H
4-74		O	4	H
4-75		O	1	H
4-76		O	3	H
4-77		O	1	H

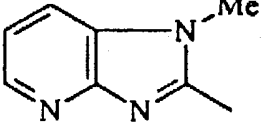
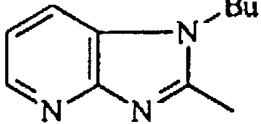
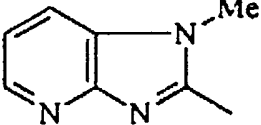
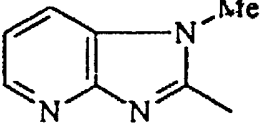
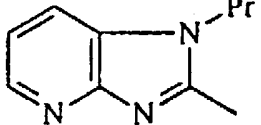
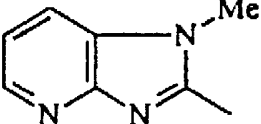
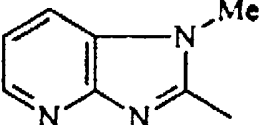
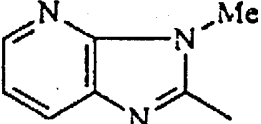
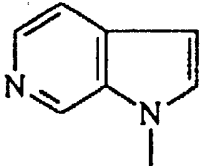
Tabulka 4 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	π	R
4-78		O	2	H
4-79		S	3	Me
4-80		O	2	Cl
4-81		O	1	H
4-82		O	2	H
4-83		O	1	Et
4-84		S	1	H

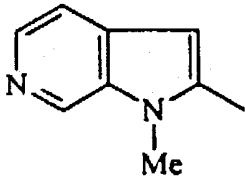
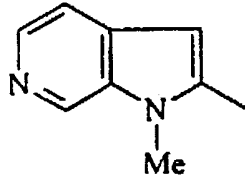
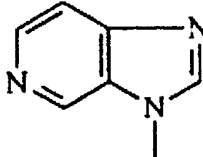
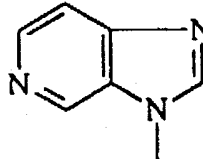
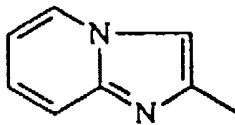
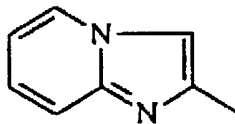
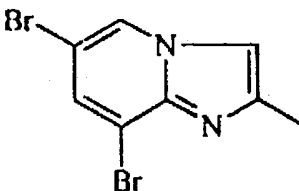
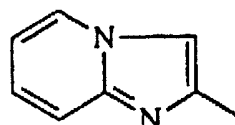
Tabulka 4 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
4-85		O	2	H
4-86		O	1	H
4-87		O	1	Me
4-88		S	4	H
4-89		O	2	H
4-90		S	3	H
4-91		O	1	H
4-92		O	2	H

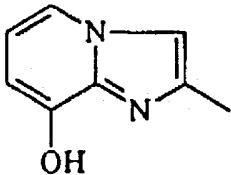
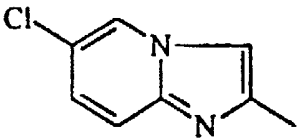
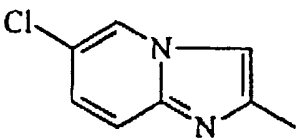
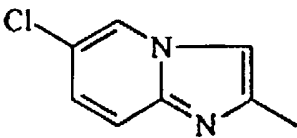
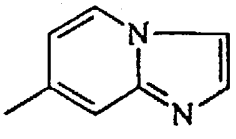
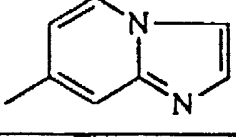
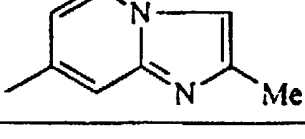
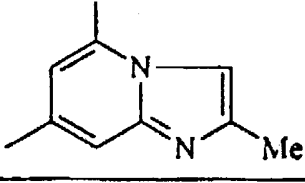
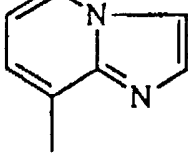
Tabulka 4 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
4-93		O	1	H
4-94		O	2	H
4-95		O	1	Me
4-96		S	1	H
4-97		S	5	H
4-98		O	3	H
4-99		O	4	MeO
4-100		O	1	H
4-101		O	2	H

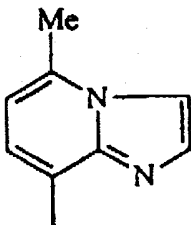
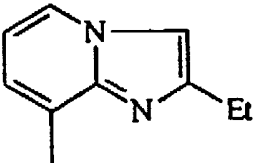
Tabulka 4 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
4-102		O	1	H
4-103		O	2	H
4-104		O	2	H
4-105		S	4	H
4-106		O	1	H
4-107		O	2	H
4-108		O	3	H
4-109		S	1	H

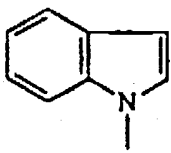
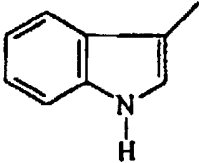
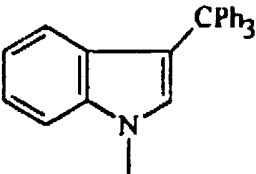
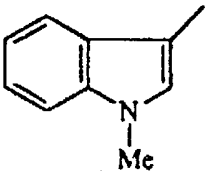
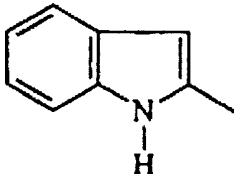
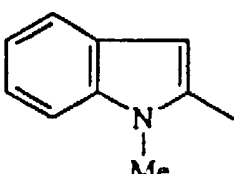
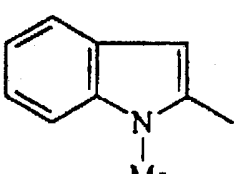
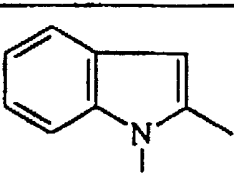
Tabulka 4 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
4-110		O	1	H
4-111		O	1	H
4-112		O	2	H
4-113		S	1	H
4-114		O	1	H
4-115		O	3	H
4-116		O	1	H
4-117		S	2	H
4-118		O	1	H

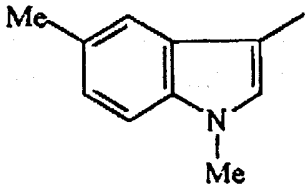
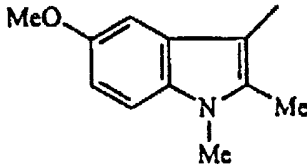
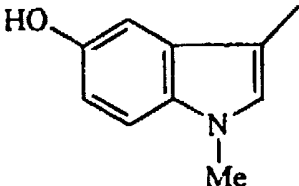
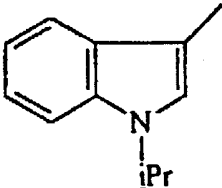
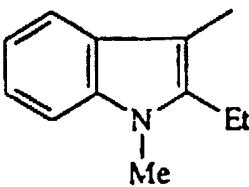
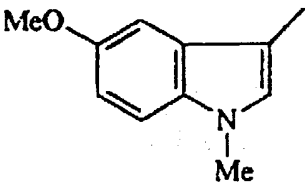
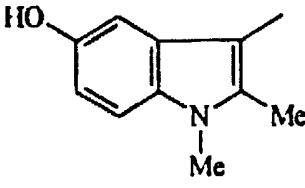
Tabulka 4 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
4-119	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)</chem>	O	5	Me
4-120	 <chem>CCc1c[nH]c2ccccc12</chem>	O	1	MeO

Tabulka 5

slouč. č.	X	Y	m	R
5-1		O	2	H
5-2		O	2	H
5-3		O	2	H
5-4		O	2	H
5-5		O	1	H
5-6		O	1	H
5-7		O	2	H
5-8		O	1	H

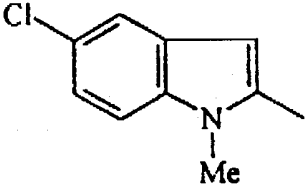
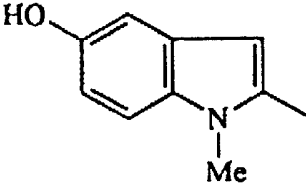
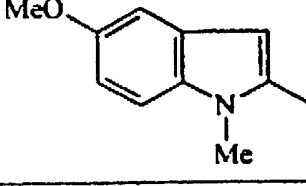
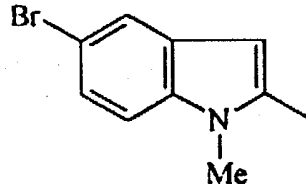
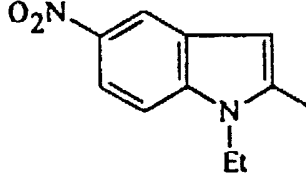
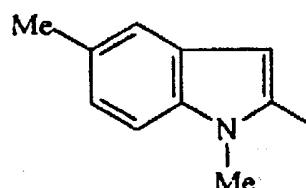
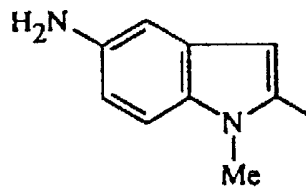
Tabulka 5 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
5-9		O	3	H
5-10		O	1	H
5-11		O	5	Me
5-12		S	1	H
5-13		O	2	MeO
5-14		O	1	H
5-15		O	1	H

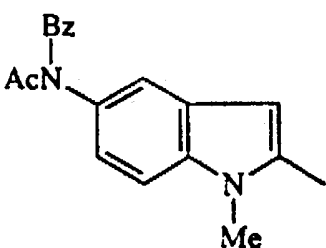
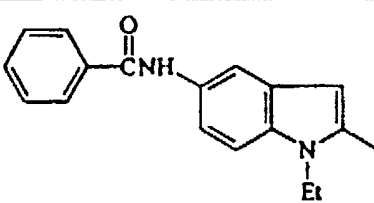
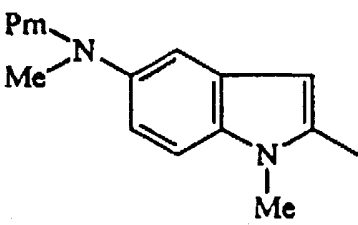
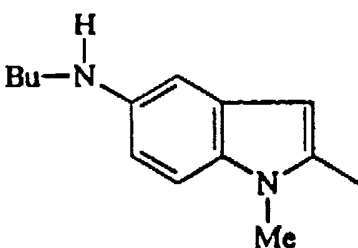
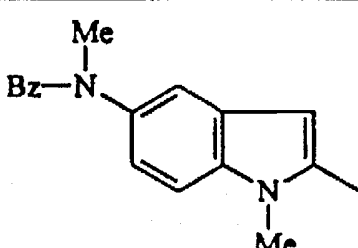
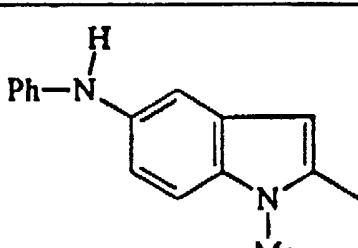
Tabulka 5 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
5-16		O	1	H
5-17		S	4	Cl
5-18		O	3	OH
5-19		S	2	Bu
5-20		O	5	H
5-21		O	1	H
5-22		O	1	H

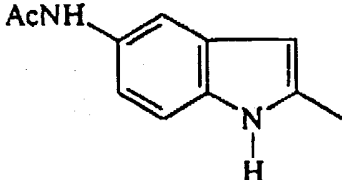
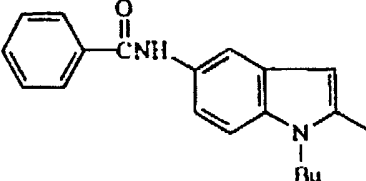
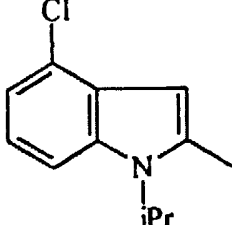
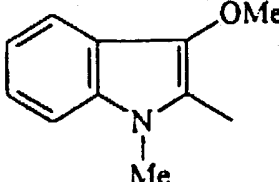
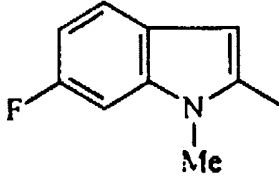
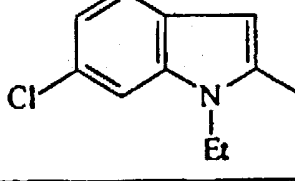
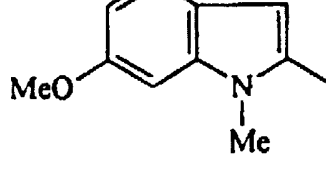
Tabulka 5 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
5-23		O	1	H
5-24		O	1	H
5-25		O	1	H
5-26		O	1	H
5-27		O	1	H
5-28		O	1	H
5-29		O	1	H

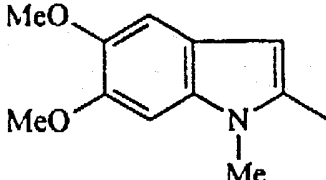
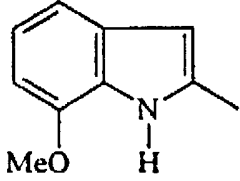
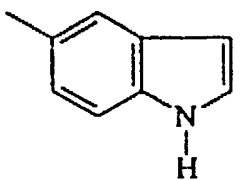
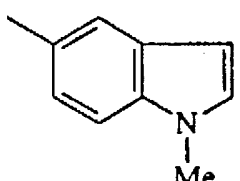
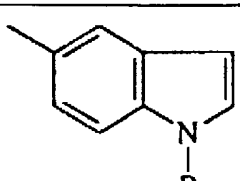
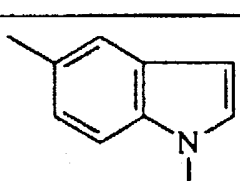
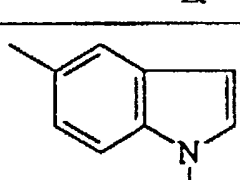
Tabulka 5 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
5-30		O	1	H
5-31		O	1	H
5-32		O	1	H
5-33		O	1	H
5-34		O	1	H
5-35		O	1	H

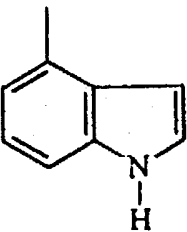
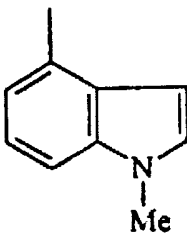
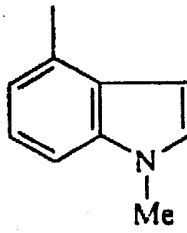
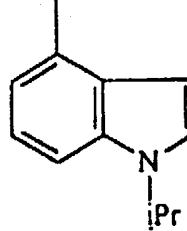
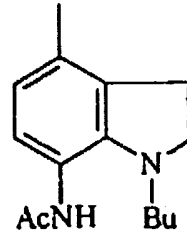
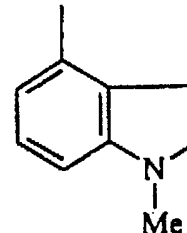
Tabulka 5 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
5-36		S	2	Me
5-37		O	4	MeO
5-38		O	1	H
5-39		O	1	H
5-40		O	1	H
5-41		O	2	Cl
5-42		O	1	H

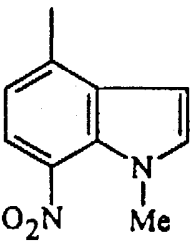
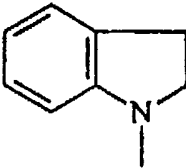
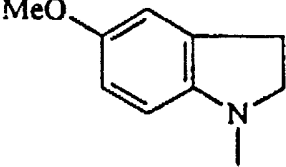
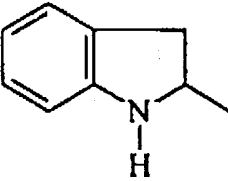
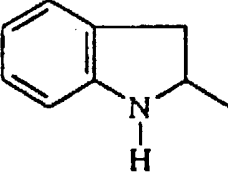
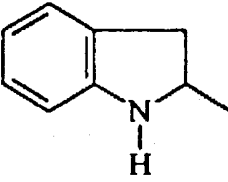
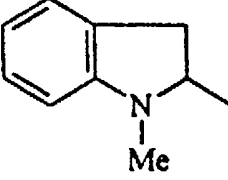
Tabulka 5 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
5-43		O	4	H
5-44		S	1	H
5-45		O	1	H
5-46		O	1	H
5-47		O	2	H
5-48		S	1	Me
5-49		O	4	Me

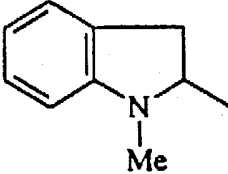
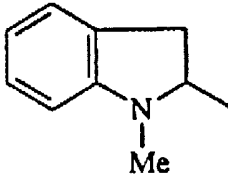
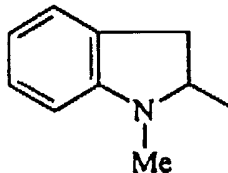
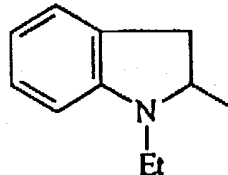
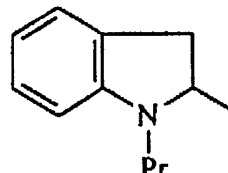
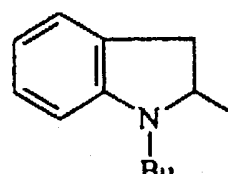
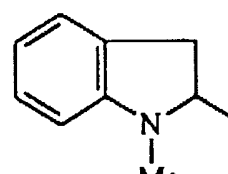
Tabulka 5 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
5-50		O	1	H
5-51		O	1	H
5-52		O	2	H
5-53		O	2	Me
5-54		S	3	H
5-55		O	1	MeO

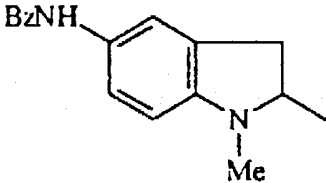
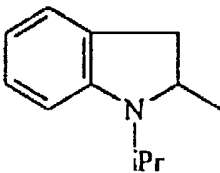
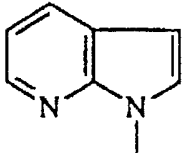
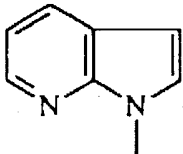
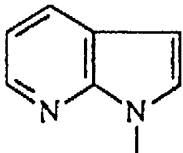
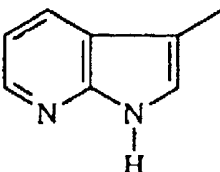
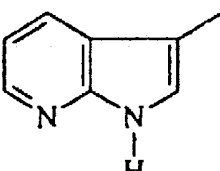
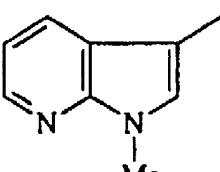
Tabulka 5 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
5-56		S	1	H
5-57		O	2	H
5-58		O	4	Me
5-59		O	1	H
5-60		O	2	H
5-61		S	3	H
5-62		O	1	H

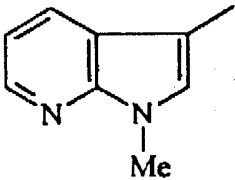
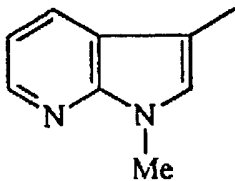
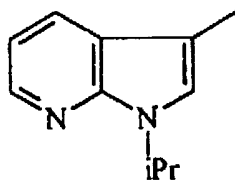
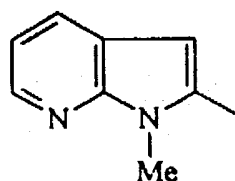
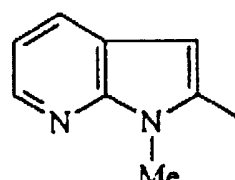
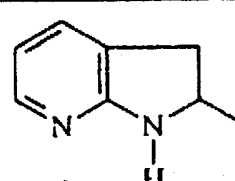
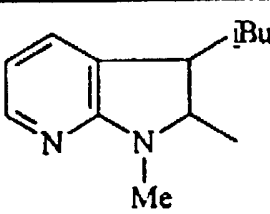
Tabulka 5 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
5-63		O	2	H
5-64		O	3	H
5-65		S	1	H
5-66		O	1	H
5-67		O	2	MeO
5-68		O	1	H
5-69		S	5	H

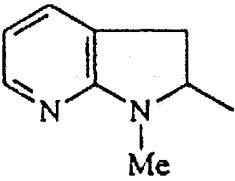
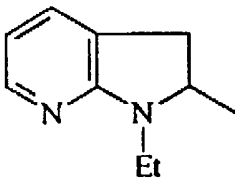
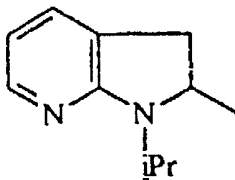
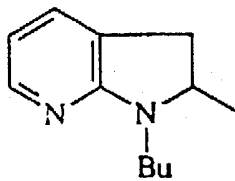
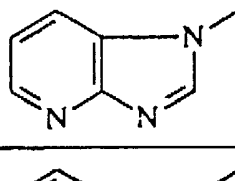
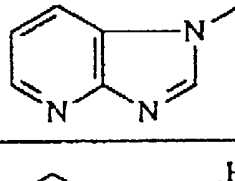
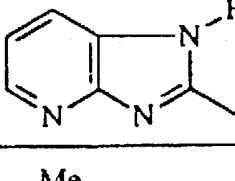
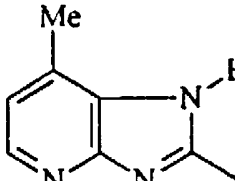
Tabulka 5 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
5-70		S	1	Cl
5-71		O	1	H
5-72		O	2	H
5-73		S	3	H
5-74		O	4	H
5-75		O	1	H
5-76		O	3	H
5-77		O	1	H

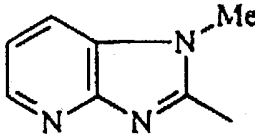
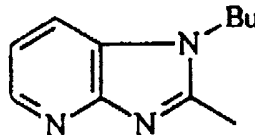
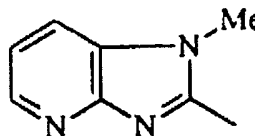
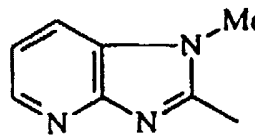
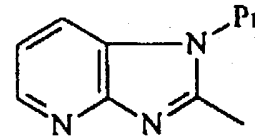
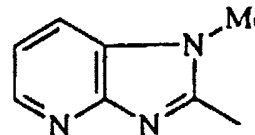
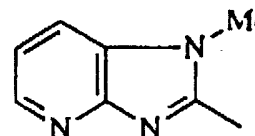
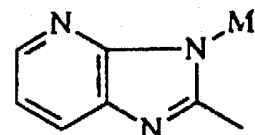
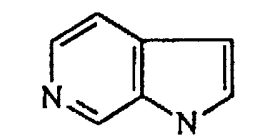
Tabulka 5 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
5-78		O	2	H
5-79		S	3	Me
5-80		O	2	Cl
5-81		O	1	H
5-82		O	2	H
5-83		O	1	H
5-84		S	1	H

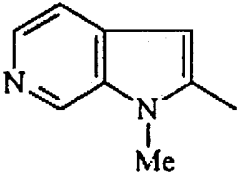
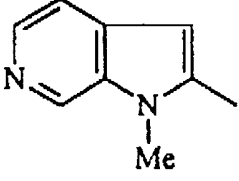
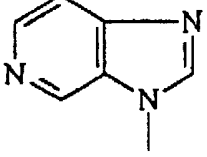
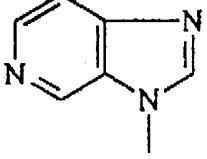
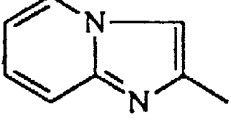
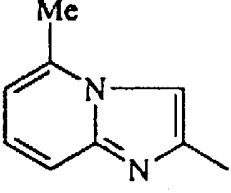
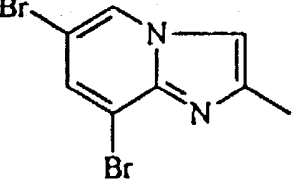
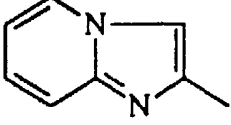
Tabulka 5 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	m	R
5-85		O	2	H
5-86		O	1	H
5-87		O	1	Me
5-88		S	4	H
5-89		O	2	H
5-90		S	3	H
5-91		O	1	H
5-92		O	2	H

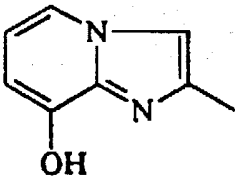
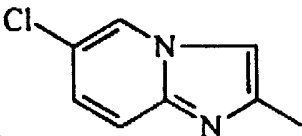
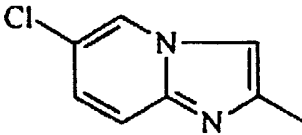
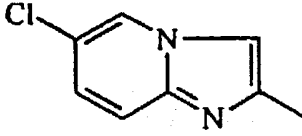
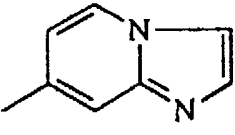
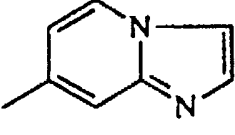
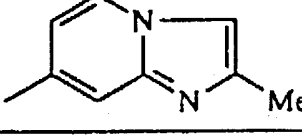
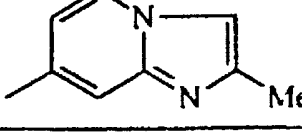
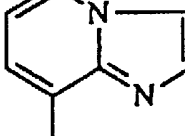
Tabulka 5 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
5-93		O	1	H
5-94		O	1	H
5-95		O	1	Me
5-96		S	1	H
5-97		S	5	H
5-98		O	3	H
5-99		O	4	MeO
5-100		O	1	H
5-101		O	2	H

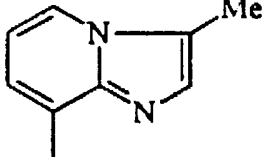
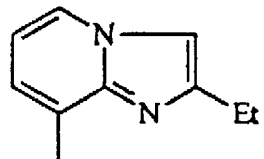
Tabulka 5 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
5-102		O	1	H
5-103		O	2	H
5-104		O	2	H
5-105		O	4	H
5-106		O	1	H
5-107		O	2	H
5-108		O	3	H
5-109		S	1	H

Tabulka 5 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
5-110		O	1	H
5-111		O	1	H
5-112		O	2	H
5-113		S	1	H
5-114		O	1	H
5-115		O	3	H
5-116		O	1	H
5-117		S	2	H
5-118		O	1	H

Tabulka 5 (pokračování)

slouč. č.	X	Y	<u>m</u>	R
5-119	 <chem>Cc1c[nH]c2ccccc12</chem>	O	5	Me
5-120	 <chem>CCc1c[nH]c2ccccc12</chem>	O	1	MeO

Ze shora uvedených sloučenin jsou zvláště výhodnými následující sloučeniny, tj. sloučeniny č. 1-1, 1-2, 1-3, 1-6, 1-57, 1-59, 1-62, 1-72, 1-81, 1-91, 1-93, 1-106, 1-121, 1-122, 1-125, 1-130, 1-134, 1-135, 1-137, 1-140, 1-142, 1-153, 1-156, 1-158, 1-161, 1-177, 1-179, 1-180, 1-182, 1-183, 1-207, 1-218 a 2-100, ještě výhodnější jsou sloučeniny č. 1-1, 1-57, 1-62, 1-91, 1-106, 1-122, 1-125, 1-130, 1-134, 1-137, 1-140, 1-142, 1-153, 1-156, 1-177, 1-179, 1-180, 1-182, 1-183, 1-207, 1-218 a 2-100. Ještě výhodnější jsou sloučeniny č. 1-62, 1-93, 1-125, 1-134, 1-140, 1-142, 1-153, 1-177, 1-179, 1-182, 1-183 a 1-207.

10 Nejvýhodnějšími sloučeninami jsou sloučeniny č.:

1-93: 5-[4-(3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-yl-methoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion,

15 1-125: 5-[4-(5-chlor-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-yl-methoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion,

1-142: 5-[4-(5-methoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-yl-methoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion,

20 1-153: 5-[4-(5-hydroxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-yl-methoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion,

1-182: 5-[4-(5-ethoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-yl-methoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion a

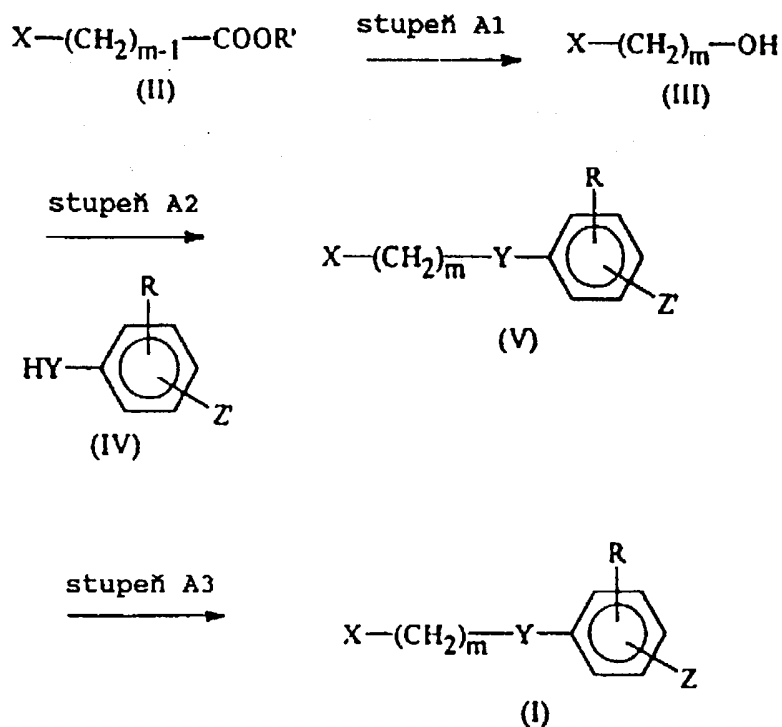
25 1-183: 5-[4-(5-isopropoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-yl-methoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion,

30 Sloučeniny podle tohoto vynálezu se připravují rozmanitými postupy dobře známými odborníkům pro přípravu sloučenin tohoto obecného typu. Připravují se například podle následujících reakčních schémat A, B, C, D a E:

Reakční schéma A

35 Toto schéma představuje obecné schéma, která lze použít pro přípravu sloučenin podle tohoto vynálezu, v nichž Z znamená skupinu obecného vzorce (i), (ii), (iii) nebo (iv).

Reakční schéma A

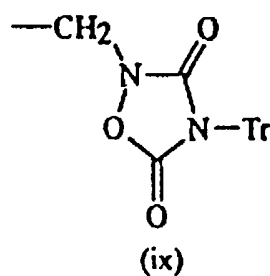
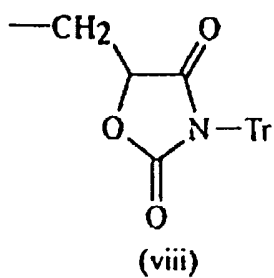
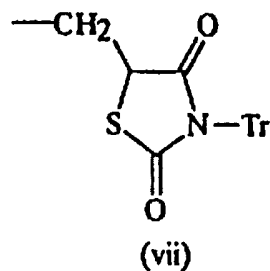
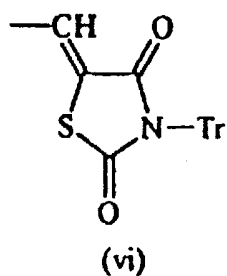


5

Ve shora uvedených vzorcích Z a m znamenají jak shora uvedeno,

10 R' znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku s přímým nebo větveným řetězcem, například jakoukoliv z těchto skupin s 1 až 5 atomy uhlíku znamenajících R^a a R^b a

Z' znamená skupinu obecného vzorce (vi), (vii), (viii) nebo (ix):



v nichž Tr znamená trifenylmethylovou skupinu.

5 Stupeň A1

Ve stupni A1 se sloučenina obecného vzorce III připravuje redukcí sloučeniny obecného vzorce II. Tato reakce se provádí redukčním činidlem. Povaha redukčního činidla, které se v této reakci používá, není rozhodující. Používá se jakékoliv činidlo, které se obvykle používá v reakcích tohoto typu. Mezi příklady redukčních činidel patří: hydridy kovů, jako je hydridoboritan lithný, hydridoboritan sodný, kyanhydridoboritan sodný, hydridohlinitan lithný nebo diisopropylaluminiumhydrid.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení, pokud jde o povahu použitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá nepříznivý vliv na reakci nebo na reakční činidla reakce a že rozpouští reakční složky, alespoň v jistém množství. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: uhlovodíky, jako je benzen, toluen, xylen, hexan nebo heptan, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, amidy, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosfortriamid, alkoholy, jako je methanol, ethanol nebo isopropanol, a směsi jakýchkoliv dvou nebo více těchto rozpouštědel.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro vynález rozhodující. Obecně je vhodné provádět reakci od chlazení ledem po zahřívání, např. k varu reakčního prostředí pod zpětným chladičem, s výhodou za chlazení ledem nebo za teploty místnosti. Doba, které je k reakci potřeba, se také může značně měnit. Záleží to na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze použitých reakčních složek a použitého rozpouštědla. Jestliže se však reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, obvykle postačuje doba 0,5 hodiny až několik dnů.

Reakce se s výhodou provádí v alkoholech nebo ve směsi jednoho nebo více alkoholů a dalších organických rozpouštědel v přítomnosti hydridoboritanu lithného za teploty místnosti až teploty varu reakčního prostředí pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny až 1 dne. Nebo v uhlovodíku nebo v etheru v přítomnosti hydridohlinitanu lithného nebo diisobutylaluminiumhydridu za chlazení nebo zahřívání po dobu 1 až 10 hodin.

35 Stupeň A2

Ve stupni A2 se sloučenina obecného vzorce V připraví tak, že se sloučenina obecného vzorce III a sloučenina obecného vzorce IV (Y, R a Z' znamenají v těchto vzorcích jak shora uvedeno) podrobí Mitsunobuho reakci [O. Mitsunobu: Synthesis 1 (1981).].

Reakce se obvykle provádí v rozpouštědle v přítomnosti alespoň jedné azosloučeniny a alespoň jednoho fosfinu.

Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použité azosloučeniny. Mohou se zde používat jakékoliv azosloučeniny obvykle používané v tomto typu reakce. Mezi příklady těchto azosloučenin patří diethyl-azodikarboxylát a 1,1'-(azodikarbonyl)-dipiperidin. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitých fosfinů. Příklady jsou trifenylfosfin a tributylfosfin.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci a na použité reakční složky a že alespoň v jistém množství rozpouští reakční složky. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: uhlovodíky, jako je benzen, toluen, xylen, hexan nebo heptan, halogenované uhlovodíky, jako je chloroform, methylenchlorid nebo 1,2-dichlorethan, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, amidy, jako je dimethylformamid,

dimethylacetamid nebo hexamethylfosfortriamid, a směsi jakýchkoliv dvou nebo více těchto rozpouštědel.

- 5 Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro vynález rozhodující. Obecně je vhodné provádět reakce za teploty místnosti až při zahřívání, např. k varu reakční směsi pod zpětným chladičem, s výhodou za teploty místnosti až 60 °C. Doba, která je k reakci potřeba, je také značně různá. Záleží na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze použitých reakčních složek a použitého rozpouštědla. Jestliže se však reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, obvykle postačuje doba od několika hodin do několika dnů,
10 výhodněji od 5 hodin do 3 dnů.

Stupeň 3

- 15 Ve stupni 3 se připravuje sloučenina obecného vzorce I. Touto sloučeninou může být jakákoliv sloučenina podle tohoto vynálezu vyjma těch, v nichž Z znamená skupinu obecného vzorce (v).

Tato reakce se provádí reagováním sloučeniny obecného vzorce V s kyselinou, jako je kyselina trifluoroctová, trifluormethansulfonová, octová, chlorovodíková nebo sírová v přítomnosti nebo bez přítomnosti rozpouštědla.

- 20 Jestliže se reakce provádí v přítomnosti rozpouštědla, neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na použité reakční složky a že alespoň v jistém množství rozpouští reakční složky. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: uhlovodíky, jako je benzen, toluen, xylen, hexan nebo heptan, halogenované uhlovodíky, jako je chloroform, methylenchlorid nebo tetrachlormethan, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, amidy, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosfortriamid, estery, jako je ethylacetát nebo methylacetát, voda a směsi jakýchkoliv dvou nebo více těchto rozpouštědel.

- 30 Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro vynález rozhodující. Obecně je vhodné provádět reakci za teploty od chlazení ledem do teploty místnosti. Doba, které je k reakci potřeba, je také značně různá. Záleží to na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze použitých reakčních složek a použitého rozpouštědla. Jestliže se však reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, obvykle postačuje doba od několika desítek minut do
35 několika desítek hodin, výhodněji od 0,5 do 10 hodin.

- Tento stupeň se může provádět také katalytickou hydrogenací sloučeniny obecného vzorce V. Neexistuje žádné zvláštní omezení, pokud jde o povahu použitých katalyzátorů. Obvykle používané hydrogenační katalyzátory pro tento typ reakce se mohou používat i zde. Mezi
40 příklady těchto hydrogenačních katalyzátorů patří paladium na aktivním uhlí, paladiová čerň, oxid platičitý a platinová čerň. Výhodným je paladium na uhlí.

- Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na použité reakční složky a že alespoň v jistém množství rozpouští reakční složky. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: uhlovodíky, jako je benzen, toluen, xylen, hexan nebo heptan, halogenované uhlovodíky, jako je chloroform, methylenchlorid nebo tetrachlormethan, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, alkoholy, jako je methanol, ethanol nebo isopropanol, amidy, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethyl-
50 fosfortriamid, a směsi jakýchkoliv dvou nebo více těchto rozpouštědel.

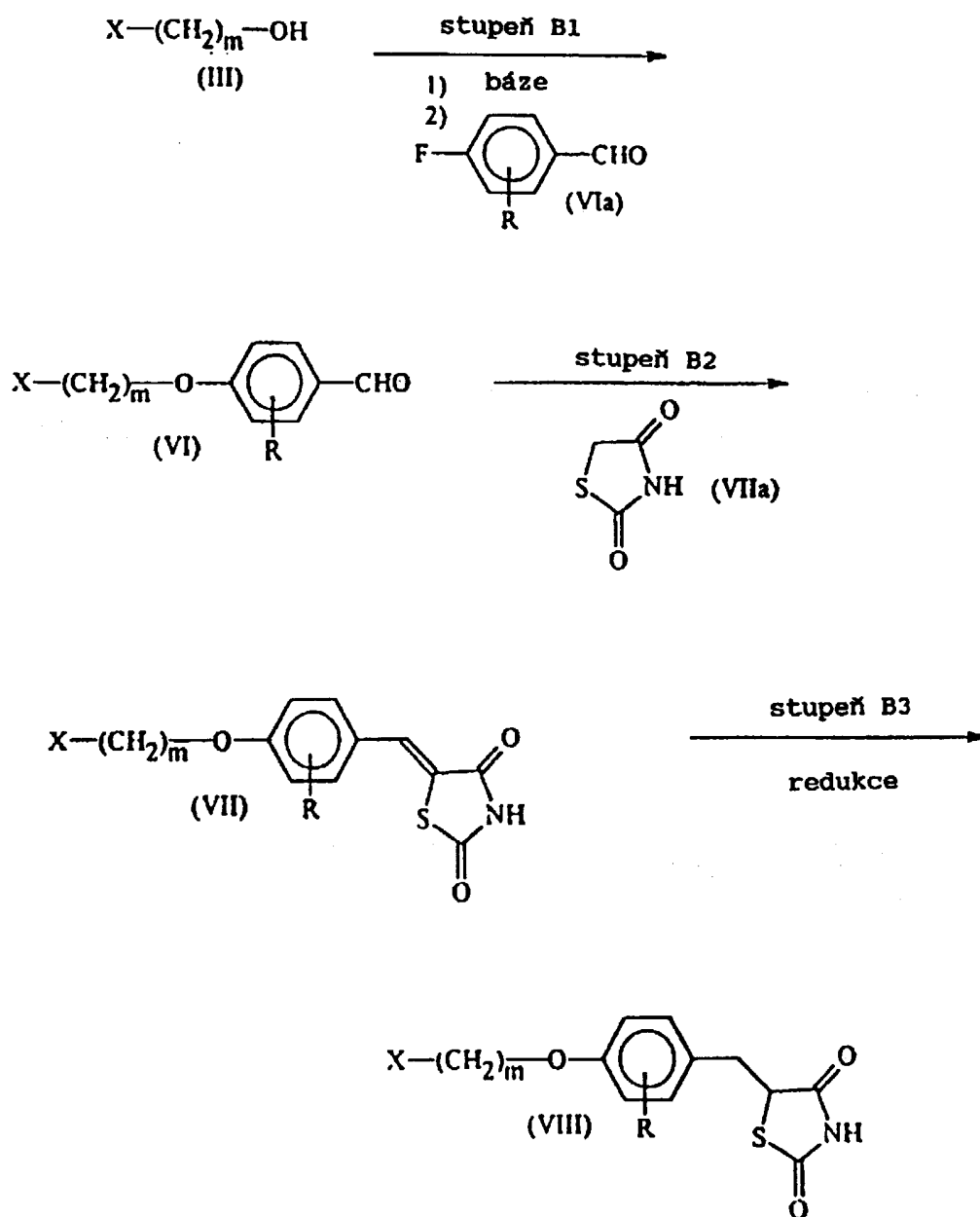
- Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro vynález rozhodující. Obecně je vhodné provádět reakci za teploty místnosti až po zahřívání, např. za varu reakční směsi pod zpětným chladičem, s výhodou za teploty místnosti nebo za zahřívání. Doba, které je k reakci potřeba, je také značně různá. Záleží to na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě
55

a na povaze použitých reakčních složek a použitého rozpouštědla. Jestliže se však reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, obvykle postačuje doba od několika hodin od několika dnů, výhodněji od 1 hodiny do 1 dne.

5 Reakční schéma B

Toto je postup, který se používá pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, v němž Y znamená atom kyslíku a Z znamená skupinu obecného vzorce (i) nebo (ii), tj. 2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethylovou nebo 2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethylovou skupinu, tj. sloučenin obecných vzorců VII a VIII.

Reakční schéma B



Stupeň B1

Ve stupni B1 se sloučenina obecného vzorce VI připravuje reakcí sloučeniny obecného vzorce III s bází (první stupeň) a následným zreagováním výsledného produktu s derivátem p-fluorbenzaldehydu obecného vzorce VIa, jako je 2-methoxy-4-fluorbenzaldehyd nebo 3-methyl-4-fluorbenzaldehyd (druhý stupeň).

Neexistuje žádné zvláštní omezení, pokud jde o povahu báze používané v prvním stupni. Používá se jakákoliv báze obvykle používané pro tento typ reakce. Příkladem této báze je hydrid sodný.

Reakce v prvním stupni se normálně a s výhodou provádí v rozpouštědle. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na použité reakční složky a že alespoň v jistém množství rozpouští reakční složky. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: uhlovodíky, jako je benzen, toluen, xylén, hexan nebo heptan, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, amidy, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosfortriamid, a směsi jakýchkoliv dvou nebo více těchto rozpouštědel.

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro vynález rozhodující. Obecně je vhodné provádět reakci od chlazení až po zahřívání, např. za varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Doba, které je k reakci potřeba, je také značně různá. Záleží to na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze použitých reakčních složek a použitého rozpouštědla. Jestliže se však reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, obvykle postačuje doba od několika desítek minut do jednoho dne, výhodněji od 1 do 10 hodin.

Po ukončení prvního stupně se provádí druhý stupeň přidáním derivátu p-fluorbenzaldehydu obecného vzorce VIa k reakční směsi a následným zreagováním této směsi.

Reakce druhého stupně probíhá v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro vynálezu rozhodující. Obecně je vhodné provádět reakci od teploty místnosti až po zahřívání, např. za varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Doba, které je k reakci potřeba, je také značně různá. Záleží to na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze použitých reakčních složek a použitého rozpouštědla. Jestliže se však reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, obvykle postačuje doba od několika desítek minut do několika dnů.

Stupeň B2

Ve stupni B2 se sloučenina obecného vzorce VII připravuje reakcí sloučeniny obecného vzorce VI s thiazolidin-2,4-dionem obecného vzorce VIIa.

Tato reakce se může provádět s katalyzátorem bez katalyzátoru. Jestliže se tato reakce provádí s katalyzátorem, neexistuje žádné zvláštní omezení, pokud jde o povahu použitého katalyzátoru. Používá se jakýkoliv katalyzátor, který se obvykle používá v tomto typu reakce. Mezi příklady takových katalyzátorů patří octan sodný, piperidiniumacetát a piperidiniumbenzoát.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v rozpouštědle. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na použité reakční složky a že alespoň v jistém množství rozpouští reakční složky. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: uhlovodíky, jako je benzen, toluen, xylén, hexan nebo heptan, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, alkoholy, jako je methanol, ethanol nebo isopropanol, amidy, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosfortriamid, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform nebo 1,2-dichloroethan, nitrily, jako je acetonitril nebo propionitril, estery, jako je ethylformiát nebo ethylacetát, a směsi jakýchkoliv dvou nebo více těchto rozpouštědel.

- Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro vynález rozhodující. Obecně je vhodné provádět reakci za zahřívání, např. za varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Doba, které je k reakci potřeba, je také značně různá. Záleží to na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze použitých reakčních složek a použitého rozpouštědla.
- 5 Jestliže se však reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, obvykle postačuje doba od jedné do 50 hodin.

Stupeň B3

- 10 Ve stupni B3 se sloučenina obecného vzorce VIII připravuje zredukováním sloučeniny obecného vzorce VII katalytickou hydrogenací. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy používaného katalyzátoru. Může se používat jakýkoliv hydrogenační katalyzátor obvykle používaný pro tento typ reakce. Mezi příklady těchto hydrogenačních katalyzátorů patří paladium na uhlí a paladiová čerň, s výhodou paladium na uhlí.

- 15 Reakce se normálně a s výhodou provádí v rozpouštědle. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na použité reakční složky a že alespoň v jistém množství rozpouští reakční složky. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: uhlovodíky, jako je benzen, toluen, xylen, hexan nebo heptan,
- 20 ethery, jako je diethylether, dioxan nebo tetrahydrofuran, alkoholy, jako je methanol, ethanol nebo isopropanol, organické kyseliny, jako je kyselina mravenčí, octová nebo propionová, amidy, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosfortriamid, a směsi jakýchkoliv dvou nebo více těchto rozpouštědel.

- 25 Reakce se normálně provádí za atmosférického tlaku nebo za superatmosférického tlaku, druhý případ je výhodný.

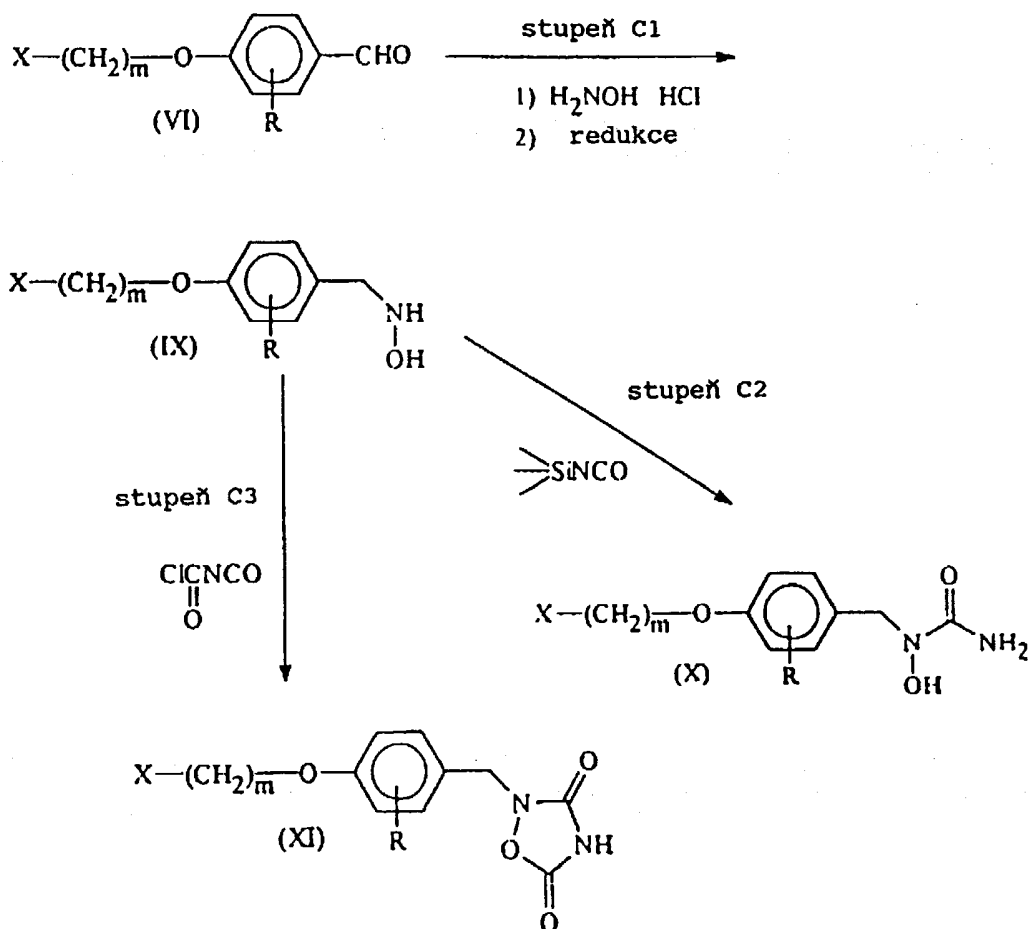
- Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro vynález rozhodující. Obecně je vhodné provádět reakci za teploty místnosti až za zahřívání, např. za varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Doba, které je k reakci potřeba, je také značně různá. Záleží to na mnoha faktorech, zvláště na reakčním tlaku, na reakční teplotě a na povaze použitých reakčních složek a použitého rozpouštědla. Jestliže se však reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, obvykle postačuje doba od několika hodin do několika dnů, výhodněji od 1 hodiny do
- 30 1 dne.

- 35 Tento stupeň se může provádět také zreagováním sloučeniny obecného vzorce VII s hydridem kovu podle postupu popsaného ve spisu č. WO 93/1309A.

Reakční schéma C

- 40 Toto schéma popisuje postup přípravy sloučenin obecného vzorce I, v nichž Y znamená atom kyslíku a Z znamená skupinu obecného vzorce (iv) nebo (v), tj. 3,5-dioxooxadiazolidin-2-yl-methylovou nebo N-hydroxyureidomethylovou skupinu, tj. sloučeniny obecných vzorců X a XI.

Reakční schéma C



5

Ve shora uvedených vzorcích X, R a m znamenají jak shora uvedeno.

Stupeň C1

10

Ve stupni C1 se sloučenina obecného vzorce IX připravuje zreagováním sloučeniny obecného vzorce VI (která se může připravit podle reakčního schéma B) s hydroxylaminem (s výhodou jako hydrochlorid) v prvním stupni a zredukováním tohoto produktu ve druhém stupni.

- 15 Reakce sloučeniny obecného vzorce VI s hydroxylaminem (hydrochloridem) se obvykle, s výhodou, provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na použité reakční složky a že alespoň v jistém množství rozpouští reakční složky. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: uhlovodíky, které mohou být alifatické nebo aromatické, jako je benzen,
- 20 toluen, xylén, hexan nebo heptan, ethery, jako je diethylether, dioxan nebo tetrahydrofuran, alkoholy, jako je methanol, ethanol nebo isopropanol, amidy, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosfortriamid, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform nebo 1,2-dichlorethan, nitrily, jako je acetonitril nebo propionitril, estery, jako je ethylformiát nebo ethylacetát, aminy, jako je pyridin, triethylamin nebo N,N-diisopropyl-
- 25 N-ethylamin, a směsi jakýchkoliv dvou nebo více těchto rozpouštědel.

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro vynález rozhodující. Obecně je vhodné provádět reakci za teploty místnosti až za zahřívání, např. za varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Doba, která je k reakci potřeba, je také značně různá. Záleží to na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze použitých reakčních složek a použitého rozpouštědla. Jestliže se však reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, obvykle postačuje doba od několika hodin do několika desítek hodin.

Následující redukce v druhém stadiu tohoto stupně se provádí hydrogenací v přítomnosti redukčního činidla. Neexistuje žádné zvláštní omezení, pokud jde o povahu použitého redukčního činidla. Může se použít jakékoliv redukční činidlo, které se v tomto typu reakce obvykle používá. Mezi příklady takových redukčních činidel patří hydridy kovů, jako je hydridohlinitan lithný, diisobutylaluminiumhydrid, hydridoboritan lithný, hydridoboritan sodný nebo kyanhydridoboritan sodný.

Druhý stupeň se normálně a s výhodou provádí v rozpouštědle. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na použité reakční složky a že alespoň v jistém množství rozpouští reakční složky. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: uhlovodíky, jako je benzen, toluen, xylen, hexan nebo heptan, ethery, jako je diethylether, dioxan nebo tetrahydrofuran, amidy, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosfortriamid, alkoholy, jako je methanol, ethanol nebo isopropanol, a směsi jakýchkoliv dvou nebo více těchto rozpouštědel.

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro vynález rozhodující. Obecně je vhodné provádět reakci za chlazení ledem až za zahřívání, např. za varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Doba, která je k reakci potřeba, je také značně různá. Záleží to na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze použitých reakčních složek a použitého rozpouštědla. Jestliže se však reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, obvykle postačuje doba od několika desítek minut do jednoho dne, výhodněji od 1 do 10 hodin.

30 Stupeň C2

Ve stupni C2 se sloučenina obecného vzorce X připravuje zreagováním sloučeniny obecného vzorce IX s trimethylsilylisokyanátem.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v rozpouštědle. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na použité reakční složky a že alespoň v jistém množství rozpouští reakční složky. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: uhlovodíky, jako je benzen, toluen, xylen, hexan nebo heptan, ethery, jako je diethylether, dioxan nebo tetrahydrofuran, amidy, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosfortriamid, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform nebo 1,2-dichlorethan, a směsi jakýchkoliv dvou nebo více těchto rozpouštědel.

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro vynález rozhodující. Obecně je vhodné provádět reakci za chlazení ledem až za zahřívání, např. za varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Doba, která je k reakci potřeba, je také značně různá. Záleží na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze použitých reakčních složek a použitého rozpouštědla. Jestliže se však reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, obvykle postačuje doba od několika desítek minut do několika dnů.

Výsledná sloučenina obecného vzorce X je sloučeninou podle tohoto vynálezu.

Stupeň C3

Ve stupni C3 se sloučenina obecného vzorce XI připravuje zreagováním sloučeniny obecného vzorce IX s N-(chlorkarbonyl)isokyanátem.

5

Reakce se normálně a s výhodou provádí v rozpouštědle. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na použité reakční složky a že alespoň v jistém množství rozpouští reakční složky. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: uhlovodíky, které mohou být alifatické nebo aromatické, jako je benzen, toluen, xylén, hexan nebo heptan, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, amidy, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosfortriamid, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform nebo 1,2-dichlorethan, nitrily, jako je acetonitril nebo propionitril, estery, jako je ethylformiát nebo ethylacetát, a směsi jakýchkoliv dvou nebo více těchto rozpouštědel.

15

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro vynález rozhodující. Obecně je vhodné provádět reakci za chlazení ledem až za zahřívání, např. za varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Doba, které je k reakci potřeba, je také značně různá. Záleží na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze použitých reakčních složek a použitého rozpouštědla. Jestliže se však reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, obvykle postačuje doba od několika desítek minut do několika desítek hodin.

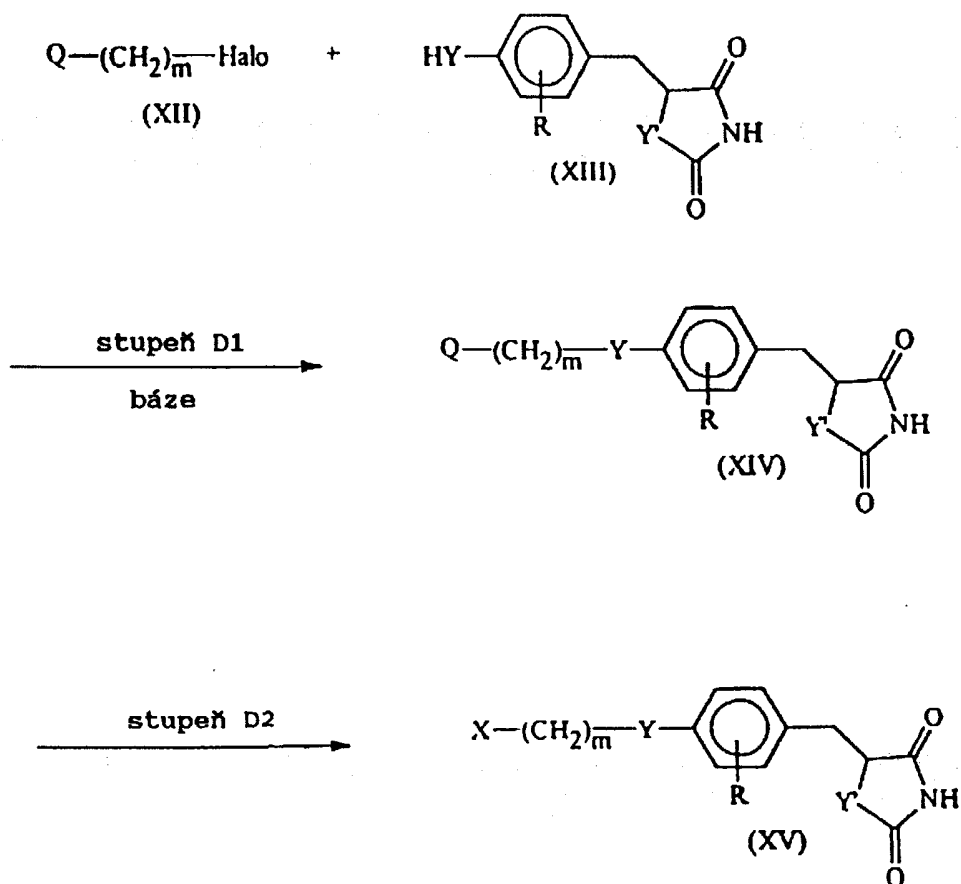
20

Reakční schéma D

25

Tento postup se používá k přípravě sloučenin obecného vzorce I, v němž Z znamená skupinu obecného vzorce (ii) nebo (iii), tj. 2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethylovou nebo 2,4-dioxo-oxazolidin-5-ylmethylovou skupinu, tj. sloučenin obecného vzorce XV.

Reakční schéma D



5

Ve shora uvedených vzorcích:

10 X znamená jak shora uvedeno, s výhodou ale znamená imidazopyridylovou nebo imidazopyrimidinylovou skupinu,

Y, R a m znamenají jak shora uvedeno,

15 Y' znamená atom kyslíku nebo atom síry,

Q znamená nižší alkoxykarbonylovou skupinu, formylovou skupinu, chráněnou formylovou skupinu, karboxylovou skupinu nebo hydroxylovou skupinu a

Halo znamená atom halogenu.

20

Stupeň D1

Ve stupni D1 se sloučenina obecného vzorce XIV připravuje reakcí sloučeniny obecného vzorce XII se sloučeninou obecného vzorce XIII v přítomnosti báze.

25

Neexistuje žádné zvláštní omezení, pokud jde o povahu báze. Může se používat jakákoliv báze, která se obvykle používá v tomto typu reakce. Mezi příklady těchto bází patří: anorganické báze,

například hydridy (jako je hydrid sodný nebo hydrid draselný) a uhličitany (jako je uhličitán draselný nebo uhličitán sodný), a organické báze, jako je triethylamin.

5 Reakce se normálně a s výhodou provádí v rozpouštědle. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na použité reakční složky a že alespoň v jistém množství rozpouští reakční složky. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: uhlovodíky, které mohou být alifatické nebo aromatické, jako je benzen, toluen, xylén, hexan nebo heptan, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, amidy, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosfortriamid, 10 a směsi jakýchkoliv dvou nebo více těchto rozpouštědel.

15 Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro vynález rozhodující. Obecně je vhodné provádět reakci za chlazení ledem až za zahřívání, např. za varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Doba, která je k reakci potřeba, je také značně různá. Záleží to na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze použitých reakčních složek a použitého rozpouštědla. Jestliže se však reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, obvykle postačuje doba od půl hodiny do několika dnů.

20 Reakce se nejvýhodněji provádí za chlazení, za teploty místnosti nebo za zahřívání v amidech nebo ve směsi alespoň jednoho amidu s alespoň jiným organickým rozpouštědlem, v přítomnosti hydridu sodného po dobu 1 až 10 hodin.

25 Sloučeniny obecného vzorce XIV, které se připraví podle tohoto způsobu, jsou nové sloučeniny a jsou důležitými meziprodukty pro výrobu sloučenin obecného vzorce I podle tohoto vynálezu. Tyto sloučeniny obecného vzorce XIV jsou tedy také součástí tohoto vynálezu.

Stupeň D2

30 Ve stupni D2 se sloučenina obecného vzorce XV připravuje podle jednoho z následujících dvou způsobů (a) a (b).

Stupeň D2(a)

35 Sloučenina obecného vzorce XV se připravuje reakcí sloučeniny obecného vzorce XIV, v němž Q znamená nižší alkoxykarbonylovou skupinu, s derivátem 2,3-diaminopyridinu nebo 4,5-diaminopyrimidinu.

40 Jestliže Q znamená nižší alkoxykarbonylovou skupinu, tato skupina má výhodou 2 až 7 atomů uhlíku (tj. alkoxylová část znamená skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku). Může mít přímý nebo rozvětvený řetězec. Mezi příklady takových skupin patří methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, propoxykarbonylová, isopropoxykarbonylová, butoxykarbonylová, isobutoxykarbonylová, sek.butoxykarbonylová, terc.butoxykarbonylová, pentyloxykarbonylová, isopentyloxykarbonylová, neopentyloxykarbonylová, 2-methylbutoxykarbonylová, 1-ethylpropoxykarbonylová, 4-methylpentyloxykarbonylová, 3-methylpentyloxykarbonylová, 2-methylpentyloxykarbonylová, 1-methylpentyloxykarbonylová, 3,3-dimethylbutoxykarbonylová, 2,2-dimethylbutoxykarbonylová, 1,1-dimethylbutoxykarbonylová, 1,2-dimethylbutoxykarbonylová, 1,3-dimethylbutoxykarbonylová, 2,3-dimethylbutoxykarbonylová, 2-ethylbutoxykarbonylová, hexyloxykarbonylová a isohexyloxykarbonylová skupina. Z těchto alkoxykarbonylových skupin jsou výhodnými skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, propoxykarbonylová, isopropoxykarbonylová, butoxykarbonylová a isobutoxykarbonylová skupina, nejvýhodnějšími methoxykarbonylová a ethoxykarbonylová skupina. 50

55 Reakce se normálně a s výhodou provádí v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na použité reakční složky a že alespoň v jistém množství rozpouští reakční složky.

Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: uhlovodíky, s výhodou aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen nebo xylen, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, amidy, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosfortriamid, alkoholy, jako je methanol, ethanol nebo butanol, kyseliny, jako je kyselina octová nebo propionová, a směsi jakýchkoliv dvou nebo více těchto rozpouštědel.

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro vynález rozhodující. Obecně je vhodné provádět reakci za zahřívání, např. za varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Doba, které je k reakci potřeba, je také značně různá. Záleží to na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze použitých reakčních složek a použitého rozpouštědla. Jestliže se však reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, obvykle postačuje doba od několika hodin do několika dnů.

Reakce se nejvýhodněji provádí bez rozpouštědla za zahřívání na teplotu od 50 do 150 °C po dobu 5 hodin až 2 dnů.

Stupeň D2(b)

Sloučenina obecného vzorce XV se může vyrábět také reakcí sloučeniny obecného vzorce XIV, v němž Q znamená formylovou skupinu, v prvním stupni s derivátem 2,3-diaminopyridinu nebo 4,5-diaminopyrimidinu. Potom se ve druhém stupni reakční produkt nechá zreagovat s oxidačním činidlem.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v rozpouštědle. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na použité reakční složky a že alespoň v jistém množství rozpouští reakční složky. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: uhlovodíky, které mohou být alifatické nebo aromatické, jako je benzen, toluen, xylen, hexan nebo heptan, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan nebo 1,2-dimethoxyethan, amidy, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosfortriamid, alkoholy, jako je methanol, ethanol nebo isopropanol, kyseliny, jako je kyselina octová nebo propionová, sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid, a směsi jakýchkoliv dvou nebo více těchto rozpouštědel.

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro vynález rozhodující. Obecně je vhodné provádět reakci za teploty místnosti až za zahřívání, např. za varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Doba, která je k reakci potřeba, je také značně různá. Záleží to na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze použitých reakčních složek a použitého rozpouštědla. Jestliže se však reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, obvykle postačuje doba od 1 hodiny do několika dnů.

Produkt se pak ve druhém stupni zpracuje s oxidačním činidlem. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy oxidačního činidla. Použít lze jakékoliv oxidační činidlo, které se obvykle používá v reakcích tohoto typu. Mezi příklady těchto oxidačních činidel patří jod, oxid stříbrný a oxid olovičitý, výhodným je jod.

Reakce s oxidačním činidlem se obvykle provádí v rozpouštědle. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na použité reakční složky a že alespoň v jistém množství rozpouští reakční složky. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří ta rozpouštědla, která jsou shora uvedena v prvním stupni, s výhodou ethery.

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro vynález rozhodující. Obecně je vhodné provádět reakci za zahřívání. Doba, které je k reakci potřeba, je také značně různá. Záleží to na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze použitých reakčních

složek a použitého rozpouštědla. Jestliže se však reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, obvykle postačuje doba od 1 hodiny do několika dnů.

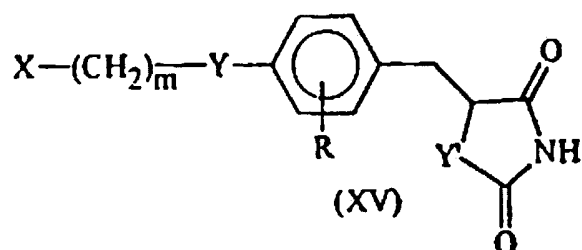
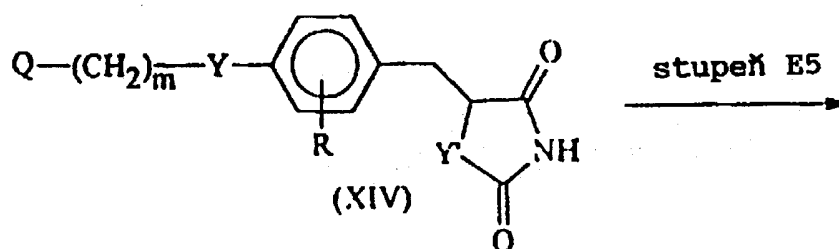
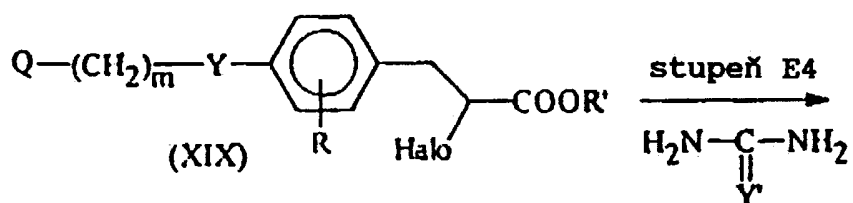
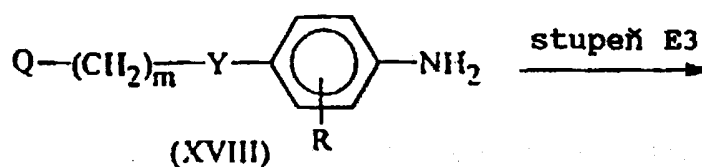
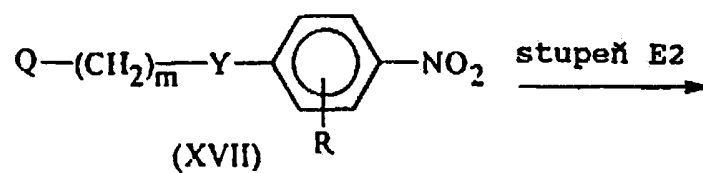
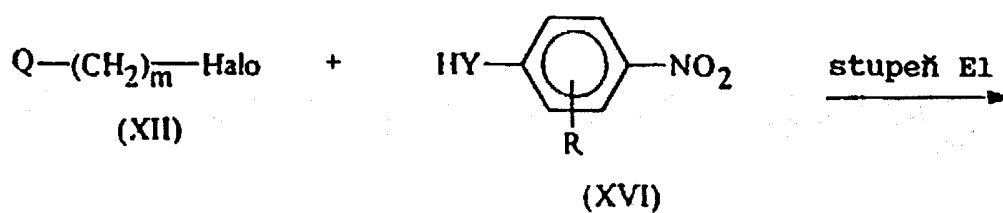
- 5 U sloučeniny obecného vzorce XIV, v němž Q znamená chráněnou formylovou skupinu, se chránicí skupina formylové skupiny může odstranit před tím, než se sloučenina podrobí reakci podle stupně D2. Mezi příklady takových chránicích skupin formylové skupiny patří například dimethoxymethylová, diethoxymethylová, 1,3-dioxan-2-ylová, 1,3-dioxolan-2-ylová, 1,3-dithian-2-ylová a 1,3-dithiolan-2-ylová skupina. Chránicí skupina formylové skupiny se
10 odstraňuje konvenčními způsoby dobře známými odborníkům, například uvedením sloučeniny obecného vzorce XIV do kontaktu s konvenčním činidlem odstraňujícím chránicí skupiny za podmínek konvenčně používaných pro odstranění chránicích skupin. Tyto podmínky jsou popsány v knize T. W. Greena: Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley and Son) nebo J. F. W. McOmieho: Protective Groups in Organic Chemistry (Plenum Press).

15 Reakční schéma E

Toto schéma je postup, který se používá pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, v němž Z znamená skupinu obecného vzorce (ii) nebo (iii), tj. 2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethylovou nebo 2,4-dioxooxazolidinin-5-ylmethylovou skupinu, tj. sloučeniny obecného vzorce XV.

20

Reakční schéma E



Ve shora uvedených vzorcích Q, Y, Y', R' a m znamenají jak shora uvedeno.

Stupeň E1

5

Ve stupni E1 se sloučenina obecného vzorce XVII připravuje reakcí sloučeniny obecného vzorce XII se sloučeninou obecného vzorce XVI s bázi. Tato reakce je v podstatě stejná jako ve stupni D1 reakčního schéma D. Může se provádět za stejných reakčních podmínek se stejnými reakčními činidly.

10

Stupeň E2

Ve stupni E2 se sloučenina obecného vzorce XVIII připravuje redukcí sloučeniny obecného vzorce XVII.

15

Tato reakce se provádí konvenční katalytickou hydrogenací nebo redukčním činidlem, které je schopno zredukovat nitroskupinu, jako je zinek v kyselině octové nebo cín v kyselině chlorovodíkové.

20

Stupeň E3

Ve stupni E3 se sloučenina obecného vzorce XIX připravuje tak, že se sloučenina obecného vzorce XVIII podrobí Meerweinově arylační reakci.

25

Podmínky používané pro tuto reakci jsou dobře známy. Obecně jsou podobné podmínkám popsaným v japonské patentové přihlášce č. Sho 55-22657 nebo tomu, co popisují S. Oae a spol.: Bull. Chem. Soc. Japan 53, 1065 (1980).

Stupeň E4

30

Ve stupni E4 se sloučenina obecného vzorce XIV připravuje reakcí sloučeniny obecného vzorce XIX s močovinou nebo thiomčovinou a následnou hydrolyzou produktu.

35

Podmínky používané pro tuto reakci jsou dobře známy a jsou obecně podobné podmínkám popsaným v japonské patentové přihlášce č. Sho 55-22675.

Stupeň E5

40

Ve stupni E5 se sloučenina obecného vzorce XV připravuje ze sloučeniny obecného vzorce XIV jedním ze stupňů D(a) a D(b). Reakce je přesně stejná jak bylo shora uvedeno v těchto stupních a provádí se se stejnými reakčními činidly za stejných podmínek.

45

Ve shora uvedených stupních se produkty každého stupně, jestliže je to žádoucí, izolují z reakční směsi konvenčními prostředky na konci každé reakce a, jestliže je to nutné, získané sloučeniny se mohou dále vyčistit konvenčními způsoby, například chromatografií na koloně, rekrystalizací, přesrážením nebo podobnými dobře známými postupy. Příklad jednoho takového postupu zahrnuje: přidání rozpouštědla k reakční směsi, extrahování žádoucí sloučeniny a nakonec oddestilování rozpouštědla z extraktu. Získaný odparek se vyčistí chromatografií na silikagelu nebo na podobném adsorbentu. Získá se tak žádaná sloučenina jako čistý vzorek.

50

Biologická aktivita

55

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají schopnost snižovat hladinu cukru v krvi, zmírňovat obezitu, snižovat nesdílenou toleranci na glukózu, inhibovat neogenesi hepatické glukózy, snižovat množství tuku v krvi a inhibovat reduktázu aldózy. Jsou užitečné pro prevenci

a/nebo léčení hyperglykemie, obezity, hyperlipidemie, diabetických komplikací (včetně retinopatie, nefropatie, neuropatie, kataraktů, chorob koronární arterie a arteriosklerózy) a dále hypertenze související s obezitou a osteoporózou.

- 5 Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou podávat v různých formách, které závisejí na poruše, která je léčena, na věku, stavu a hmotnosti pacienta, což je velmi dobře známo odborníkům. Například jestliže se sloučeniny podávají orálně, mohou se připravovat ve formě tablet, tobolek, granulí, prášků nebo sirupů. Pro parenterální podávání se připravují jako injekce (intravenózní, intramuskulární nebo subkutánní), prostředky pro kapací infuzi nebo čípky. Pro aplikaci cestou
- 10 oftalmové mukozní membrány se připravují jako oční kapky nebo oční masti. Tyto prostředky se mohou připravovat konvenčními způsoby. Jestliže je to žádoucí, účinná složka se může smíchat s jakoukoliv konvenční přísadou, jako je ředidlo, vazebné činidlo, dezintegrační činidlo, mazadlo, korekční činidlo, činidlo zvyšující rozpustnost, pomocná činidla pro tvorbu suspenze, emulgační činidlo nebo potahové činidlo. I když se dávkování může měnit, podle příznaků, věku
- 15 a hmotnosti těla pacienta, povahy a nástupu poruchy, která je léčena nebo které se má předcházet, cestě podávání a formě léčiva, obvykle je pro dospělého pacienta (člověka) doporučenou denní dávkou množství od 0,01 do 2000 mg, které se může podat v jediné dávce nebo rozdělené do několika dávek.
- 20 Aktivita sloučenin podle tohoto vynálezu je ilustrována následujícími pokusy.

Příklady provedení vynálezu

25

Pokus 1

Hypoglykemická aktivita

- 30 Testovacími zvířaty byly hyperglykemičtí myši samci kmene KK, každý o hmotnosti alespoň 40 g. Testované sloučeniny byly smíchány se směsí polyethylenglykolu 400 s vody v poměru 1:1 (objemová množství). Každému zvířeti byla orálně podána testovaná sloučenina v množství uvedeném v následující tabulce 6. Potom bylo zvíře volně krmeno 18 hodin. Na konci této doby se z ocasní žíly odebere krev (bez anestéze). Množství glukózy v krvi (BGL) bylo stanoveno
- 35 analyzátozem glukózy (GL-101, vyrobený firmou Mitsubishi Kasei Co., nebo Glucoroder-F, vyrobený firmou Shino Test Co.).

Hypoglykemický účinek se vypočte podle následující rovnice:

40

$$\text{hypoglykemický účinek (\%)} = [(BGL_s - BGL_t) / BGL_s] \cdot 100,$$

v níž BGL_s znamená množství glukózy v krvi u skupiny, které se podává pouze rozpouštědlo, ale žádná aktivní sloučenina a BGL_t znamená množství glukózy v krvi u skupiny, které se podává testovaná sloučenina.

45

Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 6, ve které je každá sloučenina podle tohoto vynálezu identifikována číslem jednoho z následujících příkladů, v nichž je ilustrována jejich příprava.

Tabulka 6

sloučenina z příkladu č.	dávka (mg/kg)	hypoglykemický efekt (%)
1	10	13,2
2	1	27,7
3	10	27,0
5	10	16,2
6	10	20,9
7	1	24,7
9	10	27,6
10	1	11,6
13	1	34,0
15	1	13,8
17	1	37,1
20	1	24,5
22	1	10,2
23	1	21,7

Jak je zřejmé z tabulky 6, sloučeniny podle tohoto vynálezu vykazují významnou aktivitu.

5

Pokus 2

Inhibice reduktázy aldózy

10

Reduktáza aldózy hovězích čoček se oddělí a částečně vyčistí způsobem podle S. Hymana a J. H. Kinoshita [J. Biol. Chem. 240, 877 (1965).] a K. Inagakiho, I. Miwa a J. Okuda [Arch. Biochem. Biophys. 316, 337 (1982).] a její aktivita se stanoví fotometricky způsobem podle Varma a spol. [Biochem. Pharmac. 25, 2505 (1976).]. Inhibice aktivitu enzymy byla pro

15

sloučeniny podle tohoto vynálezu měřena pro koncentraci 5 µg/ml. Změřené hodnoty byly použity pro výpočet hodnot IC₅₀. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 7.

Tabulka 7

sloučenina z příkladu č.	inhibice (%) při 5 µg/ml	IC ₅₀ (µg/ml)
1	54,5	–
2	58,1	3,2
3	–	3,7
4	–	2,3
6	47	–
7	–	1,0
9	53,3	–
12	–	1,7
13	–	2,6
14	53,9	–
15	–	2,4
16	59,1	3,7
17	–	1,8
18	76,3	0,88
20	61,6	1,8
22	77,2	1,8
23	94,9	1,3
25	81,6	0,89
27	91,8	0,85

5

Pokus 3

Toxicita

- 10 Toxicita sloučenin podle tohoto vynálezu byla testována na krysích samcích F344, kteří byli rozděleni do skupin po 5 zvířatech. Testovaná sloučenina byla podávána orálně každému testovanému zvířeti v dávce 50 mg/kg tělesné hmotnosti za den po dobu 2 týdnů. Jako testované sloučeniny byly použity sloučeniny z příkladů 7 a 17. Zvířata byla pozorována dva po sobě následující týdny. Během této doby nevykazovala žádné abnormality, které by mohly být
- 15 připisovány testovaným sloučeninám. Vzhledem ke značným dávkám podávaným každému zvířeti nulový index úmrtnosti znamená, že sloučeniny podle tohoto vynálezu mají velmi nízkou toxicitu.

- 20 Sloučeniny podle tohoto vynálezu tedy mají vynikající aktivity spojené s velmi nízkou toxicitou, což je dělá ideálně vhodnými sloučeninami pro terapeutické používání.

- 25 Tento vynález je dále ilustrován následujícími neomezujícími příklady. V těchto příkladech, pokud jsou v nich uváděna čísla sloučenin, tato čísla znamenají čísla uvedená v předcházejících tabulkách 1 až 5. Příprava některých výchozích materiálů používaných v těchto příkladech je ilustrována v příkladech preparací.

Příklad 1

- 30 5-[4-(Indolin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-59)

Směs 3,55 g 5-[4-(1-terc.butoxykarbonylindolin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylnmethyl-thiazolidin-2,4-dionu (připraveného jak je to popsáno v preparaci 4) a 30 ml kyseliny trifluoroctové se míchá 1 h za teploty místnosti. Potom se reakční směs vlije do vody a vodná

směs se zneutralizuje přidáním hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní oddestilováním za sníženého tlaku. Takto získaný odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (obj. díly).
 5 Získá se 0,41 g titulní sloučeniny. Tento produkt se rozpustí v ethanolu a vysráží se přidáním vody. Získá se tak prášek tající při 55,8 až 58,2 °C.

Příklad 2

10

5-[4-(1-Methylindolin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-62)

K roztoku 2,50 g 5-[4-(1-methylindolin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dionu (připraveného jak je to popsáno v preparaci 7) ve 25 ml methylenchloridu se přidá 3,1 ml
 15 kyseliny trifluoroctové. Výsledná směs se míchá 1 h za teploty místnosti. Potom se reakční směs zpracuje podle postupu popsaného v příkladu 1. Získá se 1,20 g titulní sloučeniny s t.t. 46,1 až 48,9 °C.

20 Příklad 3

5-[4-(2-(Indolin-2-yl)ethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-57)

Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 2 až na to, že se použije 470 mg
 25 5-[4-(2-(indolin-2-yl)ethoxy)benzyl]-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dionu (připraveného jak je to popsáno v preparaci 10) a 3 ml kyseliny trifluoroctové. Získá se 170 mg titulní sloučeniny s t.t. 132,8 až 135,6 °C.

30 Příklad 4

5-[4-(2-(Indol-2-yl)ethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-2)

Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 2 až na to, že se použije 1,77 g
 35 5-[4-(2-(indol-2-yl)ethoxy)benzyl]-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dionu (připraveného jak je to popsáno v preparaci 11), 53 ml methylenchloridu a 0,3 ml kyseliny trifluoroctové. Získá se 0,67 g titulní sloučeniny s t.t. 42,6 až 44,5 °C.

40 Příklad 5

5-[4-(2-(3-Trifenylnmethylindol-1-yl)ethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-3)

Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 2 až na to, že se použije 2,33 g
 45 5-[4-(2-(indol-1-yl)ethoxy)benzyl]-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dionu (připraveného jak je to popsáno v preparaci 14), 25 ml methylenchloridu a 3,1 ml kyseliny trifluoroctové. Získá se 2,20 g titulní sloučeniny s t.t. 66,6 až 70,0 °C.

50 Příklad 6

5-[4-(2-(Indol-1-yl)ethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-1)

Roztok 2,05 g 5-[4-(2-(indol-1-yl)ethoxy)benzyl]-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dionu
 55 (připraveného jak je to popsáno v preparaci 14) ve 100 ml dioxanu se míchá v atmosféře vodíku

a v přítomnosti 3,1 g 10% (hmot.) paladia na uhlí, nejdříve 30 minut za teploty místnosti, potom 2 h při 60 °C a potom 3 h při 80 °C. Na konci této doby se reakční směs zfiltruje, aby se odstranil katalyzátor a filtrát se za sníženého tlaku zahustí. Koncentrát se pak vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (obj.). Získá se tak 1,06 g
5 titulní sloučeniny s t.t. 42,3 až 44,6 °C.

Příklad 7

10 5-[4-(3-Methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-93)

Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 6 až na to, že se použije 500 mg 5-[4-(3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylnethylthiazolidin-2,4-
15 dionu (připraveného jak je to popsáno v preparaci 16), 1 g 10% (hmot.) paladia na uhlí a 100 ml methanolu. Získá se tak 77 mg titulní sloučeniny s t.t. 223 až 225 °C.

Příklad 8

20 5-[4-(2-(7-Azaindol-1-yl)ethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-72)

Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 2 až na to, že se použije 2,50 g 5-[4-(2-(7-azaindol-1-yl)ethoxy)benzyl]-3-trifenylnethylthiazolidin-2,4-dionu (připraveného
25 jak je to popsáno v preparaci 19), 50 ml methylenchloridu a 3,1 ml kyseliny trifluoroctové. Získá se tak 0,84 g titulní sloučeniny s t.t. 200,0 až 202,4 °C.

Příklad 9

30 5-[4-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-106)

Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 1 až na to, že se 3,0 g 5-[4-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methoxy)benzyl]-3-trifenylnethylthiazolidin-2,4-dionu (připrave-
35 ného jak je to popsáno v preparaci 21) nechá reagovat jednu hodinu s 30 ml kyseliny trifluoroctové. Na konci této doby se reakční směs zbaví trifluoroctové kyseliny oddestilováním za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá vodný roztok uhličitanu draselného a ethylacetát. Výsledný vysrážený nerozpustný materiál se odfiltruje, vysuší se bezvodým síranem sodným a překrystaluje se z ethanolu. Získá se tak 0,8 g titulní sloučeniny s t.t. 197 až 202 °C.

40

Příklad 10

45 5-[4-(1-Methylindol-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-6)

Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 6 až na to, že se použije 3,24 g 5-[4-(1-methylindol-1-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylnethylthiazolidin-2,4-dionu (připravené-
ho jak je to popsáno v preparaci 24), 4,86 g 10% (hmot.) paladia na uhlí a 100 ml dioxanu. Získá se tak 1,49 g titulní sloučeniny s t.t. 174,3 až 175,5 °C.

50

Příklad 11

5-[4-(2-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)ethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-107)

- 5 Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 2 až na to, že se použije 0,94 g 5-[4-(2-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)ethoxy)benzyl]-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dionu (připravený jak je to popsáno v preparaci 27), 4 ml methylenchloridu a 1 ml kyseliny trifluor-
 10 octové. Získá se tak titulní sloučenina jako surový produkt. Tento produkt se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 a potom ethylacetátu s tetrahydrofuranem v poměru 1:2. Získá se tak 287 mg titulní sloučeniny s t.t. 205,9 až 207,0 °C (za rozkladu).

Příklad 12

15

5-[4-(3-Ethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-121)

- 20 Směs vody a kyseliny octové (3:1 (obj.), 12 ml) se přidá ke 300 mg 5-[4-(3-ethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dionu (připraveného jak je to popsáno v preparaci 29). Výsledná směs se míchá 2 h při 60 °C. Na konci této doby se reakční směs zneutralizuje přidáním hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se pak vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce
 25 ethylacetátem. Získá se tak 85 mg titulní sloučeniny s t.t. 210 až 212 °C.

Příklad 13

- 30 5-[4-(1-Methylimidazo[4,5-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-122)

- Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 12 až na to, že se použije 4,1 g 5-[4-(1-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-
 35 dionu (připravený jak je to popsáno v preparaci 31) a 160 ml směsi kyseliny octové s vodou v poměru 3:1 (obj.). Získá se titulní sloučenina jako surový produkt. Tento produkt se zkrystaluje rozmícháním s ethylacetátem. Získá se tak 1,45 g titulní sloučeniny s t.t. 231 až 232 °C.

40 Příklad 14

5-[4-(3-(3-Methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-yl)propoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (slouče-
 nina č. 1-123)

- 45 Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 12 až na to, že se použije 240 mg 5-[4-(3-(3-methylimidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)propoxy)benzyl]-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dionu (připravený jak je to popsáno v preparaci 35) a 10 ml směsi kyseliny octové s vodou v poměru 3:1 (obj.). Získá se tak titulní sloučenina jako surový produkt. Tento produkt se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce gradientem směsí hexanu s ethylacetátem od 1:3 do
 50 0:1 (obj. díly). Získá se tak 93 mg titulní sloučeniny s t.t. 185 až 186 °C.

Příklad 15

5-[4-(1H-Imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-91)

5

1,13 g 4-Ethoxykarbonylmethoxy)benzylthiazolidin-2,4-dionu (připraveného jak popsáno v preparaci 39) se přidá ke 200 mg 2,3-diaminopyridinu. Výsledná směs se míchá 2 dny při 110 °C. Na konci této doby se reakční směs nechá zreagovat s 3N vodnou kyselinou chlorovodíkovou, zalkalizuje se vodným amoniakem a vodná směs se za sníženého tlaku odpaří dosucha. Odparek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu, gradientová eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru od 1:0 do 10:1 (obj.). Produkt se překrystaluje rozmícháním s ethylacetátem. Získá se tak 400 mg titulní sloučeniny s t.t. 247 až 248 °C.

10

15 Příklad 16

5-[4-(3,7-Dimethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-124)

20

Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 12 až na to, že se použije 1,07 g 5-[4-(3,7-dimethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dionu (připravený jak je to popsáno v preparaci 41) a 16 ml směsi kyseliny octové s vodou v poměru 3:1 (obj.). Získá se tak titulní sloučenina jako surový produkt. Tento produkt se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce gradientem směsí hexanu s ethylacetátem od 1:1 do 1:2 (obj. díly). Produkt se překrystaluje rozmícháním s ethylacetátem. Získá se tak 0,28 g titulní sloučeniny s t.t. 205 až 207 °C.

25

Příklad 17

30

5-[4-(5-Chlor-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-125)

35

Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 12 až na to, že se použije 1,16 g 5-[4-(5-chlor-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dionu (připravený jak je to popsáno v preparaci 45) a 16 ml směsi kyseliny octové s vodou v poměru 3:1 (obj.). Získá se tak titulní sloučenina jako surový produkt. Tento produkt se překrystaluje rozmícháním s ethylacetátem. Získá se 0,38 g titulní sloučeniny s t.t. 222 až 223 °C.

40

Příklad 18

45

5-[4-(3-Methyl-6-trifluormethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-130)

50

K roztoku 3,00 g 3-amino-2-methylamino-5-trifluormethylpyridinu ve směsi ethanolu (6 ml) a kyseliny octové (6 ml) se přidá 4,16 g 5-[4-(2-oxoethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (připraveného jak je to popsáno v preparaci 47). Výsledná směs se míchá 4 h za teploty místnosti. Na konci této doby se reakční směs zbaví rozpouštědla oddestilováním za sníženého tlaku. K odparku se přidá 50 ml 1,2-dimethoxyethanu a 5,2 g jodu. Výsledná směs se míchá jeden den při 60 °C. Na konci této doby se reakční směs vlije do vody a produkt se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se pak vyčistí chromatografií na koloně

silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem (1:1, obj. díly). Produkt se překrystaluje rozmícháním s ethylacetátem. Získá se tak 520 mg titulní sloučeniny s t.t. 212 až 214 °C.

5 Příklad 19

5-[4-(3-Methylimidazo[5,4-d]pyrimidin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-158)

- 10 Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 12 až na to, že se použije 0,24 g 5-[4-(3-methylimidazo[5,4-d]pyrimidin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dionu (připravený jak je to popsáno v preparaci 51) a 8 ml směsi kyseliny octové s vodou v poměru 3:1 (obj.). Získá se titulní sloučenina jako surový produkt. Tento surový produkt se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s ethanolem v poměru od
15 1:0 do 10:1 (obj. díly). Získá se tak 30 mg titulní sloučeniny s t.t. 244 až 246 °C.

Příklad 20

- 20 5-[4-(3-(4-Chlorbenzyl)imidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-134)

- Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 18 až na to, že se použije 1,20 g 3-amino-2-(4-chlorbenzyl)aminopyridinu (připraveného jak popsáno v preparaci 53), 1,36 g
25 5-[4-(2-oxoethoxy))benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (připravený jak je to popsáno v preparaci 47), 3 ml ethanolu, 3 ml kyseliny octové, 1,69 g jodu a 25 ml 1,2-dimethoxyethanu. Získá se tak titulní sloučenina jako surový produkt. Tento produkt se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce gradientem směsí hexanu s ethylacetátem od 1:1 do 1:2 (obj. díly). Získá se tak 0,40 g titulní sloučeniny s t.t. 211 až 213 °C.

30

Příklad 21

- 35 5-[4-(3-(4-Fenylbenzyl)imidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-135)

- Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 12 až na to, že se použije 0,9 g 5-[4-(3-(4-fenylbenzyl)imidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylylmethyl-
40 thiazolidin-2,4-dionu (připravený jak je to popsáno v preparaci 55) a 36 ml směsi kyseliny octové s vodou v poměru 3:1 (obj.). Získá se tak titulní sloučenina jako surový produkt. Tento surový produkt se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:3 (obj. díly). Získá se tak 450 mg titulní sloučeniny s t.t. 189 až 191 °C.

45 Příklad 22

5-[4-(6-Brom-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-137)

- 50 Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 12 až na to, že se použije 3,00 g 5-[4-(6-brom-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylylmethyl-
thiazolidin-2,4-dionu (připravený jak je to popsáno v preparaci 60) a 40 ml směsi kyseliny octové s vodou v poměru 3:1 (obj.). Získá se tak titulní sloučenina jako surový produkt. Tento produkt se překrystaluje rozmícháním s ethylacetátem. Získá se tak 1,75 g titulní sloučeniny s t.t.
55 204 až 205 °C.

Příklad 23

- 5 5-[4-(6-Chlor-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion
(sloučenina č. 1-140)

Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 12 až na to, že se použije 1,40 g
5-[4-(6-chlor-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylnmethyl-
10 thiazolidin-2,4-dionu (připravený jak je to popsáno v preparaci 65) a 20 ml směsi kyseliny
octové s vodou v poměru 3:1 (obj.). Získá se tak titulní sloučenina jako surový produkt. Tento
produkt se překrystaluje rozmícháním s ethylacetátem. Získá se 0,75 g titulní sloučeniny s t.t. 203
až 205 °C.

15

Příklad 24

- 5-[4-(5-Methoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion
(sloučenina č. 1-142) a jeho hydrochlorid a fumarát

20

(1) Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 12 až na to, že se použije
680 mg 5-[4-(5-methoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenyln-
methylthiazolidin-2,4-dionu (připravený jak je to popsáno v preparaci 70) a 10 ml směsi
kyseliny octové s vodou v poměru 3:1 (obj.). Získá se tak titulní sloučenina jako surový produkt.
25 Tento produkt se překrystaluje rozmícháním s ethylacetátem. Získá se tak 325 mg titulní
sloučeniny s t.t. 258 až 260 °C.

(2) 100 mg 5-[4-(5-methoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-
thiazolidin-2,4-dionu (připravený jako shora ve stupni (1)) se přidá k 6 ml 4N roztoku kyseliny
30 chlorovodíkové v ethylacetátu. Na tuto směs se nechá působit ultrazvuk 30 minut. Na konci této
doby se výsledné krystaly odfiltrují a vysuší odpařením za sníženého tlaku. Získá se tak 87 mg
hydrochloridu titulní sloučeniny s t.t. 255 až 262 °C.

(3) 100 mg 5-[4-(5-methoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-
35 thiazolidin-2,4-dionu (připravený jako shora ve stupni (1)) se rozpustí ve 30 ml methanolu.
K výslednému roztoku se přidá 29 mg kyseliny fumarové. Na tuto směs se nechá působit
ultrazvuk 30 minut. Na konci této doby se rozpouštědlo odstraní oddestilováním za sníženého
tlaku. Výsledný odparek se rozmíchá s ethanolem a krystaly se odfiltrují. Získá se tak 85 mg
fumarátu titulní sloučeniny jako hemisolvát ethanolu s t.t. 245 až 253 °C.

40

Příklad 25

- 5-[4-(1-Methylimidazo[4,5-c]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina
45 č. 1-156)

Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 12 až na to, že se použije 3,40 g
5-[4-(1-methylimidazo[4,5-c]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-
50 dionu (připraveného jak je to popsáno v preparaci 74) a 24 ml směsi (3:1, obj. díly) kyseliny
octové a vody. Získá se titulní sloučenina jako surový produkt, který se překrystaluje
rozmícháním s ethylacetátem. Získá se tak 1,01 g titulní sloučeniny s t.t. 264 až 265 °C.

Příklad 26

5-[4-(1-Methyl-7-azaindol-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-81)

5

Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 12 až na to, že se při reakci použije 270 mg 5-[4-(1-methyl-7-azaindol-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dionu (přípraveného jak je to popsáno v preparaci 82) a 3 ml směsi kyseliny octové s vodou a 1,4-dioxanem v poměru 2:1:3. Po ukončení reakce se z reakční směsi za sníženého tlaku oddestiluje rozpouštědlo. Odparek se přečistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1 (obj. díly). Získá se tak 157 mg titulní sloučeniny s t.t. 183 až 185 °C.

15 Příklad 27

5-[4-(3-Fenylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-161)

20 Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 18 až na to, že se použije 2,78 g 3-amino-2-fenylaminopyridinu (přípraveného podle preparace 84), 3,98 g 5-[4-(2-oxoethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (přípraveného jak je to popsáno v preparaci 47), 4,9 g jodu, 6 ml ethanolu, 6 ml kyseliny octové a 50 ml 1,2-dimethoxyethanu. Po zpracování produktu, jak je to popsáno v příkladu 18, se výsledný surový produkt vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (obj.). Získá se tak 400 mg titulní sloučeniny s t.t. 88 až 91 °C.

30 Příklad 28

5-[4-(3,5,7-Trimethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-yl-methoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-218) a jeho trifluoracetát

35 Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 2 až na to, že se použije 3,5 g 5-[4-(3,5,7-trimethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dionu (přípraveného jak je to popsáno v preparaci 87), 100 ml methylenchloridu a 20 ml kyseliny trifluoroctové. Po ukončení reakce se reakční směs destilací za sníženého tlaku zbaví methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové. Takto získaný surový produkt se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak 2,4 g trifluoracetátu titulní sloučeniny s t.t. 226 až 228 °C.

40

Shora připravený trifluoracetát (2,3 g) se suspenduje ve směsi ethylacetátu (50 ml) s vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Suspenze se míchá 30 minut za teploty místnosti. Na konci této doby se vysrážené krystaly odfiltrují a promyjí se vodou. Vysušením za sníženého tlaku se získá 1,47 g titulní sloučeniny, t.t. 229 až 230 °C.

45

Příklad 29

5-[4-(3-Methyl-5-fenylthioimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-177)

50

Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 12 až na to, že se nechá reagovat 1,58 g 5-[4-(3-methyl-5-fenylthioimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dionu (přípravený jak je to popsáno v preparaci 91) s 20 ml směsí kyseliny octové a vody v poměru 3:1 (obj.). Po zpracování produktu jak shora popsáno

55

v příkladu 12 se surový produkt překrystaluje rozmícháním s ethylacetátem. Získá se 1,02 g titulní sloučeniny s t.t. 166 až 168 °C (za rozkladu).

5 Příklad 30

5-[4-(5-Benzyloxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion
(sloučenina č. 1-207)

- 10 Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 12 až na to, že se nechá zreagovat 1,00 g 5-[4-(5-benzyloxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylylthiazolidin-2,4-dionu (připravený jak je to popsáno v preparaci 95) s 12 ml směsi kyseliny octové s vodou v poměru 3:1 (obj.). Po zpracování produktu jak shora popsáno v příkladu 12 se surový produkt překrystaluje rozmícháním s ethylacetátem. Získá se 0,63 g
15 titulní sloučeniny s t.t. 210 až 211 °C.

Příklad 31

- 20 5-[4-(5-Hydroxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion
(sloučenina č. 1-153)

- Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 6 až na to, že se použije 1,20 g 5-[4-(5-benzyloxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylylthiazolidin-2,4-dionu (připravený jak je to popsáno v preparaci 95), 1,80 g 10% (hmot.) paladia na uhlí a 10 ml methanolu. Produkt se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce gradientem směsi ethylacetátu s methanolem od 1:0 do 10:1 (obj.). Získá se tak 0,10 g titulní
25 sloučeniny s t.t. 240 až 242 °C.

30

Příklad 32

5-[4-(5-Ethoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion
(sloučenina č. 1-182)

35

- Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 12 až na to, že se nechá reagovat 2,75 g 5-[4-(5-ethoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylylthiazolidin-2,4-dionu (připravený jak je to popsáno v preparaci 99) s 24 ml směsi kyseliny octové s vodou v poměru 3:1 (obj.). Po zpracování produktu jak shora popsáno v příkladu 12 se surový produkt překrystaluje rozmícháním s ethylacetátem. Získá se 1,57 g titulní sloučeniny
40 s t.t. 245 až 246 °C.

Příklad 33

45

5-[4-(5-Isopropoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion
(sloučenina č. 1-183)

- Zopakuje se postup podobný postupu popsanému v příkladu 12 až na to, že se nechá zreagovat 0,78 g 5-[4-(5-isopropoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylylthiazolidin-2,4-dionu (připravený jak je to popsáno v preparaci 103) s 12 ml směsi kyseliny octové s vodou v poměru 3:1 (obj.). Po zpracování produktu jak shora popsáno v příkladu 12 se surový produkt překrystaluje rozmícháním s ethylacetátem. Získá se 0,40 g
50 titulní sloučeniny s t.t. 210 až 212 °C.

55

Příklad 34

5 5-[4-(2-(3-Methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-yl)ethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-190)

10 Zopakuje se postup podobný postupu popsánému v příkladu 18 až na to, že se použije 0,94 g 3-amino-2-methylaminopyridinu (přípraveného podle preparace 105), 2,10 g 5-[4-(3-oxo-propoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (přípravený jak je to popsáno v preparaci 107), 6 ml ethanolu, 3 ml kyseliny octové, 2,32 g jodu a 30 ml 1,2-dimethoxyethanu. Po zpracování produktu jak shora popsáno v příkladu 18 se výsledný surový produkt chromatografuje na koloně silikagelu, eluce ethylacetátem. Získá se tak 85 mg titulní sloučeniny s t.t. 96 až 100 °C.

15 Příklad 35

5-[4-(3-Methyl-5-fenylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-179)

20 Zopakuje se postup podobný postupu popsánému v příkladu 12 až na to, že se nechá zreagovat 0,9 g 5-[4-(3-methyl-5-fenylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dionu (přípraveného jak popsáno v preparaci 111) se 36 ml směsi kyseliny octové s vodou v poměru 3:1 (obj. díly). Po zpracování produktu jak shora popsáno v příkladu 12 se výsledný surový produkt překrystaluje rozmícháním s ethylacetátem. Získá se tak 420 mg
25 titulní sloučeniny s t.t. 211 až 213 °C.

Příklad 36

30 5-[4-(3-Methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyliden]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 2-100)

35 Směs 0,35 g 2-(4-formylfenoxymethyl)-3-methylimidazo[5,4-b]pyridinu (přípravený jak je to popsáno v preparaci 112), 0,31 g 2,4-thiazolidindionu, 0,26 ml piperidinu a 10 ml ethanolu se vaří 4 h pod zpětným chladičem. Na konci této doby se za sníženého tlaku oddestiluje rozpouštědlo. Odparek se překrystaluje rozmícháním s vodou. Krystaly se odfiltrují a promyjí nejdříve vodou a pak ethylacetátem. Získá se tak 0,38 g titulní sloučeniny s t.t. 279 až 281 °C.

40 Příklad 37

5-{4-[5-(3,5-Di-terc.butyl-4-hydroxyfenylthio)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylmethoxy]benzyl}thiazolidin-2,4-dion (sloučenina č. 1-181)

45 Směs 5-{4-[5-(3,5-di-terc.butyl-4-hydroxyfenylthio)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylmethoxy]benzyl}-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dionu (2,0 g), kyseliny octové (24 ml) a vody (8 ml) se míchá 3,5 g při 70 °C. Po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti se k reakční směsi přidá voda. Výsledná směs se zneutralizuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Následuje extrakce ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným
50 NaCl a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se pak odstraní destilací za sníženého tlaku. Odparek se přečistí chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1 až 1:4). Získá se tak titulní sloučenina (0,64 g). Teplota tání 217,8 až 218,0 °C.

55

Referenční příklad 1

6-(3,5-Di-terc.butyl-4-hydroxyfenylthio)-2-methylamino-3-nitropyridin

- 5 K suspenzi hydridu sodného (1,63 g, 55% (hmotn.), promytý toluenem) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (DMF, 50 ml) se za chlazení ledem přikape roztok 3,5-di-terc.butyl-4-hydroxybenzenthionu (5,36 g) v bezvodém DMF (60 ml). Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. K reakční směsi se přidá 6-chlor-2-methylamino-3-nitropyridin (2,81 g). Výsledná směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. K reakční směsi se přidá další hydrid sodný (0,33 g)
- 10 a 3,5-di-terc.butyl-4-hydroxybenzenthion (1,79 g) a směs se míchá 1,5 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se nechá stát přes noc za stejné teploty místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá voda a výsledná směs se zneutralizuje 2N HCl. Následuje extrakce ethylacetátem. Po odfiltrování nerozpustného materiálu se filtrát promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se pak odstraní destilací za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu (eluze hexanem až směsí hexanu s ethylacetátem od poměru 97:3 do 95:5). Získá se tak titulní sloučenina (2,35 g).

- 20 Chromatografie na tenké vrstvě silikagelu: hodnota $R_f = 0,32$ (rozpouštědlo: hexan s ethylacetátem v poměru 95:5).

Referenční příklad 2

- 25 5-(3,5-Di-terc.butyl-4-hydroxyfenylthio)-2-hydroxymethyl-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

- Směs 6-(3,5-di-terc.butyl-4-hydroxyfenylthio)-2-methylamino-3-nitropyridinu (2,25 g), 10% (hmotn.) paladia na uhlí (2,25 g), methanolu (50 ml) a 1,4 dioxanu (30 ml) se míchá 2 h za teploty místnosti v atmosféře vodíku. V míchání se pokračuje dalších 3,5 hodiny při 50 °C.
- 30 Katalyzátor se z reakční směsi odfiltruje a filtrát se zahustí. Ke zbytku se přidá kyselina glykolová (1,32 g) a směs se míchá 2 hodiny při 140 °C. K reakční směsi se přidá 2N HCl (20 ml) a výsledná směs se míchá 2 hodiny při 140 °C. Po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti se přidá voda. Výsledná směs se zneutralizuje nasyceným hydrogenuhličitanem
- 35 sodným. Po extrakci směsi ethylacetátem se extrakt vysuší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu (eluze ethylacetátem až směsí ethylacetátu s ethanolem v poměru 9:1). Získá se tak titulní sloučenina (1,47 g). Teplota tání 134 až 150 °C.

40

Referenční příklad 3

- 5-{4-[5-(3,5-Di-terc.butyl-4-hydroxyfenylthio)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-methoxy]benzyl}-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dion

45

- Ke směsi 5-(3,5-di-terc.butyl-4-hydroxyfenylthio)-2-hydroxymethyl-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (1,32 g), 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,6-dionu (1,54 g) a azodikarbonyldipiperidinu (1,67 g) v toluenu (30 ml) se přikape trifenylnfosfin (1,65 g) za teploty místnosti. Na směs se 1 hodinu působí ultrazvukem a pak se 5 hodin míchá za teploty místnosti. Reakční směs se nechá stát přes noc za teploty místnosti. Rozpouštědlo se ze směsi odstraní destilací za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu (eluze směsí hexanu s ethylacetátem v poměru od 7:3 do 1:1). Získá se tak titulní sloučenina (2,13 g).

50

- 55 Chromatografie na tenké vrstvě silikagelu: hodnota $R_f = 0,48$ (rozpouštědlo: směs hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1).

Preparace 1

5 Ethylester indolin-2-karboxylové kyseliny

Směs 25,2 g indolin-2-karboxylové kyseliny, 50 ml ethanolu a 200 ml 4N roztoku kyseliny chlorovodíkové v dioxanu se míchá 3 dny za teploty místnosti. Potom se reakční směs vlije do vodného roztoku uhličitanu draselného a produkt se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní oddestilováním za sníženého tlaku. Takto získaný odparek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (obj. díly). Získá se tak 28,1 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,81$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (obj. díly)).

15

Preparace 2

Indolin-2-ylmethanol

20

Roztok 5,12 g ethylesteru indolin-2-karboxylové kyseliny (přípraveného podle preparace 1) ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přikape za chlazení ledem ke směsi 1,20 g hydridohlinitanu lithného a 80 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Výsledná směs se míchá za teploty místnosti 2 h. Potom se ke směsi přidá nadbytek dekahydrátu síranu sodného a směs se míchá 20 minut. Po této době se nerozpustný materiál odfiltruje a filtrát se zahustí odpařením za sníženého tlaku. Koncentrát se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 3:1 (obj. díly). Získá se 3,81 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,16$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (obj. díly)).

30

Preparace 3

1-terc.Butoxykarbonyl-2-hydroxymethylindolin

6,2 ml Di-terc.butyldikarbonátu se přikape k roztoku 4,0 g indolin-2-ylmethanolu (přípraveného podle preparace 2) a 3,8 ml triethylaminu ve 40 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Výsledná směs se míchá 10 h za teploty místnosti. Potom se reakční směs vlije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se pak za sníženého tlaku oddestiluje. Výsledný odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 5:1 (obj. díly). Získá se tak 5,57 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,46$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (obj. díly)).

45

Preparace 4

5-[4-(1-terc.Butoxykarbonylindolin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dion

Roztok 6,6 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu a 20 ml bezvodého dimethylformamidu se přikape ke směsi 6,5 g 1-terc.butoxykarbonyl-2-hydroxymethylindolinu (přípraveného podle preparace 3), 6,5 ml tributylfosfinu, 12,2 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dionu [přípraveného podle evropského patentového spisu číslo 549 365A1] a 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Výsledná směs se míchá za teploty místnosti asi 20 hodin. Po této době se nerozpustný materiál odfiltruje a filtrát se zahustí

55

odpařením za sníženého tlaku. Koncentrát se vyčistí chromatografií na kolně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 10:1 (obj. díly). Získá se 3,70 g titulní sloučeniny s t.t. 85,4 až 87,2 °C.

5

Preparace 5

Methylester 1-methylindolin-2-karboxylové kyseliny

- 10 11,7 ml Methyljodidu se přikape ke směsi 10,3 g ($\pm$)-indolin-2-karboxylové kyseliny, 200 ml dimethylformamidu a 25,4 g bezvodého uhličitanu draselného. Výsledná směs se míchá 3 h za teploty místnosti. Po této době se reakční směs vlije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na kolně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 7:1 (obj. díly). Získá se 9,12 g
- 15 titulní sloučeniny s $R_f = 0,77$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (obj. díly)).

20

Preparace 6

1-Methylindolin-2-ylmethanol

- 25 Zopakuje se postup podobný preparaci 2 až na to, že se použije 8,0 g methylesteru 1-methylindolin-2-karboxylové kyseliny (připravené podle preparace 5), 1,91 g hydridohlinitanu lithného a 250 ml tetrahydrofuranu. Získá se tak 6,85 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,35$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (obj. díly)).

30

Preparace 7

5-[4-(1-Methylindolin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dion

- 35 Zopakuje se podobný postup jako v preparaci 4 až na to, že se použije 2,0 g 1-methylindolin-2-ylmethanolu (připraveného podle preparace 6), 4,73 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dionu, 2,53 ml tributylfosfinu, 2,57 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 55 ml benzenu. Získá se tak 4,39 g titulní sloučeniny s t.t. 62,5 až 65,5 °C.

40

Preparace 8

Methylester indolin-1-yloctové kyseliny

- 45 0,40 ml methylesteru kyseliny bromoctové se přikape ke směsi 0,25 ml indolinu, 2 ml dimethylformamidu a 0,87 g bezvodého uhličitanu draselného. Výsledná směs se míchá za teploty místnosti 1 h. Po této době se reakční směs vlije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na kolně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 5:1 (obj. díly). Získá se 0,30 g titulní
- 50 sloučeniny s $R_f = 0,63$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (obj. díly)).

Preparace 9

2-(Indolin-1-yl)ethanol

- 5 Podobným postupem jako v preparaci 2 až na to, že se použije 780 mg methylesteru indolin-1-yloctové kyseliny (přípraveného podle preparace 8), 200 mg hydridohlinitanu lithného a 12 ml bezvodého tetrahydrofuranu, se získá 580 mg titulní sloučeniny s $R_f = 0,31$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (obj. díly)).

10

Preparace 10

5-[4-(2-(Indolin-1-yl)ethoxy)benzyl]-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dion

- 15 Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 240 mg 2-(indolin-1-yl)ethanolu (přípravený podle preparace 9), 690 mg 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dionu, 0,37 ml tributylfosfinu, 370 mg 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu, se získá 530 mg titulní sloučeniny s $R_f = 0,88$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (obj. díly)).

20

Preparace 11

5-[4-(2-(Indol-3-yl)ethoxy)benzyl]-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dion

25

Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 5,0 g 2-(indol-3-yl)ethanolu, 14,4 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dionu, 7,73 ml tributylfosfinu, 7,83 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 150 ml bezvodého benzenu, se získá 3,03 g titulní sloučeniny s t.t. 81,0 až 82,5 °C.

30

Preparace 12

Methylester indol-1-yloctové kyseliny

35

- Roztok 5,0 g indolu ve 20 ml dimethylformamidu se přikape za chlazení ledem ke směsi 2,0 g hydridu sodného (jako 55% hmot. %) disperze v minerálním oleji, která se předem promyje hexanem) a 80 ml dimethylformamidu. Výsledná směs se míchá 1 h za teploty místnosti. Potom se k této směsi za chlazení ledem přikape 4,5 ml methylesteru kyseliny bromoctové a směs se míchá 2 h za teploty místnosti. Po této době se reakční směs vlije do vody s ledem a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografii na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 10:1 (obj. díly). Získá se 6,52 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,66$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (obj. díly)).

45

Preparace 13

50

2-(Indol-1-yl)ethanol

- Zopakuje se postup podobný preparaci 2, až na to, že se použije 6,20 mg methylesteru indol-1-yloctové kyseliny (přípraveného podle preparace 12), 1,50 g hydridohlinitanu lithného a 220 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Získá se tak 5,25 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,33$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (obj. díly)).

55

Preparace 14

5-[4-(2-(Indol-1-yl)ethoxy)benzyl]-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dion

Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 2,0 g 2-(indol-1-yl)ethanolu (připraveného podle preparace 13), 4,81 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dionu, 3,1 ml tributylfosfinu, 3,20 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 60 ml bezvodého benzenu, se získá 5,69 g titulní sloučeniny s t.t. 63,5 až 65,9 °C.

Preparace 15

3-Methylimidazol[5,4-b]pyridin-2-ylmethanol

3,35 g imidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethanolu se přidá ke směsi 0,98 g hydridu sodného (jako 55% (hmot. %) disperze v minerálním oleji, která se předem promyje hexanem) a 100 ml dimethylformamidu. Výsledná směs se míchá 6 h za teploty místnosti. Potom se ke směsi za chlazení ledem přidá 3,51 g methyljodidu. Tato směs se pak míchá za teploty místnosti 15 h. Po této době se dimethylformamid oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce gradientem směsí ethylacetátu s ethanolem v poměru od 1:0 do 10:1 (obj. díly). Získá se 1,7 g titulní sloučeniny s t.t. 229 až 231 °C.

Preparace 16

5-[4-(3-Methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dion

Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 0,5 g 3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethanolu (připraveného podle preparace 15), 1,43 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dionu, 0,83 ml tributylfosfinu, 0,773 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 80 ml benzenu, se získá 0,3 g titulní sloučeniny s t.t. 97 až 102 °C.

Preparace 17

Methylester 7-azaindol-1-octové kyseliny

Podobným postupem jako v preparaci 12, až na to, že se použije 1,90 g hydridu sodného (jako 55% (hmot. %) disperze v minerálním oleji, 4,95 g 7-azaindolu, 100 ml dimethylformamidu a 4,2 ml methylesteru kyseliny bromoctové, se získá 7,70 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,33$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (obj. díly)).

Preparace 18

2-(7-Azaindol-1-yl)ethanol

Podobným postupem jako v preparaci 2, až na to, že se použije 7,50 g methylesteru 7-azaindol-1-octové kyseliny (připraveného podle preparace 17), 1,80 g hydridohlinitanu lithného a 260 ml bezvodého tetrahydrofuranu, se získá 5,57 g titulní sloučeniny s t.t. 52,7 °C až 53,3 °C.

Preparace 19

5-[4-(2-(7-Azaindol-1-yl)ethoxy)benzyl]-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dion

5

Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 1,77 g 2-(7-azaindol-1-yl)-ethanolu (přípraveného podle preparace 18), 4,40 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dionu, 2,35 ml tributylfosfinu, 2,39 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 45 ml bezvodého benzenu, se získá 4,58 g titulní sloučeniny s t.t. 167,5 až 168,9 °C.

10

Preparace 20

Imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethanol

15

3,68 g hydridoboritanu lithného se za teploty místnosti přidá k roztoku 9,17 g ethylesteru imidazo[1,2-a]pyridin-2-karboxylové kyseliny [popsaného v J. Org. Chem. 30, 2403 (1965).] ve 200 ml tetrahydrofuranu. Potom se ke směsi po kapkách přidá ke směsi 20 ml methanolu a směs se nechá stát přes noc za teploty místnosti. Po této době se reakční směs zředí 10 ml vody a zahustí se odpařením za sníženého tlaku. Koncentrát se promyje vodným roztokem chloridu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se vysuší bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 5:1 (obj. díly). Produkt se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se 0,56 g titulní sloučeniny s t.t. 126 až 128 °C.

20

25

Preparace 21

5-[4-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dion

30

Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 920 mg imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethanolu (přípraveného podle preparace 20), 2,9 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dionu, 1,4 ml tributylfosfinu, 1,65 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 60 ml bezvodého benzenu, se získá 3,1 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,71$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s ethanolem v poměru 10:1 (obj. díly)).

35

Preparace 22

Methylester 1-methylindol-2-karboxylové kyseliny

40

6,0 ml methyljodidu se přikape ke směsi 5,00 g indol-2-karboxylové kyseliny, 100 ml dimethylformamidu a 13,0 g bezvodého uhličitánu draselného. Tato směs se míchá 6 h při 100 °C. Potom se reakční směs zpracuje podle postupu popsáného v preparaci 5. Získá se tak 5,12 g titulní sloučeniny s t.t. 91,3 až 92,8 °C.

45

Preparace 23

1-Methylindol-2-ylmethanol

50

Roztok 5,05 g methylesteru 1-methylindol-2-karboxylové kyseliny (přípraveného podle preparace 22) ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přikape ke směsi 1,85 g hydridoboritanu lithného a 80 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Výsledná směs se zahřívá 4 h pod zpětným

55

chladičem. Po této době se reakční směs vlije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se 4,30 g titulní sloučeniny s t.t. 92,8 až 95,2 °C.

5

Preparace 24

5-[4-(1-Methylindol-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dion

10

Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 4,30 g 1-methylindol-2-ylmethanolu (připravený podle preparace 23), 10,3 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dionu, 6,65 ml tributylfosfinu, 6,73 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 120 ml benzenu, se získá 6,28 g titulní sloučeniny s t.t. 134,3 až 136,0 °C.

15

Preparace 25

Ethylester imidazo[1,2-a]pyridin-2-yloctové kyseliny

20

Roztok 14,6 g 2-aminopyridinu a 25,5 g ethylesteru 4-chloracetoctové kyseliny ve 200 ml acetonitrilu se zahřívá 14,5 h pod zpětným chladičem. Potom se za sníženého tlaku oddestiluje rozpouštědlo. Odparek se smíchá s vodným roztokem uhličitanu draselného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce ethylacetátem. Získá se 2,65 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,33$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce ethylacetátem).

25

30 Preparace 26

2-(2-Hydroxyethyl)imidazo[1,2-a]pyridin

Podobným postupem jako v preparaci 2, až na to, že se použije 2,65 g ethylesteru imidazo[1,2-a]pyridin-2-yloctové kyseliny (připraveného podle preparace 25), 0,5 g hydridohlinitanu lithného a 100 ml tetrahydrofuranu, se získá titulní sloučenina jako surový produkt, který se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce gradientem směsí ethylacetátu s ethanolem v poměru od 20:1 do 4:1 (obj. díly). Získá se 1,32 g titulní sloučeniny s t.t. 120,3 až 126,9 °C.

35

40

Preparace 27

5-[4-(2-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)ethoxy)benzyl]-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dion

Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 0,86 g 2-(2-hydroxyethyl)imidazo[1,2-a]pyridinu (připravený podle preparace 26), 2,79 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dionu, 1,7 ml tributylfosfinu, 1,51 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 30 ml benzenu, se získá titulní sloučenina jako surový produkt, který se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce gradientem směsí hexanu s ethylacetátem v poměru od 1:4 do 0:1 (obj. díly). Získá se 0,97 g titulní sloučeniny s t.t. 135,5 až 142,4 °C (rozkl.).

50

Preparace 28

3-Ethyl-2-hydroxymethylimidazo[5,4-b]pyridin

- 5 3 g 2-hydroxymethyl-3H-imidazo[5,4-b]pyridinu se přidají k suspenzi 0,87 g hydridu sodného (jako 55% (hmot. %) disperze v minerálním oleji, která se předem promyje hexanem) v 80 ml dimethylformamidu. Výsledná směs se míchá 2 h za teploty místnosti. Potom se ke směsi za chlazení ledem přikape 1,78 ml methyljodidu. Tato směs se pak míchá za teploty místnosti 2 h a nechá stát přes noc. Po této době se dimethylformamid oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek
10 se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce gradientem směsí ethylacetátu s ethanolem v poměru od 1:0 do 5:1 (obj. díly). Získá se 570 mg titulní sloučeniny s t.t. 117 až 121 °C.

Preparace 29

- 15 5-[4-(3-Ethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dion

- 20 Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 0,5 g 3-ethyl-2-hydroxymethyl-imidazo[5,4-b]pyridinu (připravený podle preparace 28), 1,313 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dionu, 0,77 ml tributylfosfinu, 0,712 g 1,1'-(azodikarbonyl)-dipiperidinu a 80 ml benzenu, se získá titulní sloučenina jako surový produkt, který se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:3 (obj. díly). Získá se 300 mg titulní sloučeniny s $R_f = 0,55$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu,
25 eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:3 (obj. díly)).

Preparace 30

- 30 2-Hydroxymethyl-1-methylimidazo[4,5-b]pyridin

- 35 Podobným postupem jako v preparaci 15, až na to, že se použije 45 g 2-hydroxymethyl-3H-imidazo[5,4-b]pyridinu, 13,17 g hydridu sodného (jako 55% (hmot.) disperze v minerálním oleji), 20,7 ml methyljodidu a 1,43 l dimethylformamidu, se získá titulní sloučenina jako surový produkt, který se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, gradientová eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 1:0 až 1:1 (obj. díly). Získá se 3,24 g titulní sloučeniny s t.t. 130 až 132 °C.

- 40 Preparace 31

5-[4-(1-Methylimidazo[4,5-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dion

- 45 Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 2,5 g 2-hydroxymethyl-1-methylimidazo[4,5-b]pyridinu (připravený podle preparace 30), 6,5 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dionu, 3,47 ml tributylfosfinu, 3,52 g 1,1'-(azodikarbonyl)-dipiperidinu a 250 ml 1,4-dioxanu, se získá titulní sloučenina jako surový produkt, který se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, gradientová eluce směsí hexanu s ethylacetátem
50 v poměru 1:1 až 0:1 (obj. díly) a následně směsí ethylacetátu s methanolem v poměru od 20:1 do 10:1 (obj. díly). Získá se 4,1 g titulní sloučeniny.

Preparace 32

4-Hydroxymáselná kyselina

- 5 Vodný roztok 2N hydroxidu sodného se přidá k roztoku 10,0 g γ -butyrolaktonu ve 100 ml methanolu. Výsledná směs se nechá stát přes noc. Potom se reakční směs zneutralizuje přidáním 2N vodné kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad síranem sodným. Rozpouštědlo se pak odstraní oddestilováním za sníženého tlaku. Získá se 3,70 g titulní sloučeniny jako olej.

10

Preparace 33

2-(3-Hydroxypropyl)-3H-imidazo[5,4-b]pyridin

15

- K roztoku 0,77 g 2,3-diaminopyridinu se přidá 0,83 g 4-hydroxymáselné kyseliny (připravené jak popsáno v preparaci 32). Výsledná směs se míchá 4 h při 150 °C. Po této době se reakční směs zpracuje s 3N vodnou kyselinou chlorovodíkovou, načež se přidáním amoniaku zalkalizuje. Vodná směs se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 5:1 (obj. díly). Produkt se překrystaluje rozetřením s ethylacetátem. Získá se 0,83 g titulní sloučeniny s t.t. 151 až 153 °C.

20

Preparace 34

25

2-(3-Hydroxypropyl)-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin

30

Podobným postupem jako v preparaci 15, až na to, že se použije 3,40 g 2-(3-hydroxypropyl)-3H-imidazo[5,4-b]pyridinu (připravený jako v preparaci 33), 0,81 g hydridu sodného (jako 55% (hmot.) disperze v minerálním oleji), 1,2 ml methyljodidu a 100 ml dimethylformamidu, se získá titulní sloučenina jako surový produkt, který se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 10:1 (obj. díly). Produkt se překrystaluje rozmícháním s ethylacetátem. Získá se tak 3,10 g titulní sloučeniny s t.t. vyšší než 300 °C.

35

Preparace 35

5-[4-(3-(3-Methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-yl)propoxy)benzyl]-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dion

40

- Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 750 mg 2-(3-hydroxypropyl)-3-methylimidazo[5,4-b]pyridinu (připravený podle preparace 34), 1,83 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dionu, 0,98 ml tributylfosfinu, 990 mg 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 20 ml toluenu, se získá titulní sloučenina jako surový produkt, který se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, gradientová eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1 až 0:1 (obj. díly). Získá se 550 mg titulní sloučeniny s t.t. 76 až 81 °C.

45

Preparace 36

50

Methylester 4-nitrofenoxyoctové kyseliny

55

Roztok 56 g 4-nitrofenolu, 90 g methylesteru kyseliny bromoctové a 100 g uhličitanu draselného v 500 ml dimethylformamidu se míchá 2 dny za teploty místnosti. Potom se reakční směs zbaví dimethylformamidu oddestilováním za sníženého tlaku. Odparek se zředí vodou a extrahuje se

ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou a vysuší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Výsledný zbytek se překrystaluje rozmícháním s hexanem. Získá se tak 63,3 g titulní sloučeniny s t.t. 98 až 99 °C.

5

Preparace 37

Methylester 4-aminofenoxyoctové kyseliny

- 10 Zopakuje se postup jako v příkladu 6 až na to, že se použije 30,8 g methylesteru 4-nitrofenoxyoctové kyseliny (přípravené jak popsáno v preparaci 36), 5,0 g 10% (hmot.) paladia na uhlí a 500 ml methanolu. Získá se tak 25,8 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,79$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce ethylacetátem).

15

Preparace 38

Methylester 4-(2-brom-2-butoxykarbonylethyl)fenoxyoctové kyseliny

- 20 98 g 47% (hmot. k obj. dílům) vodné kyseliny bromovodíkové a potom 33 ml vodného roztoku obsahujícího 12,8 g dusitanu sodného se přikape k roztoku 25,8 g methylesteru 4-aminofenoxyoctové kyseliny (přípraveného jak popsáno v preparaci 37) ve 263 ml směsi methanolu s acetonem v poměru 2:5 (obj.) za chlazení ledem. Výsledná směs se míchá 30 minut za chlazení ledem. Potom se přidá 18,2 g butylesteru kyseliny akrylové. Směs se míchá 30 minut za chlazení ledem, přidá se 3,2 g bromidu měďného a výsledná směs se míchá přes noc za teploty místnosti. Na konci této doby se od reakční směsi za sníženého tlaku oddestiluje rozpouštědlo. Odparek se zředí vodným roztokem chloridu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se tak 51,7 g surového produktu, který obsahuje titulní sloučeninu s $R_f = 0,46$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 5:1).
- 25
- 30

Preparace 39

35

5-[4-(Ethoxykarbonylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion

- Roztok 100 g methylesteru 4-(2-brom-2-butoxykarbonylethyl)fenoxyoctové kyseliny (přípraveného podobně jako v preparaci 38) a 22 g thiomčoviny ve 200 ml ethanolu se zahřívá pod zpětným chladičem 2,5 hodiny. Ke směsi se přidá 2N vodná kyselina chlorovodíková a výsledná směs se zahřívá pod zpětným chladičem 5 hodin. Potom se z reakční směsi oddestiluje za sníženého tlaku rozpouštědlo. Výsledný zbytek se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 5:2 (obj. díly). Získá se 19,4 g titulní sloučeniny s t.t. 105 až 106 °C.
- 40
- 45

Preparace 40

- 50 3,7-Dimethyl-2-hydroxymethylimidazo[5,4-b]pyridin

- Podobným postupem jako v preparaci 15, až na to, že se použije 5,00 g 2-hydroxymethyl-7-methyl-3H-imidazo[5,4-b]pyridinu, 1,34 g hydridu sodného (jako 55% (hmot.) disperze v minerálním oleji), 2,0 ml methyljodidu a 120 ml dimethylformamidu, se získá titulní sloučenina jako surový produkt, který se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, gradientová eluce
- 55

směsí ethylacetátu s methanolem v poměru od 1:0 do 10:1 (obj. díly). Získá se tak 4,4 g titulní sloučeniny s t.t. vyšší než 300 °C.

5 Preparace 41

5-[4-(3,7-Dimethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dion

- 10 Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 1,50 g 3,7-dimethyl-2-hydroxy-methylimidazo[5,4-b]pyridinu (připravený podle preparace 40), 3,94 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dionu, 2,11 ml tributylfosfinu, 2,14 g 1,1'-(azodikarbonyl)di-piperidinu a 30 ml toluenu, se získá titulní sloučenina jako surový produkt, který se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, gradientová eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru
15 1:1 až 1:2 (obj. díly). Získá se 1,11 g titulní sloučeniny s t.t. 92 až 105 °C (měknutí).

Preparace 42

20 3-Chlor-2,3-diaminopyridin

- Směs 12,0 g 2-amino-6-chlor-3-nitropyridinu, 78,0 g dihydrátu chloridu cínatého a 360 ml směsí ethylacetátu s 2-methyl-2-propanolem v poměru 9:1 (obj.) se míchá 1 h při 60 °C. Potom se přidá 1,32 g hydridoboritanu sodného při 60 °C a směs se míchá 3 hodiny za stejné teploty.
25 Potom se reakční směs zbaví rozpouštědla oddestilováním za sníženého tlaku. Odparek se zředí vodou, zneutralizuje se přidáním vodného roztoku uhličitanu draselného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se překrystaluje rozmícháním se směsí ethylacetátu s hexanem. Získá se tak 6,50 g titulní sloučeniny s t.t. 120 až
30 122 °C.

Preparace 43

35 5-Chlor-2-hydroxymethyl-3H-imidazo[5,4-b]pyridin

- 6,60 g kyseliny glykolové se přidá k 5,00 g 6-chlor-2,3-diaminopyridinu (připraveného jak popsáno v preparaci 42). Výsledná směs se míchá 4 h při 150 °C. Na konci této doby se reakční směs nechá zreagovat s 3N vodnou kyselinou chlorovodíkovou, načež se zalkalizuje přidáním
40 vodného amoniaku. Potom se reakční směs odpaří dosucha. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu gradientovou elucí směsí ethylacetátu s methanolem v poměru od 1:0 do 10:1 (obj. díly). Produkt se překrystaluje rozmícháním s ethylacetátem. Získá se 5,33 g titulní sloučeniny s t.t. 224 až 226 °C.

45

Preparace 44

5-Chlor-2-hydroxymethyl-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin

- 50 Podobným postupem jako v preparaci 15, až na to, že se použije 3,00 g 5-chlor-2-hydroxy-methyl-3H-imidazo[5,4-b]pyridinu (připraveného jak popsáno v preparaci 43), 0,71 g hydridu sodného (jako 55% (hmot.) disperze v minerálním oleji), 1,1 ml methyljodidu a 70 ml dimethyl-formamidu, se získá titulní sloučenina jako surový produkt, který se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, gradientová eluce směsí ethylacetátu s ethanolem v poměru od 1:0 do 10:1
55 (obj. díly). Získá se tak 1,60 g titulní sloučeniny s t.t. 204 až 210 °C.

Preparace 45

- 5 5-[4-(5-Chlor-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dion

Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 1,20 g 5-chlor-2-hydroxymethyl-3-methylimidazo[5,4-b]pyridinu (připravený podle preparace 44), 2,83 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dionu, 1,51 ml tributylfosfinu, 1,53 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 25 ml toluenu, se získá titulní sloučenina jako surový produkt, který se vyčistí chromatografií na silikagelu, gradientová eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru od 2:1 do 1:1 (obj.). Získá se tak 1,29 g titulní sloučeniny s teplotou tání 97 až 99 °C (měknutí).

15

Preparace 46

5-[4-(2,2-Diethoxyethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion

- 20 530 mg 5-(4-hydroxybenzyl)thiazolidin-2,4-dionu se přidá k suspenzi 260 mg hydridu sodného (jako 55% (hmot.) disperze v minerálním oleji, která se předem promyje toluenem) v 5 ml dimethylformamidu za chlazení ledem. Výsledná směs se míchá 30 minut za teploty místnosti. Na konci této doby se ke směsi přidá 0,73 ml diethylacetátu bromacetaldehydu za chlazení ledem. Výsledná směs se míchá 3 h při 50 °C. Z reakční směsi se za sníženého tlaku oddestiluje dimethylformamid. Výsledný zbytek se zředí vodou. Přidáním 1N vodné kyseliny chlorovodíkové se pH vodné směsi upraví na hodnotu 2 až 3, načež se tato směs extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1. Získá se tak 600 mg titulní sloučeniny s $R_f = 0,46$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1).

35

Preparace 47

5-[4-(2-Oxoethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion

- 40 20 ml 6N vodné kyseliny chlorovodíkové se přidá k roztoku 10,07 g 5-[4-(2,2-diethoxyethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (připraveného podle preparace 46) v 80 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se nechá stát přes noc za teploty místnosti. Po této době se z reakční směsi oddestiluje za sníženého tlaku rozpouštědlo. Odparek se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se vysuší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:3 (obj. díly). Získá se 5,92 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,37$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:2 (obj. díly)).

Preparace 48

50

2-Hydroxymethyl-3H-imidazo[5,4-d]pyrimidin

- 55 Ke 2,27 g 4,5-diaminopyrimidinu se přidá 8,58 g ethylesteru kyseliny glykolové. Výsledná směs se míchá 2 hodiny při 140 °C. Po této době se z reakční směsi oddestiluje za sníženého tlaku ethylester kyseliny glykolové. Odparek se odbarví aktivním uhlím a překrystaluje se rozmíchá-

ním s ethanolem. Získá se tak 1,81 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,27$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 10:1 (obj. díly)).

5 Preparace 49

2-terc. Butyldimethylsilyloxymethyl-3H-imidazo[5,4-b]pyrimidin

Směs 1,81 g 2-hydroxymethyl-3H-imidazo[5,4-b]pyrimidinu (přípraveného podle preparace 48), 2,71 g terc. butyldimethylsilylchloridu, 2,45 g imidazolu a 100 ml dimethylformamidu se míchá 1 h za teploty místnosti. Po této době se z reakční směsi oddestiluje za sníženého tlaku dimethylformamid. Odparek se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce ethylacetátem. Získá se 1,89 g titulní sloučeniny s t.t. 104 až 107 °C.

Preparace 50

2-Hydroxymethyl-3-methylimidazo[5,4-d]pyrimidin

Podobným postupem jako v preparaci 15, až na to, že se použije 1,89 g 2-terc. butyldimethylsilyloxymethyl-3H-imidazo[5,4-d]pyrimidinu (přípraveného podle preparace 49), 0,37 g hydridu sodného (jako 55% (hmot.) disperze v minerálním oleji), 490 µl methyljodidu a 30 ml dimethylformamidu, se z reakční směsi za sníženého tlaku oddestiluje dimethylformamid. Zbytek se nechá zreagovat s 3N vodnou kyselinou chlorovodíkovou, zalkalizuje se přidáním vodného amoniaku a tento vodný roztok se odpaří dosucha. Výsledný zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s ethanolem v poměru 6:1 (obj. díly). Získá se 0,37 g titulní sloučeniny s t.t. 122 až 125 °C.

Preparace 51

5-[4-(3-Methylimidazo[5,4-d]pyrimidin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dion

Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 0,37 g 2-hydroxymethyl-3-methylimidazo[5,4-d]pyrimidinu (přípraveného podle preparace 50), 2,51 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dionu, 1,34 ml tributylfosfinu, 1,36 g 1,1'-(azodikarbo-nyl)dipiperidinu a 50 ml bezvodého benzenu, se získá titulní sloučenina jako surový produkt. Tento surový produkt se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu, gradientová eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (obj. díly), potom od 1:1 do 1:2 a nakonec směsí ethylacetátu s ethanolem v poměru 6:1 (obj. díly). Žádané frakce se spojí a zahustí se odpařením za sníženého tlaku. Koncentrát se pak dále vyčistí preparativní vysokorychlostní kapalinovou chromatografií na převrácených fázích na nosiči YMC-Pack ODS-A (produkt YMC Inc.), eluce směsí acetonitrilu s vodou, kyselinou octovou a triethylaminem v poměru 100:100:1:1 (obj. díly). Získá se tak 0,24 g titulní sloučeniny s t.t. 55 až 65 °C (měknutí).

50 Preparace 52

2-(4-Chlorbenzyl)amino-3-nitropyridin

Směs 10,3 g 2-hydroxy-3-nitropyridinu a 25,5 ml thionylchloridu se zahřívá 2,5 h pod zpětným chladičem. Potom se ke směsi rychle přidá 1,1 ml dimethylformamidu a vše se zahřívá 2,5 h pod

zpětným chladičem. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje, ke zbytku se přidá 80 ml toluenu a 19,1 g uhlíčitanu sodného a k výsledné směsi se pak přikape roztok 12,3 ml 4-chlorbenzylaminu ve 20 ml toluenu. Výsledná směs se míchá 4 h při 85 °C. Po této době se nerozpustný materiál odstraní z reakční směsi odfiltrováním, filtrát se promyje vodou a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Výsledný odparek se překrystaluje rozmícháním s 2-propanolem. Získá se tak 12,0 g titulní sloučeniny s t.t. 95 až 96 °C.

10 Preparace 53

3-Amino-2-(4-Chlorbenzyl)aminopyridin

15 Zopakuje se podobný postup jako v preparaci 42 s tím, že se použije 5,00 g 2-(4-chlorbenzyl)-amino-3-nitropyridinu (připravený podle preparace 52), 21,4 g dihydrátu chloridu cínatého, 0,36 g hydridoboritanu sodného a 150 ml směsi ethylacetátu s 2-methyl-2-propanolem v poměru 9:1 (obj. díly). Získá se titulní sloučenina jako surový produkt. Tento surový produkt se překrystaluje rozmícháním se směsí ethylacetátu s hexanem. Získá se tak 3,55 g titulní sloučeniny s t.t. 123 až 125 °C.

20

Preparace 54

2-Hydroxymethyl-3-(4-fenylbenzyl)imidazo[5,4-b]pyridin

25

3,74 g 2-Hydroxymethyl-3H-imidazo[5,4-b]pyridinu se přidá k suspenzi 1,1 g hydridu sodného (jako 55% (hmot. %) disperze v minerálním oleji, která se předem promyje hexanem) ve 100 ml dimethylformamidu. Výsledná směs se míchá 2 h za teploty místnosti. Potom se ke směsi přikape roztok 5,07 g 4-(chlormethyl)bifenyly ve 20 ml dimethylformamidu za chlazení ledem. Výsledná směs se míchá 2 h za teploty místnosti. Nechá se stát přes noc a pak se z reakční směsi za sníženého tlaku oddestiluje dimethylformamid. Výsledný odparek se přečistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:3 (obj. díly). Získá se tak 0,8 g titulní sloučeniny s t.t. 163 až 165 °C.

30

35

Preparace 55

5-[4-(3-(4-Fenylbenzyl)imidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dion

40

Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 0,5 g 2-hydroxymethyl-3-(4-fenylbenzyl)imidazo[5,4-b]pyridinu (připraveného podle preparace 54), 0,738 g 5-(4-hydrox-benzyl)-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dionu, 0,43 ml tributylfosfinu, 0,4 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 20 ml benzenu, se získá titulní sloučenina jako surový produkt. Tento surový produkt se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, gradientová eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru od 1:2 do 1:3 (obj. díly). Získá se 0,95 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,44$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:3 (obj. díly)).

45

50

Preparace 56

2-Amino-5-brom-3-nitropyridin

- 5 Ke 25,0 g 2-amino-5-brompyridinu se přidá 100 ml koncentrované kyseliny sírové. Ke směsi se během 1 h při teplotě 50 až 60 °C přikape 8,9 ml koncentrované kyseliny dusičné. Směs se míchá 30 minut při 60 °C. Potom se reakční směs vlije do vody a zneutralizuje se vodným roztokem hydroxidu sodného. Krystaly se vysrážejí, odfiltrují a promyjí se ethanolem. Získá se 19,1 g

10

Preparace 57

5-Brom-2,3-diaminopyridin

15

- Podobným postupem jako v preparaci 42, až na to, že se použije 12,0 g 2-amino-5-brom-3-nitropyridinu (přípraveného podle preparace 56), 62,1 g dihydrátu chloridu cínatého, 1,04 g hydridoboritanu sodného a 300 ml směsi ethylacetátu s 2-methyl-2-propanolem v poměru 9:1 (obj. díly), se získá titulní sloučenina jako surový produkt. Tento surový produkt se překrystaluje

20

rozmícháním se směsí ethylacetátu s hexanem. Získá se tak 7,46 g titulní sloučeniny s t.t. 135 až 137 °C.

Preparace 58

25

6-Brom-2-hydroxymethyl-3H-imidazo[5,4-b]pyridin

- Podobným postupem jako v preparaci 43, až na to, že se použije 7,00 g 5-brom-2,3-diaminopyridinu (přípraveného podle preparace 57) a 8,50 g kyseliny glykolové, se získá titulní

30

sloučenina jako surový produkt. Tento surový produkt se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 10:1 (obj. díly). Získá se 7,05 g

Preparace 59

35

6-Brom-2-hydroxymethyl-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin

- Podobným postupem jako v preparaci 15, až na to, že se použije 3,00 g 6-brom-2-hydroxymethyl-3H-imidazo[5,4-b]pyridinu (přípraveného podle preparace 58), 0,58 g hydridu sodného (jako 55% (hmot.) disperze v minerálním oleji), 0,92 ml methyljodidu a 60 ml dimethylformamidu, se po reakci z reakční směsi za sníženého tlaku oddestiluje dimethylformamid. Zbytek se zředí vodou a extrahuje se etherem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu

40

45

sodného a vysuší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 50:1 (obj. díly). Získá se tak 1,40 g titulní sloučeniny s t.t. 142 až 144 °C.

Preparace 60

50

5-[4-(6-Brom-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dion

- Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 1,35 g 6-brom-2-hydroxymethyl-3-methylimidazo[5,4-b]pyridinu (přípraveného podle preparace 59), 2,60 g 5-(4-

55

hydroxybenzyl)-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dionu, 1,39 ml tributylfosfinu, 1,41 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 35 ml toluenu, se získá titulní sloučenina jako surový produkt. Tento surový produkt se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1 (obj. díly). Získá se 3,43 g titulní sloučeniny s t.t. 97 až 100 °C (měknutí).

5

Preparace 61

2-Amino-5-chlor-3-nitropyridin

10

Zopakuje se postup popsany v preparaci 56, až na to, že se použije 25,0 g 2-amino-5-chlorpyridinu, 100 ml koncentrované kyseliny sírové a 12,5 ml koncentrované kyseliny dusičné. Získá se 18,5 g titulní sloučeniny s teplotou tání 138 až 139 °C.

15

Preparace 62

5-Chlor-2,3-diaminopyridin

20

Podobným postupem jako v preparaci 42, až na to, že se použije 12,5 g 2-amino-5-chlor-3-nitropyridinu (připraveného podle preparace 61), 82,0 g dihydrátu chloridu cínatého, 1,35 g hydridoboritanu sodného a 300 ml směsi ethylacetátu s 2-methyl-2-propanolem v poměru 9:1 (obj. díly), se získá titulní sloučenina jako surový produkt. Tento surový produkt se překrystaluje rozmícháním se směsí ethylacetátu s hexanem. Získá se tak 8,14 g titulní sloučeniny s t.t. 164 až

25

165 °C.

Preparace 63

30

6-Chlor-2-hydroxymethyl-3H-imidazo[5,4-b]pyridin

Podobným postupem jako v preparaci 43, až na to, že se použije 7,67 g 5-chlor-2,3-diaminopyridinu (připraveného podle preparace 62) a 18,6 g kyseliny glukolové, se získá titulní sloučenina jako surový produkt. Tento surový produkt se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 10:1 (obj. díly). Získá se 8,83 g titulní sloučeniny s t.t. 209 až 211 °C.

35

Preparace 64

40

6-Chlor-2-hydroxymethyl-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin

Podobným postupem jako v preparaci 59, až na to, že se použije 3,00 g 6-chlor-2-hydroxymethyl-3H-imidazo[5,4-b]pyridinu (připraveného podle preparace 63), 0,71 g hydridu sodného (jako 55% (hmot.) disperze v minerálním oleji), 1,03 ml methyljodidu a 50 ml dimethylformamidu, se získá titulní sloučenina jako surový produkt, který se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu, gradientová eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru od 1:0 do 50:1 (obj. díly). Získá se tak 0,87 g titulní sloučeniny s t.t. 141 až 142 °C.

45

50

Preparace 65

5-[4-(6-Chlor-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dion

5

Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 0,52 g 6-chlor-2-hydroxymethyl-3-methylimidazo[5,4-b]pyridinu (připraveného podle preparace 64), 1,23 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dionu, 0,66 ml tributylfosfinu, 0,67 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 20 ml toluenu, se získá titulní sloučenina jako surový produkt. Tento surový produkt se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1 (obj. díly). Získá se 1,51 g titulní sloučeniny s t.t. 82 až 84 °C (měknutí).

10

Preparace 66

15

6-Chlor-2-methylamino-3-nitropyridin

20

Ke směsi 29,0 g 2,6-dichlor-3-nitropyridinu, 300 ml ethanolu a 36,6 g uhlíčitanu sodného se za chlazení ledem přikape 20,0 ml 30% ethanolického roztoku methylaminu. Výsledná směs se míchá 8 h za teploty místnosti. Potom se reakce zbaví ethanolu oddestilováním. Zbytek se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se překrystaluje rozmícháním s ethanolem. Získá se tak 22,3 g titulní sloučeniny s t.t. 114 °C.

25

Preparace 67

6-Methoxy-2-methylamino-3-nitropyridin

30

K roztoku 6,00 g 6-chlor-2-methylamino-3-nitropyridinu (připraveného podle preparace 66) ve 120 ml methanolu se za teploty místnosti přikape 19 ml 28% methanolického roztoku methoxidu sodného. Výsledný roztok se míchá 3 h za teploty místnosti. Potom se reakční směs nalije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se překrystaluje rozmícháním s ethanolem. Získá se 5,34 g titulní sloučeniny s t.t. 152 až 153 °C.

35

40 Preparace 68

3-Amino-6-methoxy-2-methylaminopyridin

45

Zopakuje se postup jako v příkladu 6 až na to, že se použije 3,45 g 6-methoxy-2-methylamino-3-nitropyridinu (připraveného jak popsáno v preparaci 67), 0,70 g 10% (hmot.) paladia na uhlí a 50 ml dioxanu. Získá se tak 2,66 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,12$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1 (obj. díly)).

50

Preparace 69

2-Hydroxymethyl-5-methoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin

55

Roztok 2,20 g 3-amino-6-methoxy-2-methylaminopyridinu (připraveného podle preparace 68) a 3,30 g kyseliny glykolové ve 40 ml toluenu se zahřívá 4 h hodiny pod zpětným chladičem.

Potom se reakční směs vlije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 30:1 (obj. díly). Získá se tak 620 mg titulní sloučeniny s t.t. 138 až 140 °C.

Preparace 70

5-[4-(5-Methoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dion

Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 0,25 g 2-hydroxymethyl-5-methoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridinu (přípraveného podle preparace 69), 0,66 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dionu, 0,35 ml tributylfosfinu, 0,36 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 15 ml toluenu, se získá titulní sloučenina jako surový produkt. Tento produkt se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1. Získá se tak 0,70 g titulní sloučeniny s t.t. 80 až 85 °C (měknutí).

Preparace 71

2-terc.Butyldimethylsilyloxymethyl-1H-imidazo[5,4-c]pyridin

Zopakuje se postup, který je popsán v preparaci 49, až na to, že se použije 5,00 g 2-hydroxymethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridinu, 6,85 g imidazolu, 7,58 g terc.butyldimethylsilylchloridu a 100 ml dimethylformamidu. Získá se tak titulní sloučenina jako surový produkt. Tento surový produkt se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 10:1 (obj. díly). Získá se 7,40 g titulní sloučeniny s t.t. 53 až 55 °C.

Preparace 72

2-terc.Butyldimethylsilyloxymethyl-1H-methylimidazo[4,5-c]pyridin

Podobným postupem jako v preparaci 59, až na to, že se použije 7,4 g 2-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin (přípraveného podle preparace 71), 1,23 g hydridu sodného (jako 55% (hmot.) disperze v minerálním oleji), 2,0 ml methyljodidu a 200 ml dimethylformamidu, se získá titulní sloučenina jako surový produkt, který se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 10:1 (obj. díly). Získá se tak 3,30 g titulní sloučeniny s t.t. 93 až 95 °C.

Preparace 73

2-Hydroxymethyl-1-methylimidazo[4,5-c]pyridin

Roztok 3,00 g 2-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1-methylimidazo[4,5-c]pyridinu (přípraveného jak popsáno v preparaci 72) v 60 ml směsi tetrahydrofuranu, kyseliny octové a vody v poměru 1:1:1 (obj. díly) se míchá 1 h za teploty místnosti a 5 h při 60 °C. Z reakční směsi se pak oddestiluje rozpouštědlo, zbytek se smíchá s vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, načež se za sníženého tlaku zahustí. Koncentrát se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 10:1 (obj. díly). Získá se tak 1,97 g titulní sloučeniny s t.t. 285 až 290 °C.

Preparace 74

5-[4-(1-ethylimidazo[4,5-c]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dion

Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 1,94 g 2-hydroxymethyl-1-methylimidazo[4,5-c]pyridinu (připravený podle preparace 73), 5,71 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dionu, 3,1 ml tributylfosfinu, 3,09 g 1,1'-(azodikarbonyl)-dipiperidinu a 50 ml toluenu, se získá titulní sloučenina jako surový produkt. Tento produkt se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, gradientová eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru od 1:0 do 10:1. Získá se tak 3,55 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,08$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce ethylacetátem).

15

Preparace 75

2-Chlor-3-formylpyridin

20 200 ml 1,02M hexanového roztoku diisobutylaluminiumhydridu se přidá během 30 minut k roztoku 16,7 g 2-chlor-3-kyanpyridinu ve 200 ml tetrahydrofuranu při teplotě -30 až 20 °C. Výsledná směs se míchá 1 h při teplotě místnosti. Potom se k reakční směsi při 0 °C přidá kyselina chlorovodíková a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem uhličitany sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, gradientová eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru od 6:1 do 5:1 (obj. díly). Získá se 7,0 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,50$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (obj. díly)).

30

Preparace 76

Ethylester 2-azido-3-(2-chlorpyridin-3-yl)-3-hydroxypropionové kyseliny

35

Směs 2,0 g 2-chlor-3-formylpyridinu (připraveného jak popsáno v preparaci 75), 7,5 g ethylesteru azidoctové kyseliny a 87 ml 65 mM ethanolického roztoku ethoxidu sodného se míchá 2 h při 0 °C. Potom se reakční směs vlije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu amonného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 3:1 (obj. díly). Získá se 2,83 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,61$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (obj. díly)).

45

Preparace 77

Ethylester 2-azido-3-terc.butyldimethylsilyloxy-3-(2-chlorpyridin-3-yl)propionové kyseliny

50

Zopakuje se postup, který je popsán v preparaci 49, až na to, že se použije 3,90 g ethylesteru 2-azido-3-(2-chlorpyridin-3-yl)-3-hydroxypropionové kyseliny (připravené podle preparace 76), 10 g imidazolu, 8,6 g terc.butyldimethylsilylchloridu a 80 ml dimethylformamidu. Získá se tak titulní sloučenina jako surový produkt. Tento surový produkt se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem v poměru 1:8 (obj. díly). Získá se 5,6 g

55

titulní sloučeniny s $R_f = 0,31$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 3:1 (obj. díly)).

5 Preparace 78

Ethylester 2-azido-3-terc.butyldimethylsilyloxy-3-(2-chlorpyridin-3-yl)propionové kyseliny

10 Směs 5,6 g ethylesteru 2-azido-3-terc.butyldimethylsilyloxy-3-(2-chlorpyridin-3-yl)propionové kyseliny (připraveného podle preparace 77), 7,5 g trifenyfosfinu a 18 ml směsi tetrahydrofuranu s vodou v poměru 8:1 (obj. díly) se míchá 3 h za teploty místnosti. Po této době se od reakční směsi za sníženého tlaku oddestiluje rozpouštědlo. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 5:1 a potom methylenchloridu s methanolem v poměru 50:1 (obj. díly). Získá se 5,9 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,59$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí methylenchloridu s methanolem v poměru 15:1 (obj. díly)).

20 Preparace 79

Ethylester 3-terc.butyldimethylsilyloxy-3-(2-chlorpyridin-3-yl)-2-methylaminopropionové kyseliny

25 182 mg 35% formalinu, 0,1 ml kyseliny octové a 121 mg kyanhydridoboritanu sodného se přidá k roztoku 0,7 g ethylesteru 2-amino-3-terc.butyldimethylsilyloxy-3-(2-chlorpyridin-3-yl)-propionové kyseliny (připravené podle preparace 78) ve 4 ml směsi methylenchloridu s vodou v poměru 3:2 (obj. díly) při teplotě 0 °C. Výsledná směs se míchá při této teplotě 15 minut, potom se k reakční směsi přidá nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a produkt se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, gradientová eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru od 8:1 do 1:1 (obj. díly). Získá se 200 mg titulní sloučeniny s $R_f = 0,38$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 3:1 (obj. díly)).

35

Preparace 80

Ethylester 1-methyl-7-azaindol-2-karboxylové kyseliny

40 Roztok 994 mg ethylesteru 3-terc.butyldimethylsilyloxy-3-(2-chlorpyridin-3-yl)-2-methylaminopropionové kyseliny (připravené podle preparace 79) a 393 mg 1,5-diazabicyklo-[4.3.0]non-5-enu v 5 ml dimethylformamidu se míchá 5 h při 150 °C. Potom se reakční směs vlije do nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a produkt se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, gradientová eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru od 9:1 do 5:1 (obj. díly). Získá se 150 mg titulní sloučeniny s $R_f = 0,40$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 3:1 (obj. díly)).

50

Preparace 81

2-Hydroxymethyl-1-methyl-7-azaindol

- 5 Zopakuje se postup podobný preparaci 2, až na to, že se použije 130 mg ethylesteru 1-methyl-7-azaindol-2-karboxylové kyseliny (připravené podle preparace 80), 23 mg hydridohlinitanu lithného a 2 ml tetrahydrofuranu. Získá se tak 110 mg titulní sloučeniny s $R_f = 0,47$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 3:1 (obj. díly)).

10

Preparace 82

5-[4-(1-Methyl-7-azaindol-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dion

15

- Roztok 103 mg 2-hydroxymethyl-1-methyl-7-azaindolu (připraveného podle preparace 81), 346 mg 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dionu, 166 mg diethylesteru azodikarboxylové kyseliny a 250 mg trifenylfosfinu ve 3 ml tetrahydrofuranu se míchá 15 h za teploty místnosti. Po této době se od reakční směsi za sníženého tlaku oddestiluje rozpouštědlo.
- 20 Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, gradientová eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru od 5:1 do 4:1 (obj. díly). Získá se 277 mg titulní sloučeniny s $R_f = 0,41$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1 (obj. díly)).

25

Preparace 83

3-Nitro-2-fenylaminopyridin

- 30 Zopakuje se podobný postup jako v preparaci 66 s tím, že se nechá zreagovat 15 g 2-chlor-3-nitropyridinu, 13,22 g anilinu a 25,07 g uhličitanu sodného ve 180 ml toluenu. Po zpracování jako v preparaci 66 se výsledný surový produkt vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem v poměru 1:5. Získá se tak 6,9 g titulní sloučeniny s t.t. 66 až 68 °C.

35

Preparace 84

3-Amino-2-fenylaminopyridin

40

- Zopakuje se postup jako v příkladu 6 až na to, že se 6,9 g 3-nitro-2-fenylaminopyridinu (připraveného jak popsáno v preparaci 83) hydrogenuje ve 150 ml ethanolu a 50 ml dioxanu v přítomnosti 1,38 g 10% (hmot.) paladia na uhlí. Po zpracování produktu jako v příkladu 6 se získají 4,2 g titulní sloučeniny s t.t. 137 až 140 °C.

45

Preparace 85

2-Hydroxymethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[5,4-b]pyridin

50

- Směs 13,72 g 2,3-diamino-4,6-dimethylpyridinu a 25 g kyseliny glykolové ve 200 ml toluenu se zahřívá pod zpětným chladičem 3,5 h. Přitom se během reakce azeotropicky oddestilovává voda. Potom se dekantováním odstraní toluen a olejovitý zbytek se chromatografuje na koloně silikagelu, eluce gradientem směsí ethanolu s ethylacetátem v poměru od 2:3 do 1:1 (obj. díly).
- 55 Získá se tak 2,7 g titulní sloučeniny s t.t. 244 až 246 °C.

Preparace 86

5 2-Hydroxymethyl-3,5,7-trimethylimidazo[5,4-b]pyridin

Podobným postupem jako v preparaci 15, až na to, že se použije 2,6 g 2-hydroxymethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[5,4-b]pyridinu (připravený podle preparace 85), 0,64 g hydridu sodného (jako 55% (hmot.) disperze v minerálním oleji), 2,2 g methyljodidu a 80 ml dimethylformamidu, se po zpracování popsaném v preparaci 15 získá surový produkt, který se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí ethanolu s ethylacetátem v poměru 1:6 (obj. díly) a krystalizací z ethylacetátu. Získá se tak 1,5 g titulní sloučeniny s t.t. 178 až 179 °C.

15 Preparace 87

5-[4-(3,5,7-Trimethylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dion

Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 1,47 g 2-hydroxymethyl-3,5,7-trimethylimidazo[5,4-b]pyridinu (připraveného podle preparace 86), 3,58 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dionu, 1,87 g tributylfosfinu, 2,33 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 50 ml toluenu, se po zpracování popsaném v preparaci 4 získá surový produkt. Tento produkt se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1. Získá se tak 3,5 g titulní sloučeniny s t.t. 96 až 99 °C (měknutí).

Preparace 88

30 2-Methylamino-3-nitro-6-fenylthiopyridin

K suspenzi 1,54 g hydridu sodného (jako 55% (hmot.) disperze v minerálním oleji, která se předem promyje hexanem) ve 30 ml dimethylformamidu se přikape 3,6 ml thiofenolu. Směs se míchá 1 h za teploty místnosti. Tato směs se pak přikape k roztoku 6,00 g 6-chlor-2-methylamino-3-nitropyridinu (připraveného podle preparace 66) v dimethylformamidu za chlazení ledem a směs se míchá 2 h při 5 °C. Po této době se od reakční směsi za sníženého tlaku oddestiluje dimethylformamid. Odparek se smíchá s vodou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 3:1 (obj. díly). Získá se 8,40 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,67$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 3:1 (obj. díly)).

45 Preparace 89

3-Amino-2-methylamino-6-fenylthiopyridin

Zopakuje se postup jako v příkladu 6, až na to, že se 5,40 g 2-methylamino-3-nitro-6-fenylthiopyridinu (připraveného jak popsáno v preparaci 88) hydrogenuje v 80 ml methanolu v přítomnosti 1,10 g 10% (hmot.) paladia na uhlí. Po zpracování produktu jako v příkladu 6 se získá 4,00 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,69$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce ethylacetátem).

55

Preparace 90

2-Hydroxymethyl-3-methyl-5-fenylthioimidazo[5,4-b]pyridin

- 5 Postupuje se podobně jako v preparaci 43, až na to, že se použije 2,62 g 3-amino-2-methyl-amino-6-fenylthiopyridinu (připraveného podle preparace 89) a 2,58 g kyseliny glykolové. Produkt se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, gradientová eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru od 50:1 do 10:1 (obj. díly). Získá se 1,80 g titulní sloučeniny s t.t. 119 až 120 °C.

10

Preparace 91

- 15 5-[4-(3-Methyl-5-fenylthioimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dion

- 20 Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 0,70 g 2-hydroxymethyl-3-methyl-5-fenyl-thioimidazo[5,4-b]pyridinu (připraveného podle preparace 90), 1,20 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dionu, 0,64 ml tributylfosfinu, 0,65 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 25 ml toluenu, se získá produkt, který se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1. Získá se tak 1,61 g titulní sloučeniny s t.t. 90 až 95 °C (měknutí).

- 25 Preparace 92

6-Benzylloxy-2-methylamino-3-nitropyridin

- 30 Zopakuje se podobný postup jako v preparaci 88, až na to, že se použije 7,00 g 6-chlor-2-methylamino-3-nitropyridinu (připraveného podle preparace 66), 1,79 g hydridu sodného (jako 55% (hmot.) disperze v minerálním oleji, která se předem promyje hexanem), 4,3 ml benzylalkoholu a 150 ml dimethylformamidu. Po podobném zpracování jako v preparaci 88 se výsledný surový produkt překrystaluje rozmícháním s isopropanolem. Získá se tak 9,02 g titulní sloučeniny s t.t. 149 °C.

35

Preparace 93

3-Amino-6-benzylloxy-2-methylaminopyridin

40

- K roztoku 8,50 g 6-benzylloxy-2-methylamino-3-nitropyridinu (připraveného jako v preparaci 92) ve 360 ml methanolu se přidá 21,4 g zinku. Potom se přikape 8,5 ml kyseliny octové. Směs se míchá 1 h za teploty místnosti. Po této době se odfiltruje nerozpuštěný materiál. Od filtrátu se za sníženého tlaku oddestiluje rozpouštědlo. Odparek se rozpustí v ethylacetátu. Tento roztok se 45 promyje vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se 7,50 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,63$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce ethylacetátem).

50

Preparace 94

5-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin

- 5 Podobným postupem jako v preparaci 43, až na to, že se použije 7,50 g 3-amino-6-benzyloxy-2-methylaminopyridinu (připraveného podle preparace 93) a 7,46 g kyseliny glykolové, se po podobném zpracování jako v preparaci 43, vyčištění na sloupci silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 10:1 (obj. díly), a krystalizací rozmícháním s ethylacetátem získá 4,10 g titulní sloučeniny s t.t. 133 až 135 °C.

10

Preparace 95

5-[4-(5-Benzyloxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dion

15

- Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 3,15 g 5-benzyloxy-2-hydroxymethyl-3-methylimidazo[5,4-b]pyridinu (připraveného podle preparace 94), 5,50 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylylmethylthiazolidin-2,4-dionu, 2,91 ml tributylfosfinu, 2,95 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 100 ml toluenu, se získá produkt, který se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, gradientová eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru od 1:1 do 1:2. Získá se tak 7,90 g titulní sloučeniny s t.t. 88 až 92 °C (měknutí).

20

25 Preparace 96

6-Ethoxy-2-methylamino-3-nitropyridin

- 30 Zopakuje se podobný postup jako v preparaci 88, až na to, že se použije 6,00 g 6-chlor-2-methylamino-3-nitropyridinu (připraveného podle preparace 66), 1,54 g hydridu sodného (jako 55% (hmot.) disperze v minerálním oleji, která se předem promyje hexanem), 2,1 ml ethanolu a 150 ml dimethylformamidu. Po podobném zpracování jako v preparaci 88 se výsledný surový produkt překrystaluje rozmícháním s ethanolem. Získá se tak 5,01 g titulní sloučeniny s t.t. 101 °C.

35

Preparace 97

3-Amino-6-ethoxy-2-methylaminopyridin

40

- Zopakuje se postup jako v příkladu 6 až na to, že se 4,95 g 6-ethoxy-2-methylamino-3-nitropyridinu (připraveného jak popsáno v preparaci 96) hydrogenuje ve 100 ml 1,4-dioxanu v přítomnosti 1,00 g 10% (hmot.) paladia na uhlí. Po zpracování produktu jako v příkladu 6 se získá 4,20 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,57$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce ethylacetátem).

45

Preparace 98

5-Ethoxy-2-hydroxymethyl-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin

50

- Podobným postupem jako v preparaci 43, až na to, že se použije 4,15 g 3-amino-6-ethoxy-2-methylaminopyridinu (připraveného podle preparace 97) a 5,66 g kyseliny glykolové, se po vyčištění chromatografií na sloupci silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 10:1 (obj. díly), získá se 3,20 g titulní sloučeniny s t.t. 161 °C.

55

Preparace 99

- 5 5-[4-(5-Ethoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dion

Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 1,00 g 5-ethoxy-2-hydroxymethyl-3-methylimidazo[5,4-b]pyridinu (přípraveného podle preparace 98), 2,25 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dionu, 1,2 ml tributylfosfinu, 1,22 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 60 ml toluenu, se získá produkt, který se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1 (obj. díly). Získá se tak 2,81 g titulní sloučeniny s t.t. 88 až 100 °C (měknutí).

15

Preparace 100

6-Isopropoxy-2-methylamino-3-nitropyridin

- 20 Zopakuje se podobný postup jako v preparaci 88, až na to, že se použije 6,00 g 6-chlor-2-methylamino-3-nitropyridinu (přípraveného podle preparace 66), 1,54 g hydridu sodného (jako 55% (hmot.) disperze v minerálním oleji, která se předem promyje hexanem), 2,7 ml isopropanolu a 150 ml dimethylformamidu. Po podobném zpracování jako v preparaci 88 se výsledný surový produkt překrystaluje rozmícháním s isopropanolem. Získá se tak 6,10 g titulní sloučeniny s t.t. 75 až 76 °C.

25

Preparace 101

- 30 3-Amino-6-isopropoxy-2-methylaminopyridin

Zopakuje se postup jako v příkladu 6, až na to, že se 2,38 g 6-isopropoxy-2-methylamino-3-nitropyridinu (přípraveného jak popsáno v preparaci 100) hydrogenuje v 50 ml methanolu v přítomnosti 0,50 g 10% (hmot.) paladia na uhlí. Po zpracování produktu jako v příkladu 6 se získá 2,00 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,62$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce ethylacetátem).

35

Preparace 102

40

5-Isopropoxy-2-hydroxymethyl-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin.

Postupuje se podobně jako v preparaci 43, až na to, že se použije 1,90 g 3-amino-6-isopropoxy-2-methylaminopyridinu (přípraveného podle preparace 101) a 2,39 g kyseliny glykolové. Produkt se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 10:1 (obj. díly). Získá se 0,58 g titulní sloučeniny s t.t. 125 až 127 °C.

45

Preparace 103

50

5-[4-(5-Isopropoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dion

Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použitím 0,33 g 5-isopropoxy-2-hydroxymethyl-3-methylimidazo[5,4-b]pyridinu (přípraveného podle preparace 102), 0,69 g 5-

55

(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylnmethylthiazolidin-2,4-dionu, 0,37 ml tributylfosfinu, 0,38 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 20 ml toluenu, se získá produkt, který se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1. Získá se tak 0,85 g titulní sloučeniny s t.t. 90 až 100 °C (měknutí).

5

Preparace 104

2-Methylamino-3-nitropyridin

10

Zopakuje se podobný postup jako v preparaci 66, až na to, že se nechá zreagovat 24,9 g 2-chlor-3-nitropyridinu, 41,7 g uhličitanu sodného, 22,7 ml 30% ethanolického roztoku methylaminu ve 250 ml toluenu. Po zpracování produktu jako v preparaci 66 se výsledný surový produkt překrystaluje rozmícháním s isopropanolem. Získá se tak 24,0 g titulní sloučeniny s t.t. 52 až 53 °C.

15

Preparace 105

3-Amino-2-methylaminopyridin

20

Zopakuje se postup jako v příkladu 6, až na to, že se 5,00 g 2-methylamino-3-nitropyridinu (přípraveného jak popsáno v preparaci 104) hydrogenuje v 80 ml 1,4-dioxanu v přítomnosti 1,00 g 10% (hmot.) paladia na uhlí. Po zpracování produktu jako v příkladu 6 se získá 3,87 g titulní sloučeniny s t.t. 90 až 92 °C.

25

Preparace 106

5-[4-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)ethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion

30

Podobným postupem jako v preparaci 46, až na to, že se použije 15,0 g 5-(4-hydroxybenzyl)-thiazolidin-2,4-dionu, 8,80 g hydridu sodného (jako 55% (hmot.) disperze v minerálním oleji), 17 ml 2-(2-bromethyl)-1,3-dioxolanu a 80 ml dimethylformamidu, se po vyčištění chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí ethanolu s ethylacetátem v poměru 1:1 (obj. díly), získá 6,67 g titulní sloučeniny s t.t. 102 až 104 °C.

35

Preparace 107

40

5-[4-(3-Oxopropoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion

Roztok 6,30 g 5-[4-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethoxy-benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (přípraveného podle preparace 106) v 50 ml směsi kyseliny octové s vodou v poměru 4:1 (obj. díly) se míchá 6 h při 60 °C. Potom se od reakční směsi za sníženého tlaku oddestiluje rozpouštědlo. Zbytek se přečistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1 (obj. díly). Získá se tak 2,20 g titulní sloučeniny s t.t. 48 až 51 °C.

45

Preparace 108

50

2-Methylamino-3-nitro-6-fenylpyridin

50 ml 2N vodného roztoku uhličitanu sodného a 0,34 g 20% (hmot.) hydroxidu paladnatého na uhlí se přidá k roztoku 5,0 g 6-chlor-2-methylamino-3-nitropyridinu (přípraveného podle

55

- preparace 66) a 3,9 g fenylborátu v 80 ml směsi ethanolu s toluenem v poměru 1:1 (obj. díly). Výsledná směs se míchá 4,5 h při 105 °C. Potom se směs zfiltruje, aby se odstranil hydroxid paladnatý na uhlí. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Koncentrát se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se překrystaluje rozmícháním s ethanolem. Získá se tak 4,75 g titulní sloučeniny s t.t. 98 až 99 °C.

Preparace 109

10

3-Amino-2-methylamino-6-fenylpyridin

- Zopakuje se postup jako v příkladu 6 až na to, že se 5,7 g 2-methylamino-3-nitro-6-fenylpyridinu (přípraveného jak popsáno v preparaci 108) hydrogenuje ve 200 ml směsi ethanolu s 1,4-dioxanem v poměru 1:1 (obj. díly) v přítomnosti 1,14 g 10% (hmot.) paladia na uhlí. Po zpracování produktu jako v příkladu 6 se získá 4,9 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,08$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem v poměru 1:5 (obj. díly).

Preparace 110

2-Hydroxymethyl-3-methyl-5-fenylimidazo[5,4-b]pyridin

- Postupuje se podobně jako v preparaci 43, až na to, že se použije 4,9 g 3-amino-2-methylamino-6-fenylpyridinu (přípraveného podle preparace 109) a 5,6 g kyseliny glykolové. Produkt se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, gradientová eluce směsí ethylacetátu s ethanolom v poměru od 1:0 do 10:1 (obj. díly). Získá se 0,9 g titulní sloučeniny s t.t. 174 až 177 °C.

Preparace 111

5-[4-(3-Methyl-5-fenylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dion

- Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 0,5 g 2-hydroxymethyl-3-methyl-5-fenylimidazo[5,4-b]pyridinu (přípraveného podle preparace 110), 0,97 g 5-(4-hydroxybenzyl)-3-trifenylmethylthiazolidin-2,4-dionu, 0,57 ml tributylfosfinu, 0,53 g 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 50 ml benzenu. Po obdobném zpracování jako v preparaci 4 se získá produkt, který se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1. Získá se tak 0,9 g titulní sloučeniny s $R_f = 0,26$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem v poměru 1:1 (obj. díly).

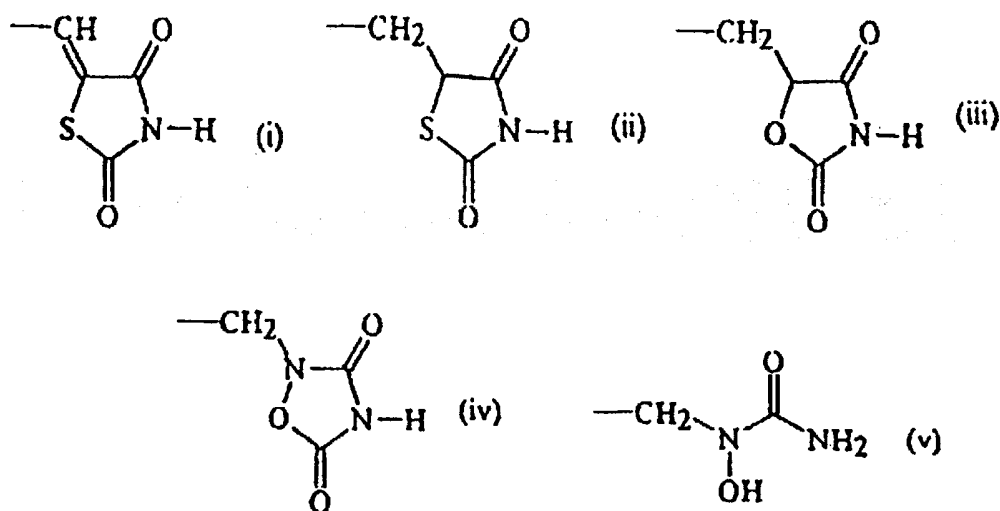
Preparace 112

45

2-(4-Formylfenoxymethyl)-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin

- Podobným postupem jako v preparaci 4, až na to, že se použije 500 mg 3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethanolu (přípraveného podle preparace 15), 374 mg 4-hydroxybenzaldehydu, 0,76 ml tributylfosfinu, 773 mg 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinu a 12 ml toluenu, se získá produkt, který se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, gradientová eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru od 1:0 do 50:1 (obj. díly). Získá se tak 0,37 g titulní sloučeniny s t.t. 124 až 125 °C.

55



5 R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, aralkylovou skupinu s alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku substituovanou arylovou skupinou se 6 až 10 atomy uhlíku v kruhu nebo skupinu obecného vzorce $-NR^aR^b$, v němž R^a a R^b znamenají jak shora uvedeno, a

10

m znamená číslo od 1 do 5,

a její soli.

15 2. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž

X znamená indolylovou, indolinylovou, azaindolylovou, imidazopyridylovou nebo imidazopyrimidinylovou skupinu, která není substituována nebo je substituována jedním až třemi substituenty α , přičemž

20

α substituenty nezávisle na sobě znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzyloxyskupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, acetoxyskupinu, fenylothioskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu nebo aminovou skupinu obecného vzorce $-NR^aR^b$, v němž

25

R^a a R^b nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aralkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, alifatickou acylovou skupinu s 1 až 11 atomy uhlíku, alifatickou acylovou skupinu s 8 až 12 atomy uhlíku substituovanou arylovou skupinou se 6 až 10 atomy uhlíku nebo aromatickou acylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku,

30

arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, která buď není substituována, nebo je substituována alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající ze substituentů β , přičemž

35

β substituent znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, fenylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo aminovou skupinu obecného vzorce $-NR^aR^b$, v němž R^a a R^b znamenají jak shora uvedeno s tím, že jestliže R^a nebo R^b znamená arylovou skupinu nebo skupinu obsahující

arylovou skupinu, tato arylová skupina sama již není dále substituována skupinou obecného vzorce $-NR^aR^b$, nebo

aralkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, která není substituována nebo je substituována alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny substituentů β .

3. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž

X znamená indolylovou, indolinylovou, imidazopyridylovou nebo imidazopyrimidinylovou skupinu, která není substituována nebo je substituována jedním až třemi substituenty α , přičemž

α substituenty nezávisle na sobě znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzyloxyskupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, acetoxyskupinu, fenylthioskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu nebo aminovou skupinu obecného vzorce $-NR^aR^b$, v němž

R^a a R^b nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aralkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, alifatickou acylovou skupinu s 1 až 11 atomy uhlíku, alifatickou acylovou s 8 až 12 atomy uhlíku substituovanou arylovou skupinou se 6 až 10 atomy uhlíku nebo aromatickou acylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku,

arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, která buď není substituována, nebo je substituována alespoň jedním substituentem vybraným ze substituentů β , přičemž

β substituent znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, fenylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo aminovou skupinu obecného vzorce $-NR^aR^b$, v němž R^a a R^b znamenají jak shora uvedeno nebo

aralkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, která není substituována nebo je substituována alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny substituentů β .

4. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž

X znamená indolylovou, indolinylovou nebo imidazopyridylovou skupinu, která není substituována nebo je substituována jedním až třemi substituenty α , přičemž

α substituenty nezávisle na sobě znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzyloxyskupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, acetoxyskupinu, fenylthioskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu nebo aminovou skupinu obecného vzorce $-NR^aR^b$, v němž

R^a a R^b nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aralkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, alifatickou acylovou skupinu s 1 až 11 atomy uhlíku, alifatickou acylovou skupinu s 8 až 12 atomy uhlíku substituovanou aromatickou skupinou s C_{6-10} nebo aromatickou acylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku,

arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, která buď není substituována, nebo je substituována jedním až třemi substituenty vybranými ze substituentů β , přičemž

β substituent znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, fenylovou skupinu, trifluormethy-

lovou skupinu nebo aminovou skupinu obecného vzorce $-NR^aR^b$, v němž R^a a R^b znamenají jak shora uvedeno, nebo

aralkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, která není substituována nebo je substituována alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny substituentů β .

5. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž

X znamená indolinylovou nebo imidazopyridylovou skupinu, která není substituována nebo je substituována jedním až třemi substituenty α , přičemž

α substituenty nezávisle na sobě znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy- skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzyloxyskupinu, atom halogenu, fenylothioskupinu, alkylthio- skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethyllovou skupinu nebo fenylovou skupinu.

6. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž

X znamená imidazopyridylovou skupinu, která není substituována nebo je substituována jedním až třemi substituenty α , přičemž

α substituenty nezávisle na sobě znamenají methylovou, ethylovou nebo isopropylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, isopropoxyskupinu, benzyloxy- skupinu, atom fluoru nebo chloru, fenylothioskupinu, methylthioskupinu, ethylthioskupinu nebo fenylovou skupinu.

7. Heterocyklická sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atom halogenu.

8. Heterocyklická sloučenina podle nároku 7 obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, atom fluoru nebo atom chloru.

9. Heterocyklická sloučenina podle nároku 7 obecného vzorce I, v němž R znamená methoxy- skupinu.

10. Heterocyklická sloučenina podle nároku 7 obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku.

11. Heterocyklická sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10 obecného vzorce I, v němž Y znamená atom kyslíku.

12. Heterocyklická sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11 obecného vzorce I, v němž Z znamená 2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethylovou, 2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethylovou nebo 2,4-dioxooxazolidin-5-ylmethylovou skupinu.

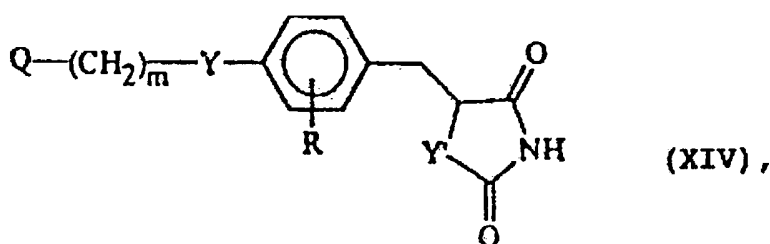
13. Heterocyklická sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11 obecného vzorce I, v němž Z znamená 2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethylovou skupinu.

14. Heterocyklická sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11 obecného vzorce I, v němž Z znamená 2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethylovou skupinu.

15. Heterocyklická sloučenina podle nároku 2 obecného vzorce I, v němž Z znamená 2,4-dioxo- thiazolidin-5-ylidenylmethylovou, 2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethylovou, 2,4-dioxooxazolidin- 5-ylmethylovou, 3,5-dioxooxadiazolidin-2-ylmethylovou nebo N-hydroxyureidomethylovou

skupinu a R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atom halogenu.

- 5 16. Heterocyklická sloučenina podle nároku 3 obecného vzorce I, v němž Y znamená atom kyslíku, Z znamená 2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenylmethylovou, 2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethylovou nebo 2,4-dioxooxazolidin-5-ylmethylovou skupinu a R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atom halogenu.
- 10 17. Heterocyklická sloučenina podle nároku 4 obecného vzorce I, v němž Y znamená atom kyslíku, Z znamená 2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenylmethylovou nebo 2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethylovou skupinu a R znamená atom vodíku, methoxy skupinu, ethoxy skupinu, atom fluoru nebo atom chloru.
- 15 18. Heterocyklická sloučenina podle nároku 5 obecného vzorce I, v němž Y znamená atom kyslíku, Z znamená 2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethylovou skupinu a R znamená atom vodíku nebo methoxy skupinu.
- 20 19. Heterocyklická sloučenina podle nároku 6 obecného vzorce I, v němž Y znamená atom kyslíku, Z znamená 2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethylovou skupinu a R znamená atom vodíku.
- 25 20. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-[4-(3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion.
- 30 21. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-[4-(5-chlor-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion.
- 35 22. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-[4-(5-methoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion.
- 40 23. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-[4-(5-hydroxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion.
- 45 24. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-[4-(5-ethoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion.
25. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-[4-(5-isopropoxy-3-methylimidazo[5,4-b]pyridin-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dion.
26. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-{4-[5-(3,5-di-terc.butyl-4-hydroxyfenylthio)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylmethoxy]benzyl}thiazolidin-2,4-dion.
27. Sloučenina obecného vzorce XIV



v němž

- 5 Y a Y' znamená nezávisle na sobě atom kyslíku nebo atom síry,

- R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, aralkylovou skupinu s alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, substituovanou arylovou skupinou se 6 až 10 atomy uhlíku v kruhu nebo skupinu obecného vzorce $-NR^aR^b$, v němž R^a a R^b jsou stejné nebo různé a znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aralkylovou skupinu s alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku substituovanou arylovou skupinou se 6 až 10 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v kruhu, alifatickou karboxylovou acylovou skupinu s 1 až 11 atomy uhlíku, alifatickou karboxylovou acylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, substituovanou arylovou skupinou se 6 až 10 atomy uhlíku, nebo aromatickou karboxylovou acylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku,

m znamená celé číslo 1 až 5,

- 20 Q znamená nižší alkoxykarbonylovou, formylovou, chráněnou formylovou, karboxylovou nebo hydroxylovou skupinu a

její soli, jako meziprodukt pro přípravu sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I.

- 25 28. Způsob přípravy heterocyklické sloučeniny podle nároku 1 až 26, obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 až 26 uvedený význam, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XIV, kde jednotlivé symboly mají v nároku 27 uvedený význam, s příslušným derivátem 2,3-diaminopyridinu nebo s příslušným derivátem 4,5-diaminopyridinu a popřípadě se získaný produkt nechá reagovat s oxidačním činidlem.

- 30 29. Farmaceutický prostředek pro léčení nebo předcházení diabetes nebo hyperlipemie a jejich komplikací, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje aktivní množství heterocyklické sloučeniny podle nároků 1 až 26 ve směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

- 35 30. Použití heterocyklické sloučeniny podle nároků 1 až 26 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení nebo předcházení diabetes nebo hyperlipemie a jejich komplikací u savců, zvláště u lidí.

40

Konec dokumentu
