

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-3572**
(22) Přihlášeno: **07.04.2000**
(30) Právo přednosti: **09.04.1999 FR 9904440**
(40) Zveřejněno: **15.05.2002**
(Věstník č. 5/2002)
(47) Uděleno: **20.04.2011**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **01.06.2011**
(Věstník č. 22/2011)
(86) PCT číslo: **PCT/FR2000/000881**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/061587**

(11) Číslo dokumentu:

302 455

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 495/14 (2006.01)
C07D 243/06 (2006.01)
C07D 243/10 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 0 176 928; WO 98/11110; GB 2 242 427; CZ 2000-4640; CA 2 144 985.

(73) Majitel patentu:

IPSEN PHARMA, S.A.S., 92100 Boulogne-Billancourt,
FR

(72) Původce:

Liberatore Anne-Marie, Auffargis, FR
Bigg Dennis, Gif-sur-Yvette, FR

(74) Zástupce:

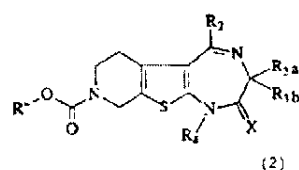
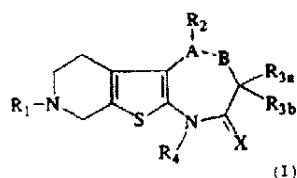
Společná advokátní kancelář Všečeka Zelený Švorčík
Kalenský a partneři, JUDr. Otakar Švorčík, Hálkova 2,
Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

**Pyrido-thieno-diazepiny, způsob jejich přípravy
a farmaceutické kompozice s jejich obsahem**

(57) Anotace:

Řešení se týká nových pyrido-thieno-diazepinů obecného vzorce 1, způsobu jejich přípravy, meziprojektu obecného vzorce 2, farmaceutických kompozic s jejich obsahem a jejich použití pro léčení patologických stavů nebo onemocnění, na kterých se podílí jeden nebo více receptorů somatostatinu.



CZ 302455 B6

Pyrido-thieno-diazepiny, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice s jejich obsahem

5 Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových pyrido-thieno-diazepinů, způsobu jejich přípravy a farmaceutických kompozic s jejich obsahem. Tyto diazepiny jsou obzvláště užitečné pro léčení patologických stavů nebo onemocnění, na kterých se podílí jeden nebo více receptorů somatostatinu.

10

Dosavadní stav techniky

Somatostatin (SST) byl poprvé izolován jako faktor inhibující sekreci růstového hormonu (Brazeau P. a kol., Science 1973, 179, 77 až 79). Tato látka je známa ve dvou formách jako somatostatín 14 a somatostatín 28 a je široce rozšířena ve zvířecí říši a u člověka. Peptidy této třídy také působí jako neurotransmitery v mozku (hypothalamus, senzitivní neurony, mozková kůra) (Reisine T. a kol., Neuroscience 1995, 67, 777 až 790; Reisine a kol., Endocrinology 1995, 16:427 až 442) a v orgánech s vnitřní sekrecí (slinivka břišní, tenké střevo, ledviny, slinné žlázy, C buňky štítné žlázy a pod.). Biologická aktivita somatostatinu závisí přímo na třídě pěti nedávno klonovaných receptorů.

Jako patologické poruchy, související se somatostatinem (Moreau J. P. a kol., Life Sciences 1987, 40, 419; Harris A. G. a kol., The European Journal of Medicine, 1993, 2, 97 až 105) mohou být uvedeny například: akromegalie, adenomy hypofýzy, které nevylučují růstové hormony, adenomy hypofýzy, které vylučují thyreostimulin, Cushingův syndrom, gonadotrofinomy a prolaktinomy, katabolické vedlejší účinky glukokortikoidů, adenomy hypofýzy s endokrinním působením, diabetes typu I, diabetická retinopatie, diabetická nefropatie, hyperthyroidismus, gigantismus, endokrinní gastroenteropankreatické nádory včetně karcinoidu, VIPom, inzulinom, nesidioblastom, hyperinzulinemie, glukagonom, gastrinom a Zollinger-Ellisonův syndrom, GRFom stejně tak jako akutní krvácení esofageálních varixů, gastroesofageální reflux, gastroduodenální reflux, pankreatitida, enterokutánní a pankreatické píštěle, ale také průjmy, refraktorní průjmy při získaném imunodepresivním syndromu, chronické sekreční průjmy, průjmy související se syndromem dráždivého tračníku, poruchy související s peptidem uvolňujícím gastrin, sekundární patologie střevního štěpu, portální hypertenze stejně tak jako krvácení varixů u pacientů s cirhózou, gastro-intestinální krvácení, krvácení gastroduodenálního vředu, Crohnova nemoc, systémové sklerózy, dumping syndrom, syndrom tenkého střeva, hypotenze, sklerodermie a medulární karcinom štítné žlázy, nemoci související s buněčnou hyperproliferací jako jsou rakoviny a obzvláště rakovina prsu, rakovina prostaty, rakovina štítné žlázy stejně jako rakovina slinivky břišní a kolorektální nádor, fibrózy a obzvláště fibróza ledvin, fibróza jater, fibróza plic, fibróza kůže, také fibróza centrálního nervového systému stejně tak jako nosu a fibróza indukovaná chemoterapií a další terapeutické oblasti jako je například cefalea včetně cefalea související s nádory hypofýzy, bolest, panické ataky, chemoterapie, jizvení ran, selhání ledvin v důsledku opožděného vývoje a opožděný vývoj související s obezitou, opožděný vývoj dělohy, dysplasie kostry, Noonanův syndrom, syndrom spánkového apnoe, Gravesova nemoc, syndrom polycystických ovárií, pankreatické pseudocysty a ascity, leukemie, meningiom, kancerózní cachexie, inhibice H. pylori, psoriáza, osteoporóza stejně tak jako Alzheimerova nemoc.

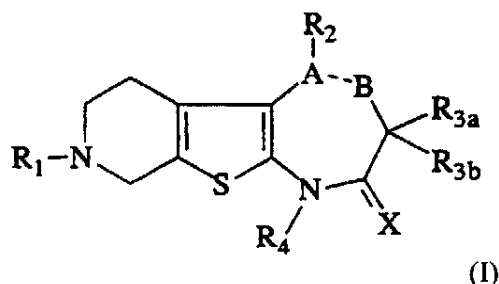
Tyto diazepiny mají afinitu a selektivitu k receptorům somatostatinu. Klinické aplikace přírodního somatostatinu a jeho peptidových analogů jsou často omezené. Hlavní příčinou je často omezená biologická dostupnost při podávání cestou orální a nízká selektivita (Robinson, C., Drugs of the Future, 1994, 19, 992; Rebi, J. C. a kol., TIPS, 1995, 16, 110). Vzhledem k jejich nepeptidové struktuře se sloučeniny podle předloženého vynálezu, agonisté nebo antagonisté somatostatinu, zdají být méně náchylné k metabolické degradaci než přírodní hormon a jeho peptidové analogy a mají proto lepší dobu působení. Tyto sloučeniny mohou být výhodně použity

55

pro léčení patologických stavů nebo onemocnění uvedených výše, na kterých se podílí jeden (nebo více) receptorů somatostatinu.

Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



v jejich racemické, nebo enantiomerní nebo diastereoizomerní formě nebo jejich směsí, kde

R_1 představuje atom vodíku nebo zbytek obecného vzorce $R'_1-NH-C(Y)-$;

R'_1 představuje arylový nebo heteroarylový zbytek, arylové a heteroarylové zbytky jsou popřípadě substituované;

R_2 představuje nižší alkyl, trifluormethylový zbytek nebo fenylový zbytek, popřípadě substituovaný;

X a Y představují nezávisle na sobě O nebo S ;

R_{3a} představuje atom vodíku, nižší alkyl, hydroxy zbytek nebo zbytek obecného vzorce $-OC(O)R'_{3a}$;

R'_{3a} představuje alkylový zbytek obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, popřípadě substituovaný;

R_{3b} představuje atom vodíku nebo nižší alkylový zbytek;

R_4 představuje zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-CH(R'_4)R''_4$;

n představuje hodnoty 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6;

R'_4 a R''_4 představují nezávisle na sobě atom vodíku, zbytky nižší alkyl, cykloalkyl, nižší cykloalkylalkyl, aryl, nižší arylalkyl, heteroaryl, nižší heteroarylalkyl, arylkarbonyl nebo adamantyl, tyto zbytky jsou popřípadě substituované;

$A-B$ představuje $-C=N-$ nebo $-C-N(R_5)-$;

R_5 představuje atom vodíku, nižší alkyl, nižší alkenylový zbytek nebo zbytek obecného vzorce $-C(O)-(CH_2)_p-R'_5$;

R'_5 představuje atom vodíku, zbytek amino, nižší alkyl amino, di(nižší alkyl)amino, cykloalkyl, heterocykloalkyl, guanidyl popřípadě substituovaný skupinami nitro nebo kyano, popřípadě substituovaný aryl, heteroaryl nebo zbytek obecného vzorce $-NH-C(O)-(CH_2)_e-NH-C(O)-(CH_2)_dNH_2$;

p představuje hodnoty 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10;

c a d představují nezávisle na sobě hodnoty 0, 1, 2 nebo 3;

5 nebo sůl těchto sloučenin.

Předložený vynález se obzvláště týká sloučenin obecného vzorce I, jako byly definovány výše, ve kterých substituenty, stejné nebo různé, arylového nebo heteroarylového zbytku představovaného symbolem R'_1 , jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího následující zbytky: nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkylthio, nižší alkoxykarbonyl, nižší alkylsulfonyl, atom halogenu, zbytky trifluormethyl, trifluormethyloxy, hydroxy, nitro, kyano, aryl, aryloxy, cykloalkyl nebo heterocykloalkyl;

15 substituenty, stejné nebo různé, fenylového zbytku představovaného symbolem R_2 jsou zvoleny ze souboru zahrnujícího zbytky: hydroxy, halogen, nižší alkyl nebo nižší alkoxy;

substituenty, stejné nebo různé, alkylového zbytku představovaného symbolem R'_{3a} jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího následující zbytky: cykloalkyl; heterocykloalkyl; aryl; heteroaryl; guanidyl popřípadě substituovaný skupinami nitro nebo kyano; zbytek obecného vzorce $NR''^{3a}R'''^{3a}$ ve kterém R''^{3a} a R'''^{3a} představují nezávisle na sobě atom vodíku, zbytky nižší alkyl, aryl, nižší arylalkyl, nižší heteroarylalkyl, alkylkarbonyl nebo alkoxykarbonyl;

25 substituenty, stejné nebo různé, zbytků alkyl, cykloalkyl, cykloalkyl alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, arylkarbonyl nebo adamantyl, představovaných nezávisle na sobě symboly R'_4 a R''_4 , jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího hydroxy, atom halogenu, trifluormethylový zbytek, nižší alkylový nebo nižší alkoxy zbytek;

30 substituenty, stejné nebo různé, arylu představovaného symbolem R'_5 jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího následující zbytky: alkyl nebo alkoxyalkyl, přitom tyto zbytky alkyl nebo alkoxyalkyl jsou popřípadě substituovány skupinami oxy a amino.

35 Ve výše uvedených definicích výraz „atom halogenu“ představuje fluor, chlor, brom nebo jod, výhodně chlor, fluor nebo brom. Výraz nižší alkyl výhodně představuje alkylový zbytek, který má 1 až 6 atomů uhlíku, přímý nebo rozvětvený, a obzvláště alkylový zbytek, který má 1 až 4 atomů uhlíku jako jsou zbytky methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl a terc-butyl, ale také může představovat zbytek pentyl, isopentyl, hexyl nebo isohexyl.

40 Nižší alkoxy zbytky mohou odpovídat alkylovým zbytkům uvedeným výše, jako jsou například zbytky methoxy, ethoxy, propyloxy nebo isopropyloxy, ale také lineární, sekundární nebo terciární butoxy. Výraz nižší alkylthio výhodně označuje zbytky, ve kterých alkylový zbytek je jako bylo definováno výše, jako je například methylthio, ethylthio. Výraz nižší alkenyl výhodně označuje alkenylový zbytek, který má 1 až 6 atomů uhlíku, jako je například vinyl, allyl, butenyl. Výraz alkoxyalkyl výhodně označuje zbytek ve kterém alkoxy zbytek a alkylový zbytek jsou jako bylo definováno výše.

45 Výraz cykloalkyl výhodně označuje kruhy cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl nebo cyklohexyl. Výraz heterocykloalkyl označuje nasycený cykloalkyl, obsahující 2 až 7 atomů uhlíku a alespoň jeden heteroatom. Tento zbytek může obsahovat několik stejných nebo různých heteroatomů. Výhodně jsou tyto heteroatomy zvoleny ze souboru, zahrnujícího kyslík, síru nebo dusík. Jako příklady heterocykloalkylů mohou být uvedeny následující kruhy: pyrrolidin, imidazolidin, pyrazolidin, isothiazolidin, thiazolidin, isoxazolidin, oxazolidin, piperidin, piperazin nebo morfolin.

55 Výraz aryl představuje aromatický zbytek, tvořený kruhem nebo kondenzovanými kruhy, jako je například zbytek fenyl nebo naftyl. Výraz aryloxy výhodně označuje zbytky, ve kterých arylový

zbytek je jak bylo definováno výše, jako je například fenoxý zbytek. Výraz heteroaryl označuje aromatický zbytek, tvořený kruhem nebo kondenzovanými kruhy, s alespoň jedním kruhem obsahujícím jeden nebo více stejných nebo různých heteroatomů, zvolených ze souboru, zahrnujícího síru, dusík nebo kyslík. Jako příklad heteroarylových zbytků mohou být uvedeny následující zbytky: thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidyl, benzothienyl, benzofuryl a indolyl.

Nižší arylalkylové zbytky označují zbytky, ve kterých odpovídající arylové a nižší alkylové zbytky jsou jak bylo definováno výše, jako je například benzyl, fenethyl nebo naftylmethyl. Nižší heteroarylalkylové zbytky označují zbytky, ve kterých heteroaryl a nižší alkyl jsou jak bylo definováno výše, jako je například indolylmethyl, thienylmethyl, furylmethyl. Výraz „nižší cykloalkylalkyl“ označuje zbytky, ve kterých cykloalkylový a nižší alkylový zbytek jsou jak bylo definováno výše.

Výraz alkylsulfonyl výhodně označuje zbytky, ve kterých alkylový zbytek je jak bylo definováno výše. Podobně výraz arylkarbonyl, alkoxykarbonyl a alkylkarbonyl výhodně označuje zbytky, ve kterých aryl, alkoxy a alkyl jsou jak bylo definováno výše. Výrazy nižší alkyl amino a di(nižší alkyl)amino výhodně označují zbytky, ve kterých zbytky alkyl jsou jak bylo definováno výše, jako je například methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino nebo (methyl)(ethyl)-amino.

Při výše uvedených definicích substituentů může mít sloučenina obecného vzorce I, jak byl definován výše, jeden nebo více asymetrických uhlíků. Předložený vynález se týká sloučenin obecného vzorce I, jak byl definován výše, ve kterých sloučeniny se mohou nacházet v racemické, enantiomerní nebo diastereoizomerní formě nebo ve formě jejich směsi.

Předložený vynález se především týká sloučenin obecného vzorce I, jak byl definován výše, ve kterém R'_1 představuje arylový zbytek, popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty, stejnými nebo různými, zvolenými ze souboru, zahrnujícího následující zbytky: nižší alkoxy, trifluormethyl nebo nitro;

R_2 představuje nižší alkylový zbytek nebo zbytek fenyl, popřípadě substituovaný jednou nebo více skupinami, stejnými nebo různými, zvolenými ze souboru, zahrnujícího atom halogenu nebo nižší alkyl;

R_{3a} představuje atom vodíku, hydroxy nebo zbytek obecného vzorce $-OC(O)R'_{3a}$;

R'_{3a} představuje přímý nebo rozvětvený alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty, stejnými nebo různými, obecného vzorce $NR''_{3a}R'''_{3a}$ ve kterém R''_{3a} a R'''_{3a} představují nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkyl nebo alkoxykarbonyl.

R_{3b} představuje atom vodíku;

R'_4 a R''_4 představují nezávisle na sobě atom vodíku, zbytky nižší alkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl, arylkarbonyl nebo adamantyl;

A---B představuje $-C=N$,

a výhodně

R'_1 představuje fenylový zbytek, popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty, stejnými nebo různými, zvolenými ze souboru, zahrnujícího následující zbytky: nižší alkoxy, trifluormethyl nebo nitro;

R_2 představuje nižší alkylový zbytek nebo fenylový zbytek popřípadě substituovaný jedním nebo více skupinami, stejnými nebo různými, zvolenými ze souboru, zahrnujícího: methyl, chlor nebo fluor;

- 5 R'_{3a} představuje přímý nebo rozvětvený alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo více amino skupinami;

R'_4 a R''_4 představují nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkyl, cyklohexyl, fenylyl, pyridyl, fenyلكarbonyl nebo adamantyl;

- 10 Výhodněji jsou předmětem předloženého vynálezu sloučeniny popsané dále v příkladové části, ve kterých A---B představuje $-C=N-$, obzvláště sloučeniny ve kterých zbytky R_1 ; R'_1 ; Y; R_2 ; R_{3a} ; R_{3b} ; X; n; R'_4 ; R''_4 mají následující významy:

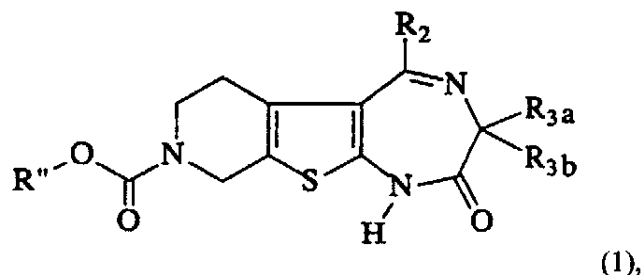
- 15 H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
 H; --; 2-Cl-Phe; H; H; S; 1; H; Phe;
 H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; H; Phe;
 H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; fenyلكarbonyl;
 H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; Phe;
- 20 H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; cyklohexyl;
 H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 4; H; H;
 H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; Phe; Phe;
 H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; Me; Me;
 H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; adamantyl;
- 25 H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 1; H; pyridyl;
 H; --; Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
 H; --; 4-Cl-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
 H; --; 2-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
 H; --; 4-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
- 30 H; --; 2-Me-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
 H; --; terc-butyl; H; H; O; 1; H; Phe;
 H; --; 2-Cl-Phe; OH; H; O; 1; H; Phe;
 H; --; 2-Cl-Phe; $OC(O)-(CH_2)_6NH_2$; H; O; 1; H; Phe;
 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2- NO_2 -4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
- 35 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2- NO_2 -4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; H; Phe;
 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2- NO_2 -4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; S; 1; H; Phe;
 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2- NO_2 -4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; fenyلكarbonyl;
 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2- NO_2 -4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; Phe;
 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2- NO_2 -4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 4; H; H;
- 40 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2- NO_2 -4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; cyklohexyl;
 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2- NO_2 -4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; Phe; Phe;
 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2- NO_2 -4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; Me; Me;
 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2- NO_2 -4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; adamantyl;
 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2- NO_2 -4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 1; H; pyridyl;
- 45 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2- NO_2 -4-MeO-Phe; S; Phe; H; H; O; 1; H; Phe;

- $R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 4-Cl-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 4-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2-F₃C-Phe; O; 4-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
 5 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Me-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; terc-butyl; H; H; O; 1; H; Phe;
 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; OH; H; O; 1; H; Phe;
 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; -OC(O)-(CH₂)₆NH₂; H; O; 1; H; Phe,
- 10 kde Phe označuje zbytek fenyl.
- Ještě výhodněji jsou předmětem předloženého vynálezu sloučeniny obecného vzorce I definovaného výše, ve kterém
- 15 R'_1 představuje arylový zbytek popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty, stejnými nebo různými, zvolenými ze souboru, zahrnujícího následující zbytky: nižší alkoxy nebo nitro;
- R_2 představuje fenylový zbytek popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo různými atomy halogenu;
- 20 R_{3a} a R_{3b} představují atom vodíku;
- R'_4 a R''_4 představují nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylový zbytek nebo arylový zbytek;
- 25 A---B představuje -C-N(R₅)-;
- R_5 představuje atom vodíku, nižší alkenylový zbytek nebo zbytek obecného vzorce -C(O)-(CH₂)_p-R'₅;
- 30 a výhodně
- R'_1 představuje fenylový zbytek popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty, stejnými nebo různými, zvolenými ze souboru, zahrnujícího následující zbytky: nižší alkoxy nebo nitro;
- 35 R_2 představuje nižší alkyl nebo fenylový zbytek popřípadě substituovaný atomem chloru;
- R'_4 a R''_4 představují nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkyl nebo fenyl;
- R_5 představuje atom vodíku, pentenyl nebo zbytek obecného vzorce -C(O)-R'₅;
- 40 R'_5 představuje atom vodíku, zbytek amino, cyklopentyl, indolyl, zbytek -NH-C(O)-CH₂-NH-C(O)-CH₂-NH₂ nebo fenyl popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty, stejnými nebo různými, zvolenými ze souboru, zahrnujícího zbytky alkyl a alkoxyalkyl, přitom tyto zbytky alkyl a alkoxyalkyl jsou popřípadě substituovány skupinou oxy a amino.
- 45 Ještě výhodněji jsou předmětem předloženého vynálezu sloučeniny popsané dále v příkladové části, ve kterých A---B představuje -C-N(R₅)-, obzvláště sloučeniny, ve kterých zbytky R_1 ; R'_1 ; Y; R_2 ; R_{3a} ; R_{3b} ; R_5 ; X; n; R'_4 ; R''_4 mají následující významy:
- 50 H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; H; O; 1; H; Phe;
 H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; H; O; 2; Me; Me;
 H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; -CH₂CH=C(Me)₂; O; 1; H; Phe;

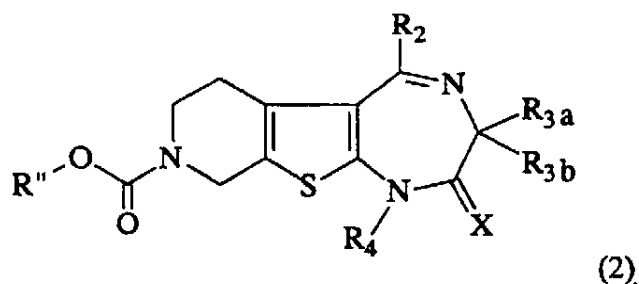
- H; -, -, 2-Cl-Phe; H; H; aminohexylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
H; -, -, 2-Cl-Phe; H; H; aminopentylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
H; -, -, 2-Cl-Phe; H; H; indolylmethylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
H; -, -, 2-Cl-Phe; H; H; aminobutylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
5 H; -, -, 2-Cl-Phe; H; H; propylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
H; -, -, 2-Cl-Phe; H; H; cyklopentylmethylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
H; -, -, 2-Cl-Phe; H; H; fenylpropylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
H; -, -, 2-Cl-Phe; H; H; fenylethylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
H; -, -, 2-Cl-Phe; H; H; 4-(L-alanoyloxymethyl)benzylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
10 H; -, -, 2-Cl-Phe; H; H; 4-aminomethylfenylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
H; -, -, Phe; H; H; NH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-C(O)-NH-CH₂-C(O)-; O; 2; Me; Me;
H; -, -, neopentyl; H; H; aminohexylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
H; -, -, isobutyl; H; H; aminohexylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
H; -, -, isobutyl; H; H; H; O; 1; H; Phe;
15 R'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; H; O; 4; H; H;
R'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; -CH₂CH=C(Me)₂; O; 1; H; Phe;
R'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; aminohexylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
R'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; propylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
R'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; cyklopentylmethylkarbonyl; O; 1; H;
20 Phe;
R'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; fenylpropylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
R'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; fenylethylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
R'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; aminobutylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
R'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; indolylmethylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
25 R'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; aminopentylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
R'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; Phe; H; H; NH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-C(O)-NH-CH₂-C(O)-; O; 2; Me; Me;
R'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; Phe; H; H; aminohexylkarbonyl; O; 2; Me; Me;
R'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; neopentyl; H; H; aminohexylkarbonyl; O; 1; H; Phe;
30 R'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; isobutyl; H; H; aminohexylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

kde Phe označuje zbytek fenyl.

35 Sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu, ve kterém A---B představuje C=N, R₁ představuje atom vodíku a R_{3a} představuje atom vodíku nebo alkylový zbytek, může být získána reakcí sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém R_2 , R_{3a} , R_{3b} mají výše uvedený význam a R'' představuje nižší alkylový zbytek nebo nižší arylalkylový zbytek, se sloučeninou R_4Z , ve které R_4 má výše uvedený význam a Z představuje odštěpitelnou skupinu, v přítomnosti silné báze, pro získání sloučeniny obecného vzorce 2



5

ve které X představuje atom kyslíku, sloučenina 2 takto získaná může být ponechána reagovat s thiačným reagentem pro získání sloučeniny vzorce 2, ve které X představuje atom síry a sloučenina vzorce 2, ve které X představuje atom kyslíku nebo atom síry, se nakonec vystaví reakci zbavení ochrany karbamátové skupiny pro získání požadovaného produktu I.

10

V průběhu přípravy sloučenin obecného vzorce 2, ve kterých X představuje atom kyslíku, se sloučeniny obecného vzorce 1 vystaví působení silné báze jako je například hydrid sodný v inertním rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran nebo dimethylformamid při teplotě přibližně 20 °C. Sloučenina R_4Z se potom přidá do reakčního média při teplotě okolo 20 °C a potom se reakční směs zahřívá na přibližně 80 °C. Odštěpitelná skupina Z sloučeniny R_4Z může být například mesylát, tosylát nebo atom halogenu (výhodně atom chloru nebo atom bromu). Příprava sloučenin vzorce 2, ve kterých X představuje atom síry, vychází ze sloučenin vzorce 2, ve kterých X představuje atom kyslíku, a může být prováděna při teplotě okolo 80 °C thiačným činidlem jako je sulfid fosforečný v rozpouštědle jako je pyridin.

20

Odstranění ochrany karbamátové skupiny, které neovlivňuje zbytek molekuly, může být prováděno známými způsoby deprotektce (T. W. Greene a kol., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 1991). Tak například pokud R'' představuje přímou alkylovou skupinu (jako je ethyl) nebo arylalkylovou skupinu (jako je benzyl), odstranění ochrany karbamátové skupiny může být prováděno za míchání reakčního média při teplotě okolí v silně kyselém prostředí jako je například v kyselině bromovodíkové (33 % v kyselině octové). V případě, kdy R'' představuje více stericky bráněnou alkylovou skupinu (jako je terc-butyl), reakce může být prováděna v kyselině trifluorooctové v inertním rozpouštědle jako je dichlormethan při teplotě okolo 20 °C.

30

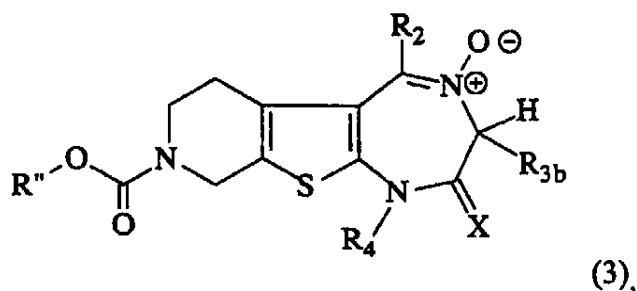
Produkty obecného vzorce 1 mohou být připraveny způsobem, který je popsán v patentu FR 2 645 153 nebo jiným podobným způsobem.

35

Jisté produkty obecného vzorce R_4Z jsou obecně komerčně dostupné (například od společnosti Acros nebo Aldrich); další mohou být připraveny z alkoholu obecného vzorce R_4-OH v inertním rozpouštědle jako je dichlormethan působením například tosylchloridu v přítomnosti triethylaminu nebo působením trifenyfosfinu a tetrabrommethanu.

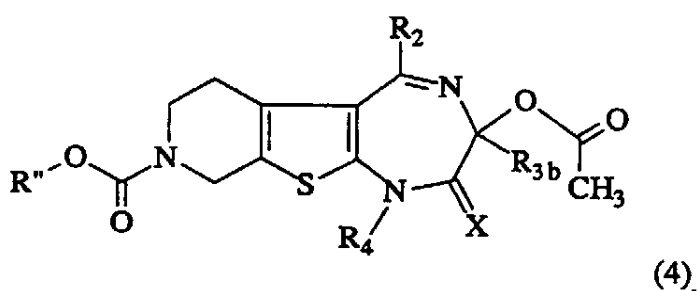
40

Sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu, ve které $A---B$ představuje $C=N$, R_1 představuje atom vodíku a R_{3a} představuje hydroxy zbytek, může být získána oxidací sloučeniny obecného vzorce 2, jako byl definován výše, v inertním rozpouštědle pro získání sloučeniny obecného vzorce 3



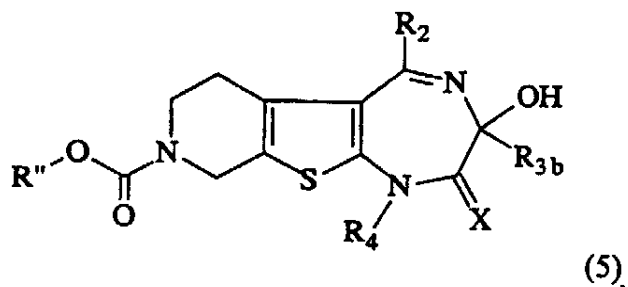
ve kterém R_2 , R_{3b} , R_4 , R'' a X mají výše uvedený význam,

- 5 a tato sloučenina obecného vzorce 3 se zpracovává acetanhydridem pro získání sloučeniny obecného vzorce 4



- 10 ve kterém R_2 , R_{3b} , R_4 , R'' a X mají výše uvedený význam,

a tato sloučenina vzorce 4 se potom saponifikuje pro získání sloučeniny obecného vzorce 5



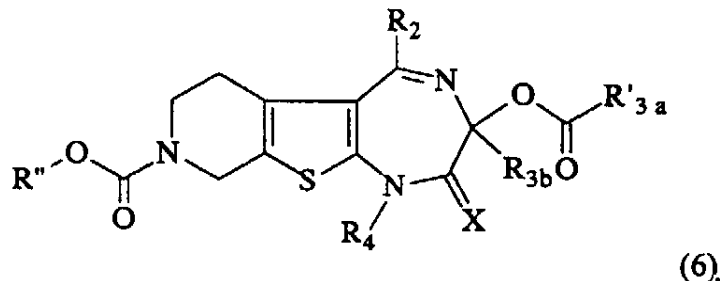
- 15 ve kterém R_2 , R_{3b} , R_4 , R'' a X mají výše uvedený význam,

- 20 a tato sloučenina vzorce 5 se nakonec podrobí reakci deprotektace karbamátu pro získání odpovídající sloučeniny obecného vzorce 1, ve kterém R_1 představuje H a R_{3a} představuje hydroxy zbytek.

- 25 Oxidace sloučeniny vzorce 2 na úrovni iminu diazepinu může být prováděna působením organického oxidačního činidla jako je například metachlorperoxybenzoová kyselina, při teplotě okolo 20 °C, v inertním rozpouštědle jako je dichlormethan nebo 1,2-dichlorethan. Reakce sloučeniny vzorce 3 s acetanhydridem je přesmyk typu podle Polonowského (Gilman N. W. a kol., J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 3969 až 3978), která může být prováděna při teplotě okolo 70 °C. Saponifikační reakce sloučeniny vzorce 4 může být prováděna působením anorganické báze jako je například hydroxid sodný nebo hydroxid lithný, v nižším alifatickém alkoholu (například methanol, ethanol), při teplotě okolo 20 °C.

30

Sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu, ve které A---B představuje C=N, R₁ představuje atom vodíku a R_{3a} představuje zbytek -OC(O)-R'_{3a}, může být získána reakcí sloučeniny obecného vzorce 5, jak byla definována výše, s kyselinou obecného vzorce R'_{3a}C(O)OH, ve kterém R'_{3a} má výše uvedený význam, pro získání sloučeniny obecného vzorce 6



ve kterém R_2 , R'_{3b} , R_{3b} , R_4 , R'' a X mají výše uvedený význam,

10 a tato sloučenina vzorce 6 se nakonec vystaví reakci deprotektce karbamátu pro získání odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 představuje H a R_{3a} představuje zbytek $-\text{OC(O)}-\text{R}'_{3a}$.

15 Přeměna sloučeniny vzorce 5 na sloučeninu vzorce 6 může být prováděna za podmínek podobných podmínkám esterifikačních reakcí, známých odborníkovi v oboru; tak například může být prováděna při teplotě okolo 20 °C v inertním rozpouštědle jako je dichlormethan nebo 1,2-dichlorethan.

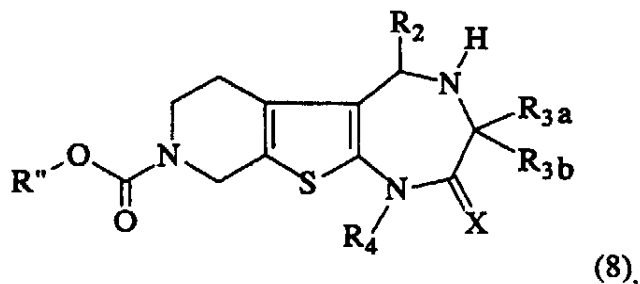
20 Sloučeniny obecného vzorce I podle předloženého vynálezu, ve kterých A---B představuje C=N, R₁ představuje zbytek obecného vzorce R'₁-NH-C(Y)-, mohou být připraveny způsobem spočívajícím v reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₁ představuje atom vodíku, se sloučeninou obecného vzorce 7



ve kterém R' a Y mají výše uvedený význam, pro vytvoření zvolené sloučeniny obecného vzor-
ce I.

30 V průběhu přípravy sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 představuje zbytek obecného vzorce $R'_1-NH-C(Y)-$, adice sloučeniny obecného vzorce 7 na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R_1 představuje atom vodíku, se snadno provádí při teplotě okolo 20 °C v chlorovaném rozpouštědle jako je dichlormethan nebo 1,2-dichlorethan. Produkty obecného vzorce 7 jsou převážně komerčně dostupné nebo mohou být připraveny reakcí odpovídajícího aminu s (thio)fosgenem způsobem známým odborníkovi v oboru.

Sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu, ve kterých A---B představuje —C—N(R₅)—, R₁ a R₅ představují atom vodíku a R_{3a} představuje atom vodíku nebo alkylový zbytek, může být získána působením mírného redukčního činidla v kyselém prostředí na sloučeninu obecného vzorce 2, jak byl definován výše, pro získání sloučeniny obecného vzorce 8

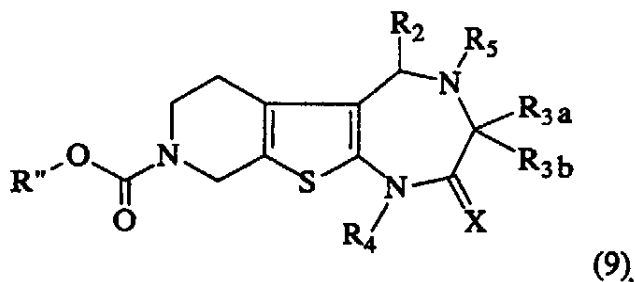


ve kterém R_2 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , X a R'' mají výše uvedený význam,

- 5 a tato sloučenina vzorce 8 se vystaví reakci deprotektace karbamátu pro získání požadovaného produktu vzorce I, ve kterém R_1 představuje atom vodíku.

10 V průběhu redukce sloučeniny vzorce 2 pro získání sloučeniny vzorce 8 může jako mírné redukční činidlo být použita látka jako je kyanoborhydrid sodný v rozpouštědle jako je nižší alkoholové rozpouštědlo (například methanol, ethanol) při teplotě okolo 20 °C.

15 Sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu, ve které A---B představuje C---NR₅, R_1 představuje atom vodíku, R_{3a} představuje atom vodíku nebo alkylový zbytek a R_5 představuje alkenylový zbytek, může být získána reakcí sloučeniny obecného vzorce 8, jak byl definován výše, se sloučeninou obecného vzorce Z'R₅, ve které R_5 má výše uvedený význam a Z' představuje odštěpitelnou skupinu, v přítomnosti silné anorganické báze v inertním rozpouštědle, pro získání sloučeniny obecného vzorce 9



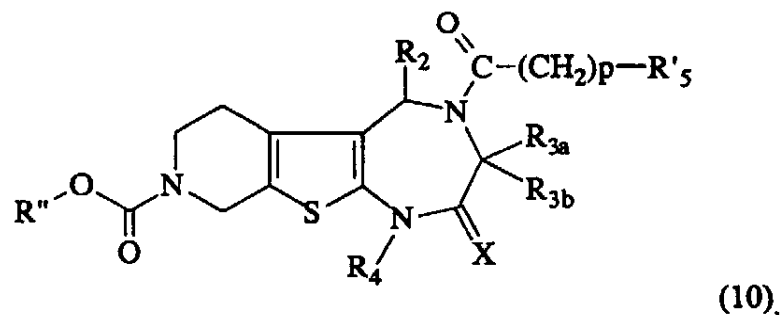
20 ve které R_2 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , X a R'' a R_5 mají výše uvedený význam,

- 25 a tato sloučenina vzorce 9 se vystaví reakci deprotektace karbamátu pro získání požadovaného produktu vzorce I, ve kterém R_1 představuje atom vodíku.

Příprava sloučeniny vzorce 9, vycházející ze sloučeniny vzorce 8, může být prováděna působením hydridu sodného v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran při teplotě okolo 60 °C. Odštěpitelná skupina Z' sloučeniny Z'R₅ může být mesylát, tosylát nebo atom halogenu.

30 Sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu, ve které A---B představuje C---N(R₅)-, R_1 představuje atom vodíku, R_{3a} představuje atom vodíku nebo alkylový zbytek a R_5 představuje zbytek C(O)-(CH₂)_pR', může být získána reakcí sloučeniny obecného vzorce 8, jak byl definován výše, s kyselinou obecného vzorce R'-s-(CH₂)_pC(O)OH, ve kterém R' a p mají výše uvedený význam, pro získání odpovídající sloučeniny obecného vzorce 10,

35



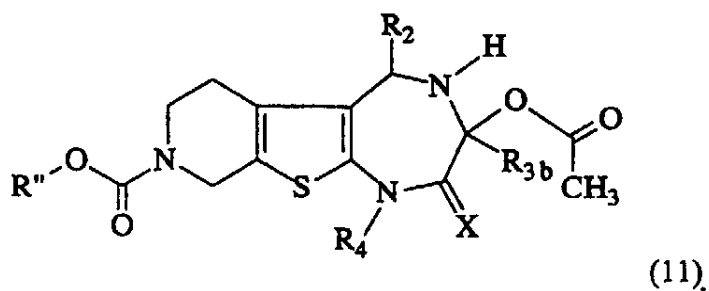
ve které R_2 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , X , R' , p a R'_5 mají výše uvedený význam,

- 5 a tato sloučenina vzorce 10 se vystaví reakci deprotektace karbamátu pro získání požadovaného produktu vzorce I, ve kterém R_1 představuje atom vodíku.

Reakce sloučeniny $R'_5-(CH_2)_pC(O)OH$ se sloučeninou vzorce 8 může být prováděna za podmínek podobných peptidovým kopulačním reakcím. Může být prováděna při teplotě okolo $20^\circ C$ v inertním rozpouštědle jako je dichlormethan nebo 1,2-dichlorethan.

Sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu, ve které $A---B$ představuje $-C-N(R_5)-$, R_1 představuje atom vodíku a R_{3a} představuje hydroxy zbytek, může být získána redukcí sloučeniny obecného vzorce 4, pro získání sloučeniny obecného vzorce 11

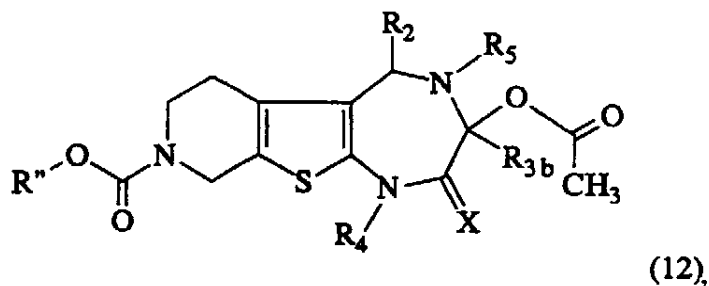
15



ve které R_2 , R_{3b} , R_4 , X a R'' mají výše uvedený význam,

- 20 a tato sloučenina vzorce 11

- se buď vystaví saponifikační reakci a potom reakci deprotektace karbamátu pro získání požadovaného produktu vzorce I, ve kterém R_1 a R_5 představují atom vodíku;
- 25 - nebo se zpracovává sloučeninou obecného vzorce halogen- R_5 , ve kterém R_5 představuje alkenylový zbytek nebo kyselinou obecného vzorce $R'_5-(CH_2)_pC(O)OH$, ve kterém R'_5 a p mají výše uvedený význam, pro získání sloučeniny obecného vzorce 12

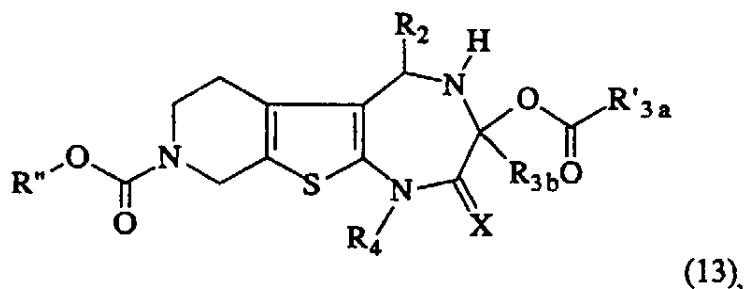


30

ve kterém R_2 , R_{3b} , R_4 , X a R'' mají výše uvedený význam a R_5 představuje alkenylový zbytek, respektive $R'_5-(CH_2)_pC(O)-$,

5 a tato sloučenina vzorce 12 se nakonec vystaví saponifikační reakce a potom reakci deprotektce karbamátu, pro získání požadovaného produktu vzorce I, ve kterém R_1 představuje atom vodíku a R_5 představuje alkenylový zbytek nebo $R'_5-(CH_2)_pC(O)-$.

10 Sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu, ve které A---B představuje $-C-N(R_5)-$, R_1 představuje atom vodíku a R_{3a} představuje zbytek $-OC(O)-R'_{3a}$, může být získána redukcí sloučeniny obecného vzorce 6, pro získání sloučeniny obecného vzorce 13

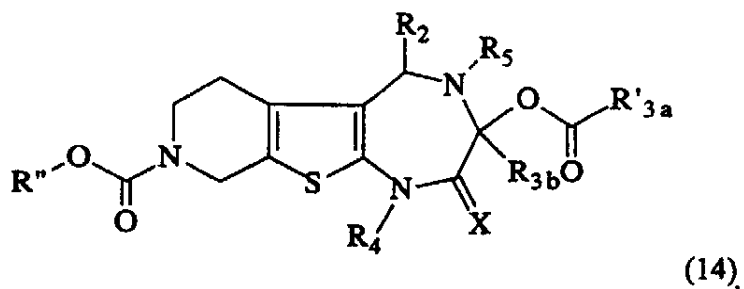


15 ve kterém R_2 , R'_{3a} , R_{3b} , R_4 , X a R'' mají výše uvedený význam,

a tato sloučenina vzorce 13

– se buď vystaví reakci deprotektce karbamátu pro získání požadovaného produktu vzorce I, ve kterém R_1 a R_5 představují atom vodíku;

20 – nebo se zpracovává sloučeninou halogen- R_5 , ve které R_5 představuje alkenylový zbytek nebo kyselinou obecného vzorce $R'_5-(CH_2)_pC(O)OH$, ve kterém R'_5 a p mají výše uvedený význam, pro získání sloučeniny obecného vzorce 14



25

ve kterém R_2 , R'_{3a} , R_{3b} , R_4 , X a R'' mají výše uvedený význam,

a R_5 představuje alkenylový zbytek, respektive $R'_5-(CH_2)_pC(O)-$,

30

a tato sloučenina vzorce 14 se nakonec vystaví reakci deprotektce karbamátu pro získání požadovaného produktu vzorce I, ve kterém R_1 představuje atom vodíku a R_5 představuje alkenylový zbytek, respektive $R'_5-(CH_2)_pC(O)-$.

35

Podmínky adice zbytku R_5 (jiného než H) na dusíkový atom diazepinů vzorce 11 a 13 jsou identické reakci za podmínek pro přípravu sloučenin vzorců 9 a 10. Reakce deprotektce karbamátů vzorce 5, 6, 8, 9, 10, 13 a 14 jsou stejné, jako bylo definováno výše; zbytek R'' se zvolí v souladu s dalšími funkčními skupinami, které jsou přítomny v molekule a s cílem získání selektivní deprotektce karbamátové skupiny $R''OC(O)N-$.

Sloučeniny obecného vzorce I podle předloženého vynálezu, ve kterých A---B představuje $-C-N(R_5)-$ a R_1 představuje zbytek obecného vzorce $R'_1-NH-C(Y)-$, mohou být připraveny působením sloučeniny obecného vzorce 7: $R'_1-N=C=Y$, ve kterém R'_1 a Y mají výše uvedený význam, na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R_1 představuje atom vodíku, pro vytvoření zvolené sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce 2 jsou nové. Předložený vynález se také týká produktů obecného vzorce 2 jako nových průmyslových produktů a obzvláště jako nových průmyslových produktů určených pro přípravu sloučenin obecného vzorce I podle předloženého vynálezu.

Sloučeniny I podle předloženého vynálezu mají užitečné farmakologické vlastnosti. Bylo například zjištěno, že sloučeniny I podle předloženého vynálezu mají vysokou afinitu pro jeden (nebo více) receptorů somatostatinu. Mohou proto být použity jako nepeptidoví agonisté nebo antagonisté somatostatinu selektivním nebo neselektivním způsobem. Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou proto být použity v různých terapeutických aplikacích. Mohou být výhodně použity pro léčení patologických stavů nebo onemocnění, které byly uvedeny výše a ve kterých se účastní jeden (nebo více) receptorů somatostatinu.

Ilustrace farmakologických vlastností sloučenin podle předloženého vynálezu bude podána dále v experimentální části.

Předložený vynález se také týká léčiv produktů obecného vzorce I, jak byl definován výše, stejně tak jako adičních solí uvedených produktů obecného vzorce I s farmaceuticky přijatelnými anorganickými nebo organickými kyselinami a dále se týká farmaceutických kompozic, které obsahují jako účinnou složku alespoň jedno z léčiv uvedených výše v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Farmaceutické kompozice mohou být ve formě pevné látky, například prášky, granule, tablety, želatinové kapsle nebo čípky. Vhodný pevný nosič může být například fosforečnan vápenatý, stearan hořečnatý, talek, cukry, laktóza, dextrin, škrob, želatina, celulóza, methylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, polyvinylpyrrolidin a vosk.

Farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu podle předloženého vynálezu mohou být také v kapalně formě, jako jsou například roztoky, emulze, suspenze nebo sirupy. Vhodným kapalným nosičem může být například voda, organická rozpouštědla jako je glycerol nebo glykoly, stejně tak jako jejich směsi v různých poměrech ve vodě, s přidanými farmaceuticky přijatelnými oleji nebo tuky. Sterilní kapalně kompozice mohou být použity pro intramuskulární, intraperitoneální nebo subkutánní injekce a sterilní kompozice mohou také být podávány intravenózně.

Všechny technické a vědecké výrazy uváděné dále mají významy známé odborníkovi v oboru. Podobně jsou všechny patenty (nebo patentové přihlášky) stejně tak jako další bibliografické reference zahrnuty jako reference.

Následující příklady jsou podávány pro ilustraci výše uvedených procedur a nesmí být v žádném případě považovány za omezení rozsahu předmětu předloženého vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

5 Příklad 1

5-(2-Chlorfenyl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-1-(2-fenylethyl)-2H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-2-on

10 1. krok

ethyl-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]-thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-8-karboxylát

15 18 g ethyl-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-2-oxo-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-8-karboxylátu (4,46 mmol) se rozpustí pod argonovou atmosférou v 180 ml bezvodého dimethylformamidu. Přidá se 60% hydrid sodný (1,784 g, 4,46 mmol) a potom se reakční směs zahřívá po dobu přibližně 30 minut při teplotě 50 °C, dokud nepřestane vývin. Reakční směs se ochladí na teplotu okolo 20 °C a potom se stříkačkou přidá 2-bromethylbenzen (6,2 ml, 4,46 mmol). Míchání se provádí po dobu 16 hodin při teplotě 23 °C a potom se reakční směs vleje do nasyceného roztoku amoniumchloridu (400 ml). Extrakce se provádí ethylacetátem (2x 500 ml). Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým a potom se rozpouštědlo odpaří v rotační odparce. Po čištění chromatografií na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát-heptan: 0:100 až 20:80) se frakce obsahující pouze produkt odpaří a požadovaný produkt se získá ve formě bílého amorfního prášku (20,3 g, 89 %).

Teplota tání: 70 až 78 °C.

30 NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,07 (m, 3H); 1,46 (m, 1H); 1,93 – 1,97 (m, 1H), (m, 1H); 2,85 (m, 2H); 3,08 (m, 1H); 3,69 (m, 2H); 3,69 (m, 1H); 4,02 (m, 2H); 4,38 (m, 2H); 4,73 (m, 2H); 7,20 – 7,49 (m, 9H).

IR (cm⁻¹): 3427; 2978; 2927; 1686 (ν C=O karbamát); 1678 (ν laktam); 1231, 1115; 761.

35 2. krok

5-(2-Chlorfenyl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-1-(2-fenylethyl)-2H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-2-on

40 Směs obsahující sloučeninu získanou v předchozím kroku (20,3 g, 0,04 mol) v 33% roztoku kyseliny bromovodíkové v kyselině octové (500 ml) se míchá po dobu 12 hodin při teplotě okolo 20 °C. Reakční směs se zahřívá po dobu 3 hodin na teplotu 40 °C a potom se kyseliny odpaří v rotační odparce. Získaný olej se vyjme v 300 ml vody a potom se pomalu a opatrně přidá nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (300 ml). Extrakce se provádí dichlormethanem (2x 300 ml), následuje sušení nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří pro získání požadovaného produktu ve formě purpurově-modrého amorfního prášku (17 g, 97 %).

Teplota tání: 70 až 78 °C.

IR (cm⁻¹): 3427; 2978; 2927; 1678 (ν laktam); 1231, 1115; 761.

50 HPLC (UV): 99.

Příklad 2

5 5-(2-Chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-N-(4-methoxy-2-nitrofenyl)-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-8-karbothioamid

Směs obsahující 5-(2-chlorfenyl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-1-(2-fenylethyl)-2H-pyrido-
[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-2-on (0,2 g, 0,46 mmol) a 4-methoxy-2-nitroisothio-
10 kyanát (0,096 g, 0,46 mmol) v 4 ml bezvodého dichlormethanu se míchá po dobu 3 hodin při tep-
lotě okolo 20 °C a pod argonovou atmosférou. Do reakční směsi se přidá ether (2 ml) a míchání
se provádí po dobu přibližně třiceti minut, dokud dochází k precipitaci. Pevná látka se filtruje na
fritě a promývá isopropyletherem (2x 5 ml) a potom isopentanem (5 ml). Po sušení za vakua při
teplotě pod 100 °C se požadovaný produkt získá ve formě žlutého prášku (0,195 g, 66 %).

15 Teplota tání: 145 až 150 °C.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,70 (m, 1H); 2,12 (m, 1H); 2,81 – 2,8 (m, 2H); 3,55 (m, 1H);
3,74 (m, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,73 – 4,82 (m, 2H); 5,42
(m, 1H); 7,20 – 7,51 (m, 12H); 9,49 (s, 1H).

20 IR (cm⁻¹): 3427; 2978; 2927; 1678 (ν C=O laktam); 1530; 1210; 1030.

HPLC (UV): 99.

Příklad 3

5-(2-Chlorfenyl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-1-(2-fenylethyl)-2H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-e]-
1,4-diazepin-2-thion

1. krok

Ethyl-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-1-(2-fenylethyl)-2-thioxo-8H-pyrido-
[4',3':4,5]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-8-karboxylát

35 Směs obsahující ethyl-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-
pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-8-karboxylát (0,97 g, 1,91 mmol) a sulfid fosforeč-
ný (0,425 g, 1,91 mmol) v pyridinu (10 ml) se zahřívá při teplotě okolo 85 °C a po dobu 5 hodin.
Teplota se vrátí na hodnotu okolo 20 °C a residuum se filtruje na fritě. Pyridin obsažený ve
40 filtrátu se odpaří v rotační odparce (s pomocí toluenu). Potom se přidá dichlormethan (40 ml)
a pak se organická fáze promývá, suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Pak se
získaný prášek zahřívá po dobu jedné hodiny za teploty zpětného toku acetonitrilu (100 ml).
Po odpaření rozpouštědla v rotační odparce se čištění provádí chromatografií na koloně oxidu
křemičitého (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát-heptan: 20:80 až 45:55). Frakce obsahující
pouze produkt se odpaří pro získání požadovaného produktu ve formě žlutého prášku (0,1 g).

45 NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 0,84 (m, 3H); 1,49 (m, 1H); 1,95 – 1,99 (m, 1H); 2,8 – 3,12
(m, 3H); 3,70 (m, 2H); 4,03 – 4,19 (m, 2H); 4,31 – 4,34 (m, 2H); 4,80 (m, 1H); 4,98 – 5,05
(m, 1H); 5,37 (d, 1H); 6,95 – 7,67 (m, 9H).

50 IR (cm⁻¹): 3427; 2978; 2927; 1701 (ν C=O laktam); 1592; 1384; 1296; 1225; 761.

2. krok

5 5-(2-Chlorfenyl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-1-(2-fenylethyl)-2H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-2-thion

10 Sloučenina získaná v předchozím kroku (0,1 g, 0,19 mmol) v kyselině bromovodíkové zředěné na 33 % v kyselině octové (30 ml) se míchá po dobu tří dní. Kyseliny se odpaří v rotační odparce s pomocí toluenu. Přidají se dichlormethan (30 ml) a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Míchání se provádí po dobu několika hodin a potom se organická fáze extrahuje a suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří pro získání požadovaného produktu.

Příklad 4

15 5-(2-Chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-N-(4-methoxy-2-nitrofenyl)-1-(2-fenylethyl)-2-thioxo-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-8-karbothioamid

20 86 mg 5-(2-chlorfenyl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-1-(2-fenylethyl)-2H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-2-thionu se nechá reagovat s 4-methoxy-2-nitroisothiokyanátem (0,040 g, 0,19 mmol) v 2 ml dichlormethanu při teplotě okolo 20 °C. Reakční směs se míchá po dobu 2 hodin a přidá se isopropylether (3 ml), dokud dochází k precipitaci. Po filtraci na fritě a promývání isopropyletherem (2x 3 ml) a isopentanem (5 ml), se čištění provádí chromatografií na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát-heptan: 20:80 až 40:60). Po odpaření frakce obsahující pouze produkt se požadovaný produkt získá ve formě oranžového prášku (0,03 g, 24 %).

Teplota tání: 152 °C.

30 HPLC MS: 99 % při 230 nm (MH⁺ nalezené 662,1; MH⁺ teoretické 662,2).

Příklad 5

35 5-(2-Chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-3-hydroxy-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]-thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-2-on

1. krok

40 *tert*-Butyl-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-4-oxid-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-8-karboxylát

45 *tert*-Butyl-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-8-karboxylát (22 g, 41 mmol) se rozpustí při teplotě 23 °C v 1,2-dichlorethanu (320 ml). Přidá se 85% kyselina meta-chlorperoxybenzoová (21,6 g, 0,1 mol). Míchání se provádí po dobu 24 hodin při teplotě 23 °C a potom se přidá roztok 5M hydroxidu sodného (400 ml). Po dekantaci se organická fáze promývá vodou, suší nad síranem hořečnatým, filtruje a koncentruje v rotační odparce. Po čištění chromatografií na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát-heptan: 50:50 až 80:20) se frakce obsahující pouze produkt odpaří. Získaná pevná látka se míchá ve směsi rozpouštědel: isopropyletherisopentan (20:80). Po filtraci na fritě a promývání isopentanem se požadovaný produkt získá ve formě bílého prášku (5,9 g, 26 %).

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1,35 (s, 9H); 1,96 (m, 1H); 2,87 – 3,07 (m, 3H); 3,70 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,45 (m, 2H); 4,67 (m, 1H); 4,99 (m, 1H); 6,81 (s, 1H); 7,22 – 7,84 (m, 9H).

5 IR (cm^{-1}): 1689 (ν C=O karbamát); 1679 (ν C=O laktam); 750.
HPLC (UV): 99.

2. krok

10 *tert*-Butyl-3-acetyloxy-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-8-karboxylát

Sloučenina získaná v předchozím kroku (5,8 g, 10 mmol) se vleje do acetanhydridu (58 ml) a potom se zahřívá na teplotu 70 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs je ponechána ochladit a potom se vleje do nasyceného roztoku 10% hydrogenuhlíčitanu sodného (150 ml). Míchání se provádí po dobu 30 minut a následuje extrakce ethylacetátem. Po dekantaci se organická fáze promývá nasyceným roztokem 10% hydrogenuhlíčitanu sodného (2x 150 ml) a potom vodou (2x 150 ml). Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Po čištění chromatografií na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát-heptan: 20:80 až 50:50) se frakce obsahující pouze produkt odpaří. Získaná pevná látka se znovu zpracovává ve směsi rozpouštědel: isopropylether-isopentan (20:80). Po filtraci na fritě a promývání isopentanem se požadovaný produkt získá ve formě béžového prášku (5,2 g, 84 %).

25 IR (cm^{-1}): 3420; 2975; 1742 (ν C=O ester); 1702 (ν C=O karbamát); 1679 (ν laktam); 1233; 1111; 755.

3. krok

30 *tert*-Butyl-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-3-hydroxy-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-8-karboxylát

Sloučenina získaná v předchozím kroku (2,5 g, 4,2 mmol) se rozpustí v methanolu (60 ml). Reakční směs se ochladí na teplotu -5 °C a potom se po kapkách přidá roztok hydroxidu sodného (0,168 g v 6 ml vody). Míchání se provádí po dobu 2 hodin při teplotě 23 °C. Rozpouštědlo se odpaří a potom se reakční směs vyjme v dichlormethanu, následuje promývání vodou a potom nasyceným roztokem amoniumchloridu (2x100 ml). Po dekantaci se organická fáze promývá vodou, suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Po čištění chromatografií na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát-heptan: 20:80 až 50:50) se frakce obsahující pouze produkt odpaří. Po filtraci na fritě a promývání isopentanem se požadovaný produkt získá ve formě žlutého prášku (4,1 g, 87 %).

Teplota tání: 138 až 140 °C.

4. krok

45 5-(2-Chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-3-hydroxy-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]-thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-2-on

Produkt získaný v předchozím kroku (0,56 g, 1 mmol) se rozpustí v dichlormethanu (8 ml). Přidá se kyselina trifluoroctová (2,5 ml) a míchání se provádí po dobu 2 hodin při teplotě 23 °C. Rozpouštědlo se odpaří a získaný olej se vyjme v 5 ml acetonu. Přidá se 20 ml etheru a míchání se provádí dokud dochází k precipitaci. Po filtraci na fritě a promývání etherem se požadovaný produkt získá ve formě béžového prášku (0,32 g, 56 %).

Teplota tání: 180 až 189 °C.

Příklad 6

5-(2-Chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-3-hydroxy-N-(4-methoxy-2-nitrofenyl)-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-8-karbothioamid

5-(2-Chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-3-hydroxy-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]-thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-2-on (0,167 g, 0,29 mmol) se rozpustí v dichlormethanu (2 ml). Přidají se triethylamin (0,06 ml, 0,44 mmol) a potom 4-methoxy-2-nitrofenylisothiokyanát (0,062 g, 0,29 mmol). Po míchání při teplotě 23 °C po dobu 2 hodin se rozpouštědlo odpaří. Po čištění chromatografií na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: dichlormethan-methanol: 98:2) se frakce obsahující pouze produkt odpaří. Pevná látka se vyjme v etheru a přidá se kapka dichlormethanu a kapka acetonu. Po filtraci na fritě a promývání pevné látky etherem se požadovaný produkt získá ve formě žlutého prášku (0,08 g, 41 %).

Teplota tání: 143 až 145 °C.

Příklad 7

3-(7-Amino-1-oxoheptyloxy)-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin

1. krok

terc-Butyl-5-(2-chlorfenyl)-3-[7-[(1,1-dimethylethoxykarbonyl)amino]-1-oxoheptyloxy]-1,2,3,6,7,9-hexahydro-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-8-karboxylát

1 g terc-butyl-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-3-hydroxy-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-8-karboxylát (1,8 mmol) se přidá do směsi obsahující kyselinu 7-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]aminoheptanovou (0,45 g, 1,8 mmol), hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (0,42 g, 2,16 mmol), triethylamin (0,25 ml, 2,2 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (0,22 g, 1,8 mmol) v dichlormethanu (10 ml). Míchání se provádí po dobu 24 hodin při teplotě 23 °C a potom se přidají dichlormethan (30 ml) a ledově studená voda (20 ml). Provádí se míchání a reakční směs se ponechá usadit. Organická fáze se promývá vodou (2x 20 ml) a suší nad síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla v rotační odparce se chromatografie provádí na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát-heptan: 2:98 až 5:95). Frakce obsahující pouze produkt se odpaří. Požadovaný produkt se získá ve formě bílého amorfního prášku (1,0 g, 71 %).

Teplota tání 90 až 94 °C.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,24 – 1,62 (m, 27H); 1,95 (d, 1H); 2,5 (m, 2H); 2,8 – 2,9 (m, 4H); 3 (m, 1H); 3,82 (m, 1H); 3,86 (m, 1H); 4,35 (m, 2H); 4,70 (d, 1H); 5,94 (s, 1H); 6,73 (m, 1H); 7,2 – 7,3 (m, 5H); 7,47 – 7,56 (m, 4H).

IR (cm⁻¹): 3381; 2932; 1744 (ν C=O ester); 1704 – 1677 (ν C=O karbamáty a ν C=O laktam); 1165.

HPLC MS: 99,1 % při 250 nm (MH⁺ nalezené 779,3; MH⁺ teoretické 779,32).

2. krok

5 3-(7-Amino-1-oxoheptyloxy)-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-2-on

Sloučenina získaná v předchozím kroku (0,95 g, 1,2 mmol) se rozpustí v dichlormethanu (2 ml). Přidá se kyselina trifluorotová (1 ml) a míchání se provádí po dobu 16 hodin při teplotě 23 °C. Po odpaření rozpouštědla v rotační odparce s pomocí toluenu (2x 20 ml) se čištění chromatografií provádí na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: dichlormethan-methanol-triethylamin: 94:6:0 až 89:10:1). Po odpaření frakce obsahující pouze produkt se požadovaný produkt získá ve formě bílého prášku (0,13 g, 19 %).

15 NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,28 – 1,64 (m, 13H); 2 – 2,2 (m, 1H); 2,52 (m, 2H); 2,73 – 2,87 (m, 4H); 3,2 – 3,4 (m, 1H); 3,82 (m, 1H); 4,26 – 4,37 (m, 2H); 5,94 (s, 1H); 7,22 – 7,55 (m, 9H); 7,95 (se, 2H).

HPLC MS: 96,5 % při 250 nm (MH⁺ nalezené 579,2; MH⁺ teoretické 579,22).

20

Příklad 8

25 3-(7-Amino-1-oxoheptyloxy)-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-N-(4-methoxy-2-nitrofenyl)-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-8-karbothioamid

30 3-(7-Amino-1-oxoheptyloxy)-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-2-on (0,11 g, 0,2 mmol) se rozpustí v dichlormethanu (2 ml). Přidá se 4-methoxy-2-nitrofenylisothiokyanát (0,047 g, 0,22 mmol). Míchání se provádí po dobu 24 hodin při teplotě 23 °C a potom se přidává isopropylether (20 ml), dokud dochází k precipitaci pevné látky. Heterogenní směs se míchá za přidávání etheru (2 ml) a dichlormethanu (0,5 ml). Po filtraci na fritě a promývání isopropyletherem se požadovaný produkt získá ve formě oranžového prášku (0,045 g, 29 %).

35 Teplota tání 90 až 95 °C.

HPLC MS: 89,3 % při 250 nm (MH⁺ nalezené 789,2; MH⁺ teoretické 789,23).

Příklad 9

40

4-(7-Amino-1-oxoheptyl)-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,4,5,6,7,9-oktahydro-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-2-on

1. krok

45

terc-Butyl-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,4,5,6,7,9-oktahydro-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-8-karboxylát

50 Octová kyselina (12 ml) se přidá při teplotě okolí a pod argonovou atmosférou do 4 g terc-butyl 5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-8-karboxylátu (7,9 mmol). Potom se přidá ethanol (60 ml) a pak se reakční směs ochladí na teplotu 0 °C a pomalu se přidá kyanoborhydrid sodný (1,5 g, 2,4 mmol). Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 23 °C a potom se vleje do vody a provádí se extrakce dichlormethanem (2x 100 ml). Organická fáze se promývá 10% roztokem hydroxidu

amonného (2x 50 ml) a suší nad síranem hořečnatým. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se požadovaný produkt získá ve formě amorfni bílé pevné látky (2,96 g, 75 %).

5 NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1,36 (s, 9H); 1,65 (m, 1H); 2,16 (m, 1H); 2,78 (m, 1H); 2,91 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,42 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 4,20 (m, 1H); 4,40 (m, 1H); 4,50 (m, 1H); 5,46 (m, 1H); 7,30 (m, 8H); 7,43 (m, 1H).

10 IR (cm^{-1}): 3350 (v NH diazepin); 2950; 1687 (v C=O karbamát); 1672 (v C=O laktam); 1365; 1172; 751.

HPLC (UV): 99,4.

2. krok

15 *terc*-Butyl-5-(2-chlorfenyl)-4-[7-[(1,1-dimethylethoxykarbonyl)amino]-1-oxoheptyl]-1,2,3,4,5,6,7,9-oktahydro-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-8-karboxylát

20 Produkt získaný v předchozím kroku (1 g, 1,86 mmol) se rozpustí v 1,2-dichlorethanu (20 ml). Přidají se N-cyklohexylkarbodiimidová pryskyřice, N'-methylpolystyren HI (2,3 g, 5,6 mmol) a tetrahydrofuran (0,5 ml). Přidá se kyselina 7-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]aminoheptanová (0,91 g, 3,7 mmol) a míchání se provádí po dobu 48 hodin při teplotě 23 °C. Pryskyřice se filtruje. Rozpouštědlo se odpaří a reakční směs se vyjme v dichlormethanu (30 ml) Přidá se bazická iontoměničová pryskyřice, potom se míchání provádí po dobu 1 hodiny a následuje filtrace.

25 Po odpaření rozpouštědla v rotační odparce se požadovaný produkt získá ve formě amorfni bílé pevné látky (1,2 g, 86 %).

30 NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1,15 (m); 1,25 (m); 1,36 (s); 1,41 (s); 1,52 (m); 2,85 (m); 2,16 (m); 2,22 – 2,40 (m); 2,58 (m); 2,81 (m); 3,48 (m); 3,75 (m); 3,90 (m); 4,35 (m); 4,40 – 4,60 (m); 6,0 – 7,0 (m); 7,30 (m); 7,18 – 7,40 (m).

IR (cm^{-1}): 3378 (v NH karbamát); 2974; 2930; 1700 (v C=O karbamáty); 1676 (v C=O laktam); 1391; 1168; 759.

3. krok

4-(7-Amino-1-oxoheptyl)-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,4,5,6,7,9-oktahydro-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-2-on

40 Roztok obsahující sloučeninu získanou v předchozím kroku (1 g, 1,3 mmol) a kyselinu trifluor-octovou (3 ml) v 10 ml dichlormethanu se míchá po dobu 4 hodin při teplotě 23 °C. Reakční směs se odpaří a provádí se vyjímání v toluenu (2x 30 ml) a etheru (2x 30 ml). Residuum se míchá ve směsi rozpouštědel obsahující ether-aceton-dichlormethan (90:0, 5:0,5) po dobu 5 minut, následuje filtrace na fritě a potom promývání etherem. Požadovaný produkt se získá ve formě bílého prášku (1,0 g, 96 %).

45

Teplota tání: 149 až 152 °C.

50 NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1,20 – 1,57 (m); 1,86 – 2,25 (m); 2,56 – 2,79 (m); 2,91 (m); 3,30 (m); 3,79 – 3,91 (m); 4,27 – 4,37 (m); 6,07 – 6,63 (m); 6,63 – 6,99 (m); 7,01 – 7,76 (m); 9,45 (m).

Příklad 10

5 4-(7-Amino-1-oxoheptyl)-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,4,5,6,7,9-oktahydro-N-(4-methoxy-2-nitrofenyl)-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-8-karbothioamid

Triethylamin (0,22 ml, 1,5 mmol) se přidá do 0,5 g 4-(7-amino-1-oxoheptyl)-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,4,5,6,7,9-oktahydro-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-2-onu (0,63 mmol) rozpuštěného v dichlormethanu (12 ml). Potom se přidá 4-methoxy-2-nitrofenylisothiokyanát (0,146 g, 0,69 mmol) a míchání se provádí po dobu jedné hodiny při teplotě 23 °C a potom se rozpouštědlo odpaří v rotační odparce. Po čištění chromatografií na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: dichlormethan-methanol-hydroxid amonný: 98:2:0 až 95:5:0,5) se frakce obsahující pouze produkt odpaří a potom se přidají minimální množství 15 dichlormethanu a pak roztok 1M kyseliny chlorovodíkové (0,2 ml). Míchání se provádí po dobu 30 minut při teplotě 23 °C a potom se získaný produkt filtruje na fritě. Po promývání etherem se požadovaný produkt získá ve formě oranžového prášku (0,12 g, 25 %).

Teplota tání: od 160 °C.

20 NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,32 (m); 1,57 (m); 1,9 (m); 2,10 (m); 2,33 (m); 2,43 – 2,75 (m); 3,57 – 3,35 (m); 3,83 (m); 4,35 (m); 5,00 (m); 5,30 (m); 6,65 (m); 7,00 (m); 7,50 – 7,01 (m); 7,89 (m); 9,69 (m).

25 IR (cm⁻¹): 3420 (ν NH); 2930; 1670; 1664; 1655; 1649; 1532; 1348.

HPLC (UV): 96.

Příklad 11

30 5-(2-Chlorfenyl)-1,2,3,4,5,6,7,9-oktahydro-4-(3-methyl-2-butenyl)-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin

1. krok

35 *tert*-Butyl 5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,4,5,6,7,9-oktahydro-4-(3-methyl-2-butenyl)-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-8-karboxylát

0,5 g *tert*-butyl-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,4,5,6,7,9-oktahydro-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-8-karboxylátu (1 mmol) se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml). Po částech se přidá hydrid sodný dispergovaný na 60 % (0,028 g, 1,1 mmol). Reakční směs je ponechána v klidu dokud pokračuje vývin a potom se kapkách přidá 1-brom-3-methyl-2-buten (0,125 ml, 1,1 mmol). Míchání se provádí po dobu 3 hodin při teplotě 23 °C a reakční směs se zahřívá přes noc při teplotě 60 °C a potom se přidá halogenovaný derivát (0,125 ml, 1,1 mmol). Po zahřívání po dobu 48 hodin na teplotu 60 °C se reakční směs vleje do nasyceného roztoku amoniumchloridu (30 ml) a potom se přidá ethylacetát (30 ml). Po dekantaci se vodná fáze extrahuje ethylacetátem (30 ml). Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Po čištění chromatografií na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát-heptan: 20:80 až 50:50) se frakce obsahující pouze produkt odpaří a požadovaný produkt se získá ve formě bledě žlutého amorfního prášku (0,47 g, 79 %).

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1,37 (s, 9H); 1,53 (s, 3H); 1,67 (s, 3H); 2,06 – 2,48 (m, 2H); 2,49 (m, 1H); 2,61 (m, 1H); 3,11 (m, 2H); 3,23 (m, 1H); 3,3 (m, 1H); 3,48 (m, 2H); 3,70 (m, 1H); 4,46 (m, 1H); 4,46 (m, 2H); 5,17 (m, 2H); 5,17 (m, 2H); 7,17 – 7,55 (m, 9H).

5 IR (cm^{-1}): 2974; 2926; 2855; 1697 (ν C=O karbamát); 1676 (ν C=O laktam); 1365; 1165; 750; 699.

HPLC (UV): 98,5.

10 2. krok

5-(2-Chlorfenyl)-1,2,3,4,5,6,7,9-oktahydro-4-(3-methyl-2-butenyl)-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-2-on

15 Sloučenina získaná v předchozím kroku (0,4 g, 0,65 mmol) se rozpustí v dichlormethanu (5 ml) a potom se přidá kyselina trifluoroctová (2 ml). Míchání se provádí po dobu 2 hodin při teplotě 23 °C a potom se rozpouštědlo a přebytek kyseliny odpaří v rotační odparce. Po čištění chromatografií na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: dichlormethan-methanol-hydroxid amonný: 98:0:0 až 98:2:0,2) se frakce obsahující pouze produkt odpaří. Residuální olej se vyjme v etheru (20 ml). Po ochlazení se přidá 1M chlorovodíkový ether (0,2 ml) a míchání se provádí po dobu 15 minut a získaná pevná látka se potom filtruje na fritě a promývá etherem. Požadovaný produkt se získá ve formě bledě žlutého prášku (0,11 g, 33 %).

Teplota tání: 114 až 118 °C.

25 NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1,55 (s, 3H); 1,69 (s, 3H); 2,3 – 2,65 (m, 4H); 3,14 – 3,40 (m, 7H); 3,68 (m, 1H); 3,97 (m, 1H); 4,27 (m, 2H); 5,14 (m, 2H); 7,16 – 7,56 (m, 9H); 9,50 (m, 2H).

30

Příklad 12

5-(2-Chlorfenyl)-1,2,3,4,5,6,7,9-oktahydro-4-(3-methyl-2-butenyl)-N-(4-methoxy-2-nitrofenyl)-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-8-karbothioamid

35 0,22 g 5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,4,5,6,7,9-oktahydro-4-(3-methyl-2-butenyl)-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-2-onu (0,43 mmol) se rozpustí v dichlormethanu (2 ml) a potom se přidá 4-methoxy-2-nitrofenylisothiokyanát (0,1 g, 0,48 mmol). Po míchání po dobu 1 hodiny při teplotě 23 °C se rozpouštědlo odpaří. Po čištění chromatografií na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: dichlormethan-methanol: 100:0 až 99,5:0,5), frakce obsahující pouze produkt se odpaří a získaná pevná látka se vyjme v isopentanu (20 ml). Přidá se ether (2 ml) a potom se míchá po dobu 20 minut, následuje filtrace na fritě, promývání minimálním množstvím isopropyletheru a isopentanu. Požadovaný produkt se získá ve formě bledě žlutého prášku (0,19 g, 61 %).

45

Teplota tání: 80 až 84 °C.

50 NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1,55 (s, 3H); 1,69 (s, 3H); 2,25 – 2,67 (m, 3H); 3,07 – 3,26 (m, 4H); 3,70 (m, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,96 (m, 2H); 4,10 (m, 1H); 5,00 – 5,18 (m, 4H); 6,86 – 7,59 (m, 13H); 9,52 (s, 1H).

IR (cm^{-1}): 3482; 2974; 2926; 2855; 1671 (ν C=O laktam); 1500; 1302.

HPLC (UV): 98.

Příklad 13

5 5-(2-Chlorfenyl)-1,3,4,5,6,7,8,9-oktahydro-1-(2-fenylethyl)-2H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-2-on

10 terc-Butyl-5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,4,5,6,7,9-oktahydro-2-oxo-1-(2-fenylethyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-8-karboxylát (0,5 g, 0,93 mmol) se rozpustí v bezvodém dichlormethanu (10 ml). Přidá se kyselina trifluoroctová (3 ml) a míchání se provádí při teplotě okolo 20 °C po dobu dvou hodin. Rozpouštědla se odpaří opakovaným vyjímáním v toluenu. Přidá se směs rozpouštědel (ether-dichlormethan-aceton (30:0,5:0,5 ml) a potom se reakční směs míchá po dobu dvou hodin, dokud dochází k precipitaci. Po filtraci na fritě a promývání etherem a potom sušení ve vakuu se požadovaný produkt získá ve formě žlutého prášku (0,34 g, 85 %).

15 Teplota tání: 128 až 130 °C.

HPLC MS: 97 % při 270 nm (MH⁺ nalezené 438,1; MH⁺ teoretické 438,14).

Příklad 14

20 5-(2-Chlorfenyl)-1,2,3,4,5,6,7,9-oktahydro-N-(4-methoxy-2-nitrofenyl)-2-oxo-1-(2-pentyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-8-karbothioamid

25 Kyselina octová (0,5 ml) se přidá do 0,16 g 5-(2-chlorfenyl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-N-(4-methoxy-2-nitrofenyl)-2-oxo-1-(2-pentyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-a]-1,4-diazepin-8-karbothioamidu (0,26 mmol). Do této žluté suspenze se po kapkách přidá ethanol (3,5 ml) a potom kyselina octová (1 ml) a nakonec kyanoborhydrid sodný (0,033 g, 0,52 mmol). Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny a potom se zahřívá po dobu jedné hodiny na teplotu 40 °C do dosažení solubilizace. Potom se provádí míchání po dobu 2 hodin při teplotě 22 °C. Reakční směs se vleje do ledové studené vody (30 ml); následuje míchání, filtrace a potom promývání nadbytkem vody. Po sušení za vakua bez zahřívání se požadovaný produkt získá ve formě oranžového prášku (0,145 g, 83 %).

Teplota tání: od 90 °C.

35 HPLC MS: 94 % při 240 nm (M nalezené 614,1; MH⁺ teoretické 614,17).

Další sloučeniny, získané způsobem podobným způsobu popsanému v Příkladech 1 až 14, jsou uvedeny dále. Příklady 15 až 45 ilustrují sloučeniny, ve kterých A---B představuje -C=N-. Příklady 46 až 70 ilustrují sloučeniny, ve kterých A---B představuje -C-N(R₅)-.

40 Zbytky R₁; R'₁; Y; R₂; R_{3a}; R_{3b}; X; n; R'₄; R''₄ stejně tak jako teplota tání (v °C, popřípadě doplněná stavem sloučeniny (fb: volná báze; st: sůl (TFA); sh: sůl (HCl); * amorfni stav) příkladů 15 až 45 mají následující hodnoty:

- 45 Př. 15: H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; H; Phe; 84-88 (* fb);
 Př. 16: H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; fenyلكarboxyl; 132-134 (fb);
 Př. 17: H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; Phe; 135-136 (fb);
 Př. 18: H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; cyklohexyl; 189-190 (fb);
 Př. 19: H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 4; H; H; 144-150 (fb);
 50 Př. 20: H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; Phe; Phe; 104-108 (fb);
 Př. 21: H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; Me; Me; 74-77 (* fb);

- Př. 22: H; —; —; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; adamantyl; 222–230 (sh);
 Př. 23: H; —; —; 2-Cl-Phe; H; H; O; 1; H; pyridyl; 82 (* fb);
 Př. 24: H; —; —; Phe; H; H; O; 1; H; Phe; >80 (* fb);
 Př. 25: H; —; —; 4-Cl-Phe; H; H; O; 1; H; Phe; 118–120 (fb);
 5 Př. 26: H; —; —; 2-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe; >85 (* fb);
 Př. 27: H; —; —; 4-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe; >70 (* fb);
 Př. 28: H; —; —; 2-Me-Phe; H; H; O; 1; H; Phe; 80–82 (* fb);
 Př. 29: H; —; —; terc-butyl; H; H; O; 1; H; Phe; 160–162 (sh);
 Př. 30: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; H; Phe; 141–143;
 10 Př. 31: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; fenyلكarbonyl; 182–184;
 Př. 32: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; Phe; 190–192;
 Př. 33: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 4; H; H; 158–160;
 Př. 34: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; cyklohexyl; 183–184;
 15 Př. 35: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; Phe; Phe; 156–158;
 Př. 36: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; Me; Me; 149–154;
 Př. 37: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; adamantyl; 210–214;
 Př. 38: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 1; H; pyridyl; 131;
 Př. 39: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; Phe; H; H; O; 1; H; Phe; 148–150;
 20 Př. 40: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 4-Cl-Phe; H; H; O; 1; H; Phe; >130 (*);
 Př. 41: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe; >122 (*);
 Př. 42: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 4-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe; 108–110;
 Př. 43: R₁'-NH-C(Y)-; 2-F₃C-Phe; O; 4-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe; >85 (*);
 Př. 44: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Me-Phe; H; H; O; 1; H; Phe; 120–130;
 25 Př. 45: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; terc-butyl; H; H; O; 1; H; Phe; 177.

Zbytky R₁; R₁'; Y; R₂; R_{3a}; R_{3b}; R₅; X; n; R₄'; R₄'' stejné tak jako teploty tání (v °C popřípadě doplněná stavem sloučeniny (fb: volná báze; st: sůl (TFA); sh: sůl (HCl); * amorfni stav) příkladů 46 až 70 mají následující hodnoty:

- 30 Př. 46: H; —; —; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; Me; Me; 128–132 (sh);
 Př. 47: H; —; —; 2-Cl-Phe; H; H; aminopentylkarbonyl; O; 1; H; Phe; 200–202 (st);
 Př. 48: H; —; —; 2-Cl-Phe; H; H; indolylmethylkarbonyl; O; 1; H; Phe; 160 (st);
 Př. 49: H; —; —; 2-Cl-Phe; H; H; aminobutylkarbonyl; O; 1; H; Phe; 120–124 (st);
 35 Př. 50: H; —; —; 2-Cl-Phe; H; H; propylkarbonyl; O; 1; H; Phe; 214 (st);
 Př. 51: H; —; —; 2-Cl-Phe; H; H; cyklopentylmethylkarbonyl; O; 1; H; Phe; 175–185 (st);
 Př. 52: H; —; —; 2-Cl-Phe; H; H; fenypropylkarbonyl; O; 1; H; Phe; >155 (st);
 Př. 53: H; —; —; 2-Cl-Phe; H; H; fenylethylkarbonyl; O; 1; H; Phe; 149–151 (st);
 Př. 54: H; —; —; 2-Cl-Phe; H; H; 4-(L-alanoyloxymethyl)benzylkarbonyl; O; 1; H; Phe; > 140 (st).
 40 Př. 55: H; —; —; 2-Cl-Phe; H; H; 4-(aminomethyl)fenylkarbonyl; O; 1; H; Phe; (fb).
 Př. 56: H; —; —; Phe; H; H; NH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-C(O)-NH-C(O)-; O; 2; Me; Me; 122–128 (st).
 Př. 57: H; —; —; neopentyl; H; H; aminoheptylkarbonyl; O; 1; H; Phe; <50.

Př. 58: H; —; —; isobutyl; H; H; aminohexylkarbonyl; O; 1; H; Phe; od 60 °C (*).

Př. 59: H; —; —; isobutyl; H; H; O; 1; H; Phe; 202–206 (sh).

Př. 60: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; propylkarbonyl; O; 1; H; Phe; 163–165;

5 Př. 61: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; cyklopentylmethylkarbonyl; O; 1; H; Phe; 177–178;

Př. 62: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; fenylpropylkarbonyl; O; 1; H; Phe; 202–203;

10 Př. 63: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; fenylethylkarbonyl; O; 1; H; Phe; 114–115;

Př. 64: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; aminobutylkarbonyl; O; 1; H; Phe; 166–172 (sh);

Př. 65: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; indolylmethylkarbonyl; O; 1; H; Phe; 193–196;

15 Př. 66: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; aminopentylkarbonyl; O; 1; H; Phe; >150 (sh);

Př. 67: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; Phe; H; H; NH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-C(O)-NH-C(O)-; O; 2; Me; Me; 184–188 (sh).

20 Př. 68: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; Phe; H; H; aminohexylkarbonyl; O; 2; Me; Me; 160–166 (sh).

Př. 69: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; neopentyl; H; H; aminohexylkarbonyl; O; 1; H; Phe; 116–118 (bl).

Př. 70: R₁'-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; isobutyl; H; H; aminohexylkarbonyl; O; 1; H; Phe; od 110 °C (bl).

25

Farmakologická studie

Studie vazby k receptorům somatostatinu

30 Afinita sloučenin podle předloženého vynálezu k lidským receptorům somatostatinu byla určena měřením inhibice vazby somatostatinu-14 označeného jodem-125 ([¹²⁵I-Tyr11]SRIF-14) k receptorům transfekovaných buněk CHO-K11.

35 Byly izolovány a subklonovány lidské geny kódující každý ze subtypů receptorů somatostatinu, sst1, sst2, sst3, sst4 a sst5 (Proc. Nad. Acad. Sci. USA 1992, 89, 251 až 255; J. Biol. Chem. 1992, 267, 20422 až 20428; Mol. Pharmacol. 1992, 42, 2136 až 2142; Proc. Nad. Acad. Sci. USA 1993, 90, 4196 až 4200; Mol. Pharmacol. 1994, 46, 291 až 298). Byly zkonstruovány vektory exprese a klonované buněčné linie byly získány transfekcí v savčích buňkách CHO-K1. Plasmid pRSV-neo byl vložen jako selekční faktor.

40

45 Buňky CHO-K1, které exprimují stabilním způsobem lidské receptory somatostatinu byly kultivovány v médiu RPMI 1640 obsahujícím 10% fetální telecí sérum a 0,4 mg/ml geneticinu. Buňky byly izolovány pomocí EDTA při 0,5 mM a centrifugovány při 500 g po dobu 5 minut při teplotě 4 °C. Pelet byl resuspendován v Tris 50 mM, pH 7,4 a centrifugován dvakrát při 500 g po dobu 5 minut při teplotě 4 °C. Buňky byly lyzovány sonikací a potom centrifugovány při 39 000 g po dobu 10 minut při teplotě 4 °C. Pelet byl resuspendován ve stejném pufru a centrifugován při 50 000 g po dobu 5 minut při teplotě 4 °C. Získané buněčné membrány byly uchovávány při teplotě -80 °C až do dne experimentů.

50

Experimenty s kompetitivní inhibicí vazby [¹²⁵I-Tyr11] SRIF-14 byly prováděny dvakrát v 96-jamkových destičkách. Buněčné membrány o 10 (sst2 a ss5) nebo 20 (sst1, sst3 a sst4) μg protei-

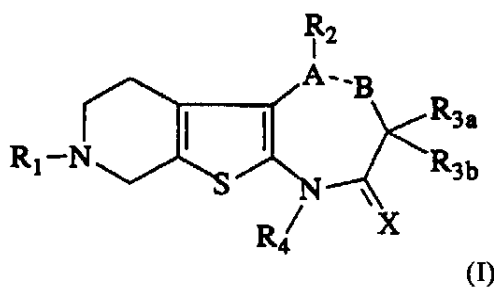
nu/jamku byly inkubovány s [125 I-Tyr11]SRIF-14 o 0,05 nM (sst2) nebo 0,1 nM (sst1, sst3, sst4 nebo sst5) po 500 (sst3), 60 (sst1 a sst2), 70 (sst5) nebo 90 (sst4) minut při teplotě 37 °C v pufru obsahujícím HEPES 50 mM, pH 7,4, BSA 0,2 %, MgCl_2 5 mM, Trasylol 200 KTU/ml, bacitracin 0,02 mg/ml, fenylmethylsulfonylfluorid 0,02 mg/ml.

Po ukončení inkubace byl [125 I-Tyr11]SRIF-14, který byl volný nebo vázaný na receptory somatostatinu separován na filtrační jednotce (Filtermate 196, Packard) s filtračními deskami Unifilter GF/C (Packard) předem zpracovanými 0,1% polyethyleniminem. Po promývání HEPES 50 mM byla radioaktivita přítomná na filtrech měřena použitím čítače Top Count (Packard).

Specifická vazba byla určena odečtením nespecifické vazby (určené v přítomnosti 0,1 μM somatostatinu-14) od celkové vazby. Výsledky byly analyzovány nelineární regresí (MDL) a byly určeny inhibiční konstanty (K_i) v rozmezí 10 a 10 000 nM.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Pyrido-thieno-diazepinové deriváty obecného vzorce I



v jejich racemické, nebo enantiomerní nebo diastereoizomerní formě nebo jejich směsi, kde

R_1 představuje atom vodíku nebo zbytek obecného vzorce $R'_1\text{--NH--C(Y)--}$;

R'_1 představuje fenylový zbytek popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými zbytky, zvolenými ze souboru, zahrnujícího nižší alkoxy, trifluormethyl a nitro;

R_2 představuje nižší alkylový zbytek nebo fenylový zbytek, popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými zbytky, zvolenými ze souboru, zahrnujícího atom halogenu a nižší alkyl;

X a Y představují nezávisle na sobě O nebo S;

R_{3a} představuje atom vodíku, nižší alkylový zbytek, hydroxy zbytek nebo zbytek obecného vzorce $\text{--OC(O) } R'_{3a}$;

R'_{3a} představuje alkylový zbytek obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, který je popřípadě substituovaný zbytkem obecného vzorce $\text{NR}''_{3a}\text{R}'''_{3a}$, ve kterém R''_{3a} a R'''_{3a} představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo nižší alkyl;

R_{3b} představuje atom vodíku;

R_4 představuje zbytek obecného vzorce $\text{--(CH}_2)_n\text{--CHR}'_4\text{R}''_4$;

n představuje hodnoty 0, 1, 2, 3 nebo 4;

R'_4 a R''_4 představují nezávisle na sobě atom vodíku, zbytky nižší alkyl, cykloalkyl, fenyl, pyridyl, fenylkarbonyl nebo adamantyl;

A---B představuje $-C=N-$ nebo $-C-N(R_5)-$;

R_5 představuje atom vodíku, nižší alkenylový zbytek nebo zbytek obecného vzorce $-C(O)-(CH_2)_p-R'_5$;

R'_5 představuje atom vodíku, zbytek amino, cykloalkyl, fenyl popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty, které jsou stejné nebo odlišné a jsou zvoleny ze souboru zahrnujícího alkyl nebo alkoxyalkyl, přičemž tyto zbytky alkyl nebo alkoxyalkyl jsou popřípadě substituovány skupinami oxy a amino; indolyl nebo zbytek vzorce $-NH-C(O)-CH_2-NH-C(O)-CH_2-NH_2$;

p představuje hodnoty 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6;

nebo sůl těchto sloučenin,

přičemž výrazem alkyl, nižší alkyl, alkoxy nebo nižší alkoxy se rozumí zbytek, který má do 6 atomů uhlíku, výrazem alkoxyalkyl se rozumí zbytek, který má do 12 atomů uhlíku, výrazem alkenyl nebo nižší alkenyl se rozumí zbytek, který má do 6 atomů uhlíku a výrazem cykloalkyl se rozumí zbytek, který má od 3 do 6 atomů uhlíku.

2. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde

A---B představuje $-C=N$.

3. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 2, kde

R_2 představuje nižší alkylový zbytek nebo fenylový zbytek popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo různými skupinami, zvolenými ze souboru, zahrnujícího methyl, chlor nebo fluor;

R'_{3a} představuje přímý nebo rozvětvený alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo více aminovými skupinami.

4. Sloučeniny podle jednoho z nároků 1 až 3, kde A---B představuje $-C=N$ a zbytky R_1 ; R'_1 ; Y ; R_2 ; R_{3a} ; R_{3b} ; X ; n ; R'_4 ; R''_4 mají následující hodnoty:

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; S; 1; H; Phe;

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; H; Phe;

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; fenylkarbonyl;

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; Phe;

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; cyklohexyl;

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 4; H; H;

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; Phe; Phe;

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; Me; Me;

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; adamantyl;

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; O; 1; H; pyridyl;

- H; —; —; Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
H; —; —; 4-Cl-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
H; —; —; 2-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
H; —; —; 4-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
5 H; —; —; 2-Me-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
H; —; —; *tert*-butyl; H; H; O; 1; H; Phe;
H; —; —; 2-Cl-Phe; OH; H; O; 1; H; Phe;
H; —; —; 2-Cl-Phe; OC(O)-(CH₂)₆NH₂; H; O; 1; H; Phe;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
10 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; H; Phe;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; S; 1; H; Phe;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; fenyلكarbonyl;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; Phe;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 4; H; H;
15 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; cyklohexyl;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; Phe; Phe;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; Me; Me;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; adamantyl;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 1; H; pyridyl;
20 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 4-Cl-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 4-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-F₃C-Phe; O; 4-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
25 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Me-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; *tert*-butyl; H; H; O; 1; H; Phe;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; OH; H; O; 1; H; Phe;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; OC(O)-(CH₂)₆NH₂; H; O; 1; H; Phe,
30 kde Phe znamená zbytek fenyl.

5. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde

35 R'₁ představuje fenylový zbytek, popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty, stejnými nebo různými, zvolenými ze souboru, zahrnujícího následující zbytky: nižší alkoxy nebo nitro;

R₂ představuje nižší alkyl nebo fenyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo různými atomy halogenu;

40 R_{3a} a R_{3b} představují atom vodíku;

R'₄ a R''₄ představují nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylový zbytek nebo fenylový zbytek;

45 A---B představuje -C-N(R₅)-;

R_5 představuje atom vodíku, nižší alkenylový zbytek nebo zbytek obecného vzorce $-C(O)-(CH_2)_pR'_5$.

5 6. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 5, kde

R_2 představuje zbytek nižší alkyl nebo fenyl popřípadě substituovaný atomem chloru;

R_5 představuje atom vodíku, pentenyl nebo zbytek obecného vzorce $-C(O)-R'_5$;

10

R'_5 představuje atom vodíku, zbytek amino, cyklopentyl, indolyl, zbytek obecného vzorce $-NH-C(O)-CH_2-NH-C(O)-CH_2-NH_2$, nebo fenyl popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty, stejnými nebo různými, zvolenými ze souboru, zahrnujícího zbytky alkyl a alkoxyalkyl, přitom tyto zbytky alkyl a alkoxyalkyl jsou popřípadě substituované skupinou oxy a amino.

15

7. Sloučeniny podle jednoho z nároků 1, 5 nebo 6, ve kterém A---B představuje $-C-N(R_5)-$ a zbytky R_1 ; R'_1 ; Y; R_2 ; R_{3a} ; R_{3b} ; R_5 ; X; n; R'_4 ; R''_4 mají následující hodnoty:

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; H; O; 1; H; Phe;

20

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; H; O; 2; Me; Me;

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; $-CH_2CH=C(Me)_2$; O; 1; H; Phe;

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; aminohexylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; aminopentylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; indolylmethylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

25

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; aminobutylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; propylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; cyklopentylmethylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; fenylpropylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; fenylethylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

30

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; 4-(L-alanoyloxymethyl)benzylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

H; --; 2-Cl-Phe; H; H; 4-aminomethylfenylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

H; --; Phe; H; H; $NH_2-CH_2-C(O)-NH-CH_2-C(O)-NH-CH_2-C(O)-$; O; 2; Me; Me;

H; --; neopentyl; H; H; aminohexylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

H; --; isobutyl; H; H; aminohexylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

35

H; --; isobutyl; H; H; H; O; 1; H; Phe;

$R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; H; O; 4; H; H;

$R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; $-CH_2CH=C(Me)_2$; O; 1; H; Phe;

$R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; aminohexylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

$R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; propylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

40

$R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; cyklopentylmethylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

$R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; fenylpropylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

$R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; fenylethylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

$R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; aminobutylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

45

$R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; indolylmethylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

$R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; aminopentylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

$R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; Phe; H; H; NH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-C(O)-NH-CH₂-C(O)-; O; 2; Me; Me;

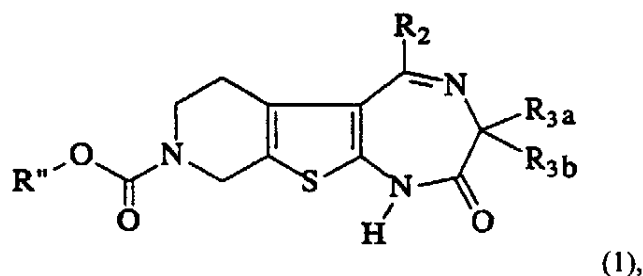
$R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; Phe; H; H; aminoheptylkarbonyl; O; 2; Me; Me;

$R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; neopentyl; H; H; aminoheptylkarbonyl; O; 1; H; Phe;

5 $R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; isobutyl; H; H; aminoheptylkarbonyl; O; 1; H; Phe.

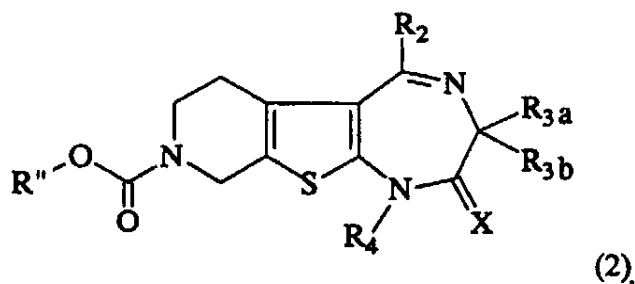
8. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, kde A---B představuje C=N, R₁ představuje atom vodíku a R_{3a} představuje atom vodíku nebo alkylový zbytek, **v y z n a ě u - j í c í s e t í m**, že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce 1

10



ve kterém R₂ a R_{3b} mají význam uvedený v nároku 1, R_{3a} má výše uvedený význam a R'' představuje nižší alkylový zbytek nebo nižší fenylalkylový zbytek, se sloučeninou R₄Z, ve kterém R₄ má význam uvedený v nároku 1 a Z představuje odštěpitelnou skupinu, v přítomnosti silné báze, pro získání sloučeniny obecného vzorce 2

15

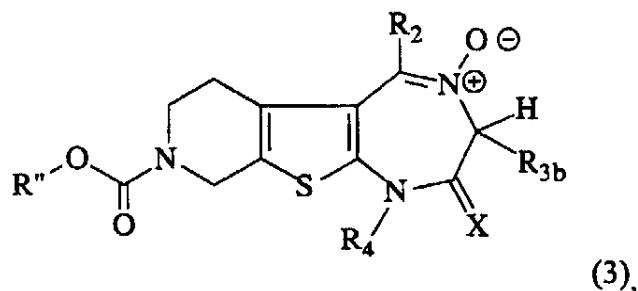


20 ve které X představuje atom kyslíku, přičemž sloučenina vzorce 2 takto získaná může být ponechána reagovat s thiačním reagentem pro získání sloučeniny vzorce 2, ve které X představuje atom síry, a

25 sloučenina vzorce 2, ve které X představuje atom kyslíku nebo síry, se nakonec vystaví reakci deprotektce karbamátu pro získání požadovaného produktu vzorce I,

přičemž výrazem nižší fenylalkylový zbytek se rozumí zbytek, který má do 6 atomů uhlíku v alkylové části.

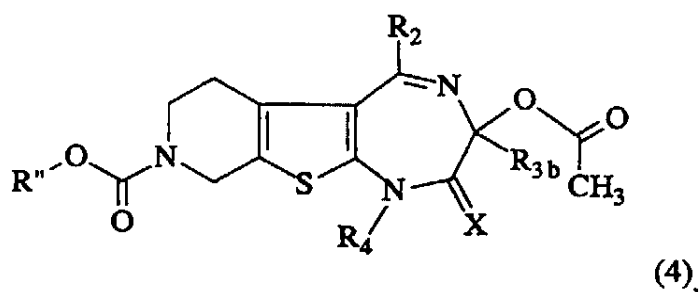
30 9. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém A---B představuje -C=N-, R₁ představuje atom vodíku a R_{3a} představuje hydroxy zbytek, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje oxidaci sloučeniny obecného vzorce 2 podle nároku 8 v inertním rozpouštědle pro získání sloučeniny obecného vzorce 3



ve kterém R_2 , R_{3b} , R_4 a X mají význam uvedený v nároku 1 a R'' má význam uvedený v nároku 8,

5

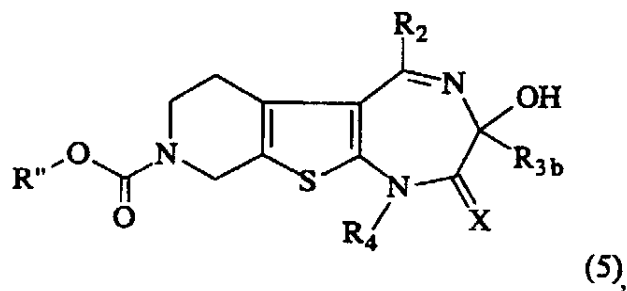
tato sloučenina obecného vzorce 3 se zpracovává acethanhydridem pro získání sloučeniny obecného vzorce 4



10

ve kterém R_2 , R_{3b} , R_4 , R'' a X mají výše uvedený význam,

tato sloučenina vzorce 4 se potom saponifikuje pro získání sloučeniny obecného vzorce 5



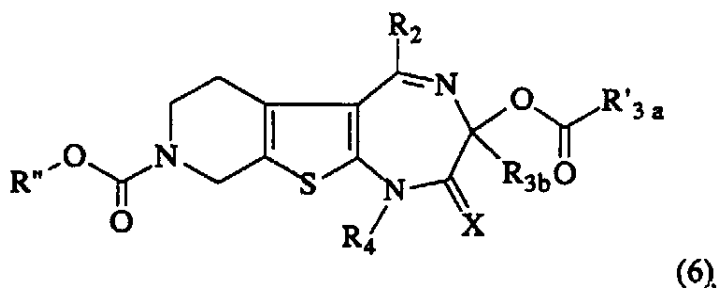
15

ve kterém R_2 , R_{3b} , R_4 , R'' a X mají výše uvedený význam,

20 tato sloučenina vzorce 5 se nakonec vystaví reakci deprotektace karbamátu pro získání odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 představuje H a R_{3a} představuje hydroxy zbytek.

10. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém A---B představuje $-C=N-$, R_1 představuje atom vodíku a R_{3a} představuje zbytek $-OC(O)-R'_{3a}$, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce 5 podle nároku 9 s kyselinou obecného vzorce $R'_{3a}C(O)OH$, ve kterém R'_{3a} má význam uvedený v nároku 1, pro získání sloučeniny obecného vzorce 6

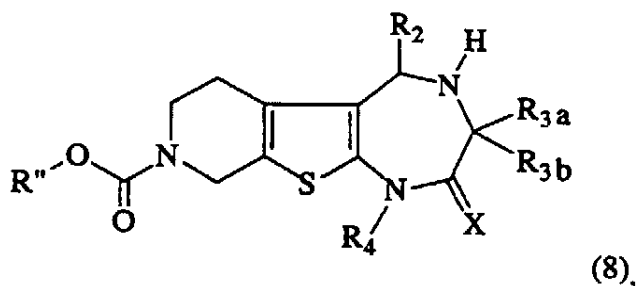
25



ve kterém R_2 , R'_{3a} , R_{3b} , R_4 , R'' a X mají výše uvedený význam,

- 5 a tato sloučenina vzorce 6 se nakonec vystaví reakci deprotektace karbamátu pro získání odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 představuje H a R_{3a} představuje zbytek $-OC(O)-R'_{3a}$.

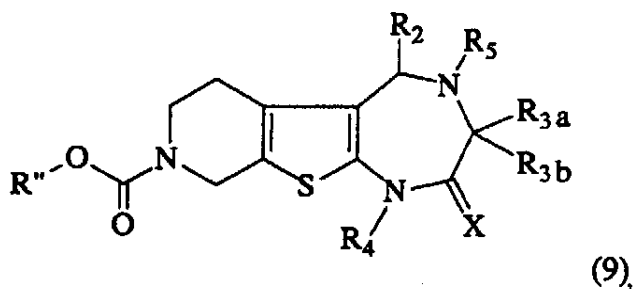
11. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém A---B představuje $-C-N(R_5)-$, R_1 a R_5 představují atom vodíku a R_{3a} představuje atom vodíku nebo alkylový zbytek, **vyznačující se tím**, že zahrnuje reakci mírného redukčního činidla v kyselém prostředí se sloučeninou obecného vzorce 2 podle nároku 8 pro získání sloučeniny obecného vzorce 8



ve kterém R_2 , R_{3b} , R_4 a X mají význam uvedený v nároku 1, R_{3a} má výše uvedený význam a R'' má význam uvedený v nároku 8,

- 20 a tato sloučenina vzorce 8 se vystaví reakci deprotektace karbamátu pro získání požadovaného produktu vzorce I, ve kterém R_1 představuje atom vodíku.

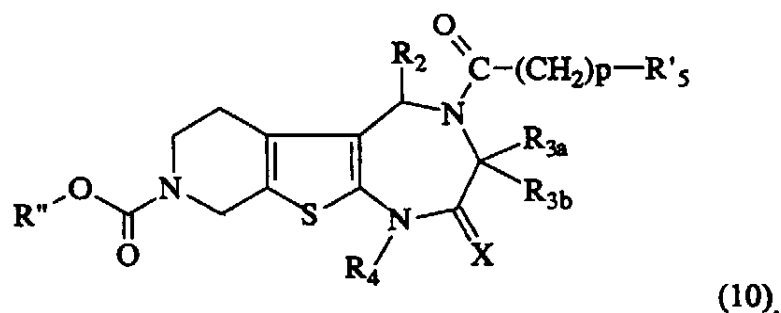
12. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém A---B představuje $-C-N(R_5)-$, R_1 představuje atom vodíku, R_{3a} představuje atom vodíku nebo alkylový zbytek a R_5 představuje alkenylový zbytek, **vyznačující se tím**, že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce 8 podle nároku 11 se sloučeninou obecného vzorce $Z'-R_5$, ve kterém R_5 má výše uvedený význam a Z' je odštěpitelná skupina, v přítomnosti silné anorganické báze v inertním rozpouštědle, pro získání sloučeniny obecného vzorce 9



ve které R_2 , R_{3b} , R_4 a X mají význam uvedený v nároku 1, R_{3a} a R_5 mají výše uvedený význam a R'' má význam uvedený v nároku 8,

a tato sloučenina vzorce 9 se vystaví reakci deprotektace karbamátu pro získání požadovaného produktu vzorce I, ve kterém R_1 představuje atom vodíku.

13. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém A---B představuje $-C-N(R_5)-$, R_1 představuje atom vodíku, R_{3a} představuje atom vodíku nebo alkylový zbytek a R_5 představuje zbytek $-C(O)-(CH_2)_p-R'_5$, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce 8 podle nároku 11 s kyselinou obecného vzorce $R'_5-(CH_2)_p-C(O)OH$, ve kterém R'_5 a p mají výše uvedený význam, pro získání odpovídající sloučeniny obecného vzorce 10



ve kterém R_2 , R_{3b} , R_4 a X mají význam uvedený v nároku 1, R_{3a} , R'_5 a p mají výše uvedený význam a R'' má význam uvedený v nároku 8,

a tato sloučenina vzorce 10 se vystaví reakci deprotektace karbamátu pro získání požadovaného produktu vzorce I, ve kterém R_1 představuje atom vodíku.

14. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém R_1 představuje zbytek obecného vzorce $R'_1-NH-C(Y)-$, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 představuje atom vodíku, se sloučeninou obecného vzorce 7



ve kterém R'_1 a Y mají výše uvedený význam, pro získání zvolené sloučeniny obecného vzorce I.

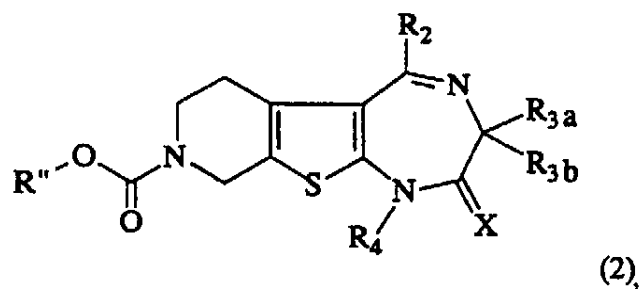
15. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 nebo její adiční sůl s farmaceuticky přijatelnou anorganickou nebo organickou kyselinou, jako léčivo.

16. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho z nároků 2 až 7 nebo její adiční sůl s farmaceuticky přijatelnou anorganickou nebo organickou kyselinou, jako léčivo.

17. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako účinnou složku alespoň jedno léčivo podle jednoho z nároků 15 nebo 16 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

18. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle libovolného z nároků 1 až 7 pro přípravu terapeutické kompozice pro léčení patologických stavů nebo onemocnění, na kterých se podílí jeden (nebo více) receptorů somatostatinu.

19. Meziprodukt obecného vzorce 2



5

ve kterém

R'' představuje nižší alkyl nebo nižší fenylalkyl,

10

R₂ představuje nižší alkyl nebo zbytek fenyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými substituenty, zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu a nižší alkyl,

X je O nebo S,

15

R_{3a} představuje atom vodíku nebo nižší alkyl,R_{3b} představuje atom vodíku,R₄ představuje zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-CHR'_4R''_4$,

20

n představuje hodnoty 0, 1, 2, 3 nebo 4,

R'₄ a R''₄ představují nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkyl, cykloalkyl, fenyl, pyridyl, fenylkarbonyl nebo adamantyl,

25

přičemž výrazy nižší alkyl, cykloalkyl mají význam uvedený v nároku 1 a výraz nižší fenylalkyl má význam uvedený v nároku 8.

30

 Konec dokumentu
