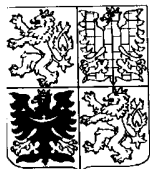


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.06.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.06.1998 24.11.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/181263 1998/333004**

(33) Země priority: **JP JP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/JP99/03379**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/00493**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4706

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. C1. ⁷:

C 07 D 495/04

A 61 K 31/435

A 61 P 35/04

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

(71) Přihlašovatel:

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., Osaka,
JP;

(72) Původce:

Furuya Shuichi, Ibaraki, JP;
Choh Nobuo, Ibaraki, JP;
Suzuki Nobuhiro, Ibaraki, JP;
Imada Takashi, Osaka, JP;

(74) Zástupce:

Nowaková Naděžda RNDr. CSc., Ndd Ohradou 3, Praha
3, 13000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Thienopyridinové sloučeniny, způsob jejich
výroby a použití**

(57) Anotace:

Sloučenina podle předloženého vynálezu má vynikající aktivitu spočívající v antagonizování hormonu uvolňujícího gonadotropin a je užitečná pro předcházení nebo léčení chorob závislých na pohlavním hormonu, např. rakovin závislých na pohlavních hormonech (např. rakoviny prostaty, rakoviny dělohy, rakoviny prsu, nádoru hypofýzy), hypertrofie prostaty, hysteromyomu, endometriózy, předčasné puberty, syndromu amenorey, syndromu mnohonásobného vaječníku, papul atd. nebo jako regulátor těhotenství (např. antikoncepční prostředek), pro léčení neplodnosti a jako regulátor menstruace.

CZ 2000 - 4706 A3

Thienopyridinové sloučeniny, jejich výroba a použití

Oblast techniky

Předložený vynález se týká thieno[2,3-b]pyridinových derivátů vykazujících antagonistující aktivitu hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH), jejich výroby a jejich použití.

Dosavadní stav techniky

Sekrece hormonu předního laloku hypofýzy je regulována periferním hormonem sekretovaným každým cílovým orgánem a sekreci podporujícím nebo sekreci potlačujícím hormonem sekretovaným hypotalamem, což je vyšší centrum než přední lalok hypofýzy. Tato skupina hormonů se zde dále v tomto spisu genericky označuje jako hormony hypotalamu. Do dnešní doby bylo identifikováno devět hormonů hypotalamu, například hormon uvolňující thyroïd-stimulující hormon (TRH) a hormon uvolňující gonadotropin [GnRH, známý také jako hormon uvolňující luteinizační hormon (LH-RH)] atd. Odhaduje se, že tyto hormony hypotalamu vykazují své hormonální působení atd. prostřednictvím receptorů, o nichž se předpokládá, že jsou přítomny v předním laloku hypofýzy. Je studována analýza receptorových genů specifických pro tyto hormony, včetně lidských. Antagonisté nebo agonisté, kteří působí specificky a selektivně na tyto receptory, by tedy regulovaly účinek hormonů hypotalamu a tedy by regulovaly sekreci hormonu předního laloku hypofýzy. Důsledkem je, že se od takovýchto antagonistů a agonistů očekává, že předcházejí nebo léčí onemocnění, která závisejí na těchto hormonech předního laloku hypofýzy.

Mezi známé sloučeniny, které mají GnRH antagonistující aktivitu, patří lineární peptidy odvozené od GnRH (USA patent č. 5 140 009 a USA patent č. 5 171 835), cyklický hexapeptidový derivát (japonský patentový spis A-61-191698), bicyklický peptidový derivát (*Journal of Medicinal Chemistry* 1993, 36, 3265 až 3273.) a tak dále. Mezi nepeptidové sloučeniny, které mají

GnRH antagonistizující aktivitu, patří sloučeniny, které jsou popsány ve spisu WO 95/28405, WO 97/14697, WO 97/14682, WO 97/41126 a tak dále.

U peptidových sloučenin existuje velké množství problémů, které je třeba vyřešit vzhledem k orální absorbovatelnosti, dávkové formě, objemu dávky, stability léčiva, přetrvávajícího působení, metabolické stability atd. Na orálního GnRH antagonistu, zvláště na toho, který je na bázi nepeptidové sloučeniny, existuje striktní požadavek, aby měl vynikající terapeutický účinek na rakoviny závislé na hormonech, např. na rakovinu prostaty, endometriózu, předčasnou pubertu atd., a aby nevykazoval přechodný hypofýzově-gonadotropní účinek (akutní účinek).

Stručný popis obrázků

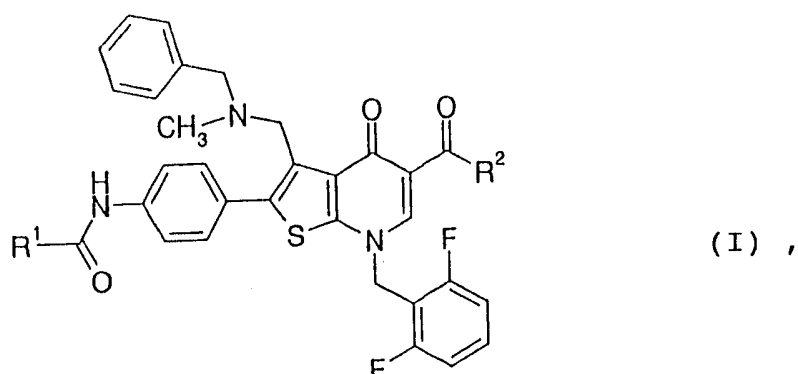
Obrázek 1 je grafickým vyjádřením zlepšeného účinku potlačení koncentrací plasmového LH u kastrovaných opic po orálním podání sloučeniny z následujícího příkladu 1-2, kde -■- znamená kontrolu (1) (ředidlo), -◆- znamená kontrolu (2) (ředidlo), -□- znamená kontrolu (3) (ředidlo), -Δ- znamená sloučeninu (1) [testovanému živočichovi podána sloučenina z příkladu číslo 1-2] a -▲- znamená sloučeninu (2) [testovanému živočichovi podána sloučenina z příkladu č. 1-2].

Podstata vynálezu

Autoři předloženého vynálezu vyrobili různé thienopyridinové deriváty, zkoumaly jejich působení a zjistili, že některé sloučeniny vykazují vynikající GnRH-antagonizující aktivitu. Autoři vynálezu na základě těchto zjištění podnikli další výzkum a vyvinuli předložený vynález.

Předložený vynález se tedy týká:

- 1) sloučeniny obecného vzorce I



v němž R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována, alkoxyaminovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo hydroxyaminovou skupinu, která může být substituována, a

R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo fenylovou skupinu, která může být substituována,

jestliže R^1 znamená nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, potom R^2 znamená substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo substituovanou fenylovou skupinu,

nebo její soli [zde dále někdy stručně označované jako sloučenina obecného vzorce 1];

2) sloučeniny podle shora uvedeného bodu 1 nebo její soli, v níž

R^1 znamená

1) alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z i) hydroxylové skupiny, ii) acyloxyskupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, iii) aminoskupiny, která může být substituována jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny sestávající z alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, benzyloxykarbonylové skupiny, acylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylsulfonylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku a alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, iv) alkoxyskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z cykloalkyloxy(se 3 až 7 atomy uhlíku)-

-karbonylové skupiny a alkoxy skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, a v) alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny,

2) cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z i) hydroxylové skupiny, ii) acyloxyskupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, iii) aminoskupiny, která může být substituována jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny sestávající z alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny, benzyloxykarbonylové skupiny, acylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylsulfonylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku a alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, iv) alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z cykloalkyloxy(se 3 až 7 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny a alkoxy skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, a v) alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny,

3) alkoxyaminovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z i) hydroxylové skupiny, ii) acyloxyskupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, iii) aminoskupiny, která může být substituována jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny sestávající z alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny, benzyloxykarbonylové skupiny, acylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylsulfonylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku a alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, iv) alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z cykloalkyloxy(se 3 až 7 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny a alkoxy skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, a v) alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, nebo

4) hydroxyaminovou skupinu, která může být substituována 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z i) acyloxyskupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, ii) aminoskupiny, která může být substituována jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny sestávající z alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny, benzyloxykarbonylové skupiny, acylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylsulfonylové skupiny s 1 až 3 atomy

uhlíku a alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, iii) alkoxy-
skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, která může být substituována
1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z cyklo-
alkyloxy(se 3 až 7 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny a alkoxy-
skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, a iv) alkylové skupiny s 1 až
6 atomy uhlíku, a

R^2 znamená

1) alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být
substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny sestáva-
jící z i) hydroxylové skupiny, ii) acyloxyskupiny s 1 až 7 ato-
my uhlíku, iii) aminoskupiny, která může být substituována jed-
ním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny sestávající
z alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny, benzyloxy-
karbonylové skupiny, acylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, al-
kylsulfonylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku a alkylové skupiny
s 1 až 3 atomy uhlíku, iv) alkoxyskupiny s 1 až 10 atomy uhlí-
ku, která může být substituována 1 až 3 substituenty vybranými
ze skupiny sestávající z cykloalkyloxy(se 3 až 7 atomy uhlíku)-
karbonylové skupiny a alkoxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, a
v) alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny, nebo

2) fenylovou skupinu, která může být substituována 1 až
5 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z atomu haloge-
nu, alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku a alkoxyskupiny s
1 až 3 atomy uhlíku;

3) sloučeniny podle shora uvedeného bodu 1 nebo její soli,
v němž R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, kte-
rá může být substituována, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až
7 atomy uhlíku, která může být substituována;

4) sloučeniny podle shora uvedeného bodu 1 nebo její soli,
v němž R^1 znamená substituovanou větvenou alkylovou skupinu se
3 až 7 atomy uhlíku nebo substituovanou cykloalkylovou skupinu
se 3 až 7 atomy uhlíku;

5) sloučeniny podle shora uvedeného bodu 1 nebo její soli,
v němž R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku sub-

stituovanou hydroxylovou skupinou nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku substituovanou hydroxylovou skupinou;

6) sloučeniny podle shora uvedeného bodu 1 nebo její soli, v němž R^1 znamená substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku;

7) sloučeniny podle shora uvedeného bodu 1 nebo její soli, v němž R^1 znamená cyklopropylovou skupinu, která může být substituována hydroxylovou skupinou;

8) sloučeniny podle shora uvedeného bodu 1 nebo její soli, v němž R^2 znamená větvenou alkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována;

9) sloučeniny podle shora uvedeného bodu 1 nebo její soli, v němž R^2 znamená fenylovou skupinu, která může být substituována;

10) sloučeniny podle shora uvedeného bodu 1 nebo její soli, v němž R^2 znamená fenylovou skupinu;

11) sloučeniny podle shora uvedeného bodu 1 nebo její soli, v němž R^1 znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

12) sloučeniny podle shora uvedeného bodu 1 nebo její soli, v němž R^1 znamená 1) alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou 1 nebo 2 hydroxylovými skupinami, 2) cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku substituovanou hydroxylovou skupinou nebo 3) alkoxyaminovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a R^2 znamená isopropylovou skupinu nebo fenylovou skupinu;

13) sloučeniny podle shora uvedeného bodu 1 nebo její soli, v němž

R^1 znamená

1) alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z hydroxylové skupiny, alkyl(s 1 až 3 atomy uhlíku)karbonyloxyskupiny, aminové skupiny, benzyloxykarbonylaminové skupiny, alkoxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy(s 1 až 3 atomy uhlíku)-alkoxy(s 1 až 3 atomy uhlíku)skupiny a alkoxy(s 1 až 3 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny, 2) cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována hydroxylovou skupinou nebo alkyl(s 1 až 3 atomy uhlíku)-karbonyloxyskupinou, nebo 3) alkoxyaminovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R^2 znamená 1) isopropylovou skupinu, která může být substituována hydroxylovou skupinou, nebo 2) fenylovou skupinu;

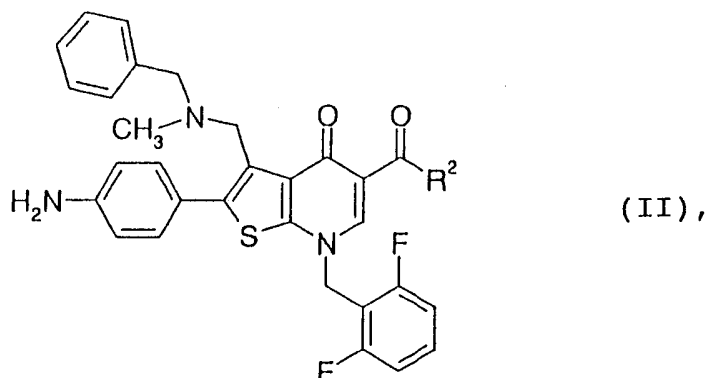
14) 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-(4-cyklopropankarbonylamino-fenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu nebo jeho soli;

15) 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-[4-(3-hydroxy-2-methylpropionylamino)fenyl]-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu nebo jeho soli;

16) 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-[4-[(1-hydroxycyklopropyl)karbonylamino]fenyl]-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu nebo jeho soli;

17) 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-benzoyl-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-2-[4-[(1-hydroxycyklopropyl)karbonylamino]fenyl]-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu nebo jeho soli;

18) způsobu výroby sloučeniny podle shora uvedeného bodu 1 nebo její soli, vyznačující se tím, že se nechá zreagovat sloučenina obecného vzorce II



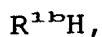
v němž R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo fenylovou skupinu, která může být substituována, nebo její sůl se

i) sloučeninou obecného vzorce



v němž R^{1a} znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo její soli nebo jejím reaktivním derivátem, nebo

ii) karbonyldiimidazolem, fosgenem nebo chlormravenčanem, následuje zreagování se sloučeninou obecného vzorce



v němž R^{1b} znamená alkoxyaminovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo hydroxyaminovou skupinu, která může být substituována, nebo její soli;

19) způsobu výroby sloučeniny podle shora uvedeného bodu 3 nebo její soli, vyznačující se tím, že se nechá zreagovat sloučenina obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce



v němž R^{1a} znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

která může být substituována, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo její soli nebo jejím reaktivním derivátem;

20) farmaceutického prostředku, který obsahuje sloučeninu podle shora uvedeného bodu 1 nebo její sůl;

21) farmaceutického prostředku podle shora uvedeného bodu 20 pro antagonizování hormonu uvolňujícího gonadotropin;

22) farmaceutického prostředku podle shora uvedeného bodu 21 pro předcházení nebo léčení onemocnění závislého na pohlavním hormonu;

23) způsobu antagonizování hormonu uvolňujícího gonadotropin u savce, který to potřebuje, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle shora uvedeného bodu 1 nebo její soli spolu s farmaceuticky přijatelným excipients, nosičem nebo ředidlem uvedenému savci;

24) použití sloučeniny podle shora uvedeného bodu 1 nebo její soli pro výrobu farmaceutického prostředku pro antagonizování hormonu uvolňujícího gonadotropin a tak dále.

Každý symbol ve shora uvedených vzorcích je zde dále podrobněji popsán.

"Alkylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku" z "alkylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována," u R^1 zahrnuje například alkylovou skupinu s přímým řetězcem s 1 až 7 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, propylová, butylová, pentylová, hexylová, heptylová atd., větvenou alkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, jako je isopropylová, isobutylová, sek.butylová, terc.butylová, isopentylová, neopentylová atd., a tak dále. Mezi nimi je výhodnou větvená alkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku. Výhodnější je isopropylová skupina.

Mezi "substituenty" "alkylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována," u R^1 patří například i) hydroxylová skupina, ii) acyloxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbonyloxyskupina, jako je acetoxyskupina, propionyloxyskupina atd., benzyloxyskupina atd.), iii) aminoskupina, která může být substituována jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny sestávající z alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny (např. methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, terc.butoxykarbonylová atd. skupina), benzyloxykarbonylové skupiny, acylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku (např. alkyl(s 1 až 2 atomy uhlíku)-karbonylová skupina, jako je acetylová, propionylová skupina atd.), alkylsulfonylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku (např. methansulfonylová skupina atd.) a alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová atd. skupina), atd. [např. aminová, methoxykarbonylaminová, ethoxykarbonylaminová, terc.butoxykarbonylbenzyloxykarbonylaminová, acetylaminová, methansulfonylaminová, methylaminová, dimethylaminová skupina atd.], iv) alkoxyskupina s 1 až 10 (s výhodou s 1 až 4) atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z cykloalkyloxy(se 3 až 7 atomy uhlíku)karbonylové skupiny (např. cyklohexylkarbonyloxyskupina atd.) a alkoxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku (např. methoxyskupina, ethoxyskupina atd.) [např. methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, terc.butoxyskupina, cyklohexyloxykarbonyloxy-1-ethoxyskupina, methoxymethoxyskupina, ethoxymethoxyskupina atd.], a v) alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylová skupina (např. methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, propoxykarbonylová skupina atd.) a tak dále. Z nich je výhodná hydroxylová skupina.

"Alkylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku" může mít v možných polohách 1 až 5, s výhodou 1 až 3 shora uvedené substituenty. Jestliže je počet substituentů dva nebo více, tyto substituenty mohou být stejné nebo navzájem různé.

"Cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku" z "cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být sub-

stituována," u R^1 zahrnuje například cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou atd. skupinu. Z nich je výhodná cyklopropylová skupina.

"Substituenty" "cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována," u R^1 znamenají stejné substituenty, jak je shora uvedeno pro "substituenty" "alkylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována," u R^1 . Počet substituentů je 1 až 3. Jestliže je počet substituentů dva nebo více, tyto substituenty mohou být stejné nebo navzájem různé.

"Alkoxyaminová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku" z "alkoxyaminové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována," u R^1 zahrnuje například mono- nebo di-alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminovou skupinu (např. methoxyaminovou, ethoxyaminovou, dimethoxyaminovou, diethoxyaminovou, ethoxymethoxyaminovou atd. skupinu) atd. Výhodnou je z nich monoalkoxyaminová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku (např. methoxyaminová skupina atd.).

"Substituenty" z "alkoxyaminové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována," u R^1 a jejich počty jsou stejné, jako bylo shora uvedeno pro "substituenty" "alkylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována," u R^1 . Jestliže je počet substituentů dva nebo více, tyto substituenty mohou být stejné nebo navzájem různé. "Alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku" nebo "atom dusíku na aminové skupině" z alkoxyaminové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku mohou být substituovány shora uvedenými "substituenty".

Příkladem takové "alkoxyaminové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována," je methoxyaminová, N-methyl-N-methoxyaminová, N-ethyl-N-methoxyaminová, ethoxyaminová, dimethoxyaminová, diethoxyaminová, ethoxymethoxyaminová atd. skupina. Výhodnou je alkoxyaminová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, N-alkyl(s 1 až 3 atomy uhlíku)-N-alkoxy(s 1 až 3 atomy

uhlíku)aminová skupina atd.

"Susbtituenty" "hydroxyaminové skupiny, která může být substituována," u R^1 mohou být umístěny na "hydroxylové skupině" hydroxyaminové skupiny nebo na "atomu dusíku aminové skupiny" hydroxyaminové skupiny. Mezi takové "substituenty" na "hydroxylové skupině" patří například i) acyloxyskupina s 1 až 7 atomy uhlíku (např. alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbonyloxyskupina, jako je acetoxyskupina, propionyloxyskupina atd., benzyloxyskupina atd.), ii) aminoskupina, která může být substituována jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny sestávající z alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny (např. methoxykarbonylové, ethoxykarbonylové, terc.butoxykarbonylové atd. skupiny), benzyloxykarbonylové skupiny, acylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku (např. alkyl(s 1 až 2 atomy uhlíku)-karbonylová skupina, jako je acetylová, propionylová skupina atd.), alkylsulfonylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku (např. methansulfonylová skupina atd.) a alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová atd. skupina), atd. [např. aminová, methoxykarbonylaminová, ethoxykarbonylaminová, terc.butoxykarbonylbenzyloxykarbonylaminová, acetylaminová, methansulfonylaminová, methylaminová, dimethylaminová skupina atd.], iii) alkoxyskupina s 1 až 10 (s výhodou s 1 až 4) atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z cykloalkyloxy(se 3 až 7 atomy uhlíku)karbonylové skupiny (např. cyklohexylkarbonyloxyskupina atd.) a alkoxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku (např. methoxyskupina, ethoxyskupina atd.) [např. methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, terc.butoxyskupina, cyklohexyloxykarbonyloxy-1-ethoxyskupina, methoxymethoxyskupina, ethoxymethoxyskupina atd.] a tak dále. Počet substituentů je 1 až 5, s výhodou 1 až 3. Jestliže je počet substituentů dva nebo více, tyto substituenty mohou být stejné nebo navzájem různé. Mezi tyto "substituenty" na "atomu dusíku aminové skupiny" patří například 1) každá skupina, jak je shora popsána pod ad i) až iii), a 2) alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, (např. methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, iso-

butylová, sek.butylová, terc.butylová, pentylová, isopentylová, neopentylová, hexylová skupina atd. Počet substituentů je 1 až 5, s výhodou 1 až 3. Jestliže je počet substituentů dva nebo více, tyto substituenty mohou být stejné nebo navzájem různé.

Mezi výhodné příklady "hydroxyaminové skupiny, která může být substituována," patří N-alkyl-N-hydroxyaminová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. N-methyl-N-hydroxyaminová, N-ethyl-N-hydroxyaminová atd. skupina) a tak dále. Výhodnější je N-alkyl-N-hydroxyaminová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku atd.

"Alkylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku" z "alkylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována," u R^2 zahrnuje například alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, jako je methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.butylová, terc.butylová, pentylová, isopentylová, neopentylová, hexylová, heptylová skupina atd. Z nich je výhodnou alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová, propylová, isopropylová atd. skupina). Výhodnější je isopropylová skupina.

"Substituenty" "alkylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována," u R^2 a jejich počty jsou stejné, jako bylo shora uvedeno pro "substituenty" "alkylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována," u R^1 . Jestliže je počet substituentů dva nebo více, tyto substituenty mohou být stejné nebo navzájem různé.

Mezi "substituenty" "fenylové skupiny, která může být substituována," u R^2 patří například atom halogenu (např. atom fluoru, chloru, bromu, jodu atd.), alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová, propylová, isopropylová skupina atd.), alkoxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku (např. methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, isopropoxyskupina atd.) atd. Z nich je výhodným atom halogenu, výhodnější je atom fluoru.

"Fenylová skupina" může mít v možných polohách shora uvedený 1 až 5, s výhodou 1 až 3 substituenty. Jestliže je počet substituentů dva nebo více, tyto substituenty mohou být stejné nebo navzájem různé.

R^1 s výhodou znamená substituovanou rozvětvenou alkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, výhodněji alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku substituovanou hydroxylovou skupinou nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku substituovanou hydroxylovou skupinou. Z nich je výhodnou substituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku. Výhodnou je také alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, která může být substituována hydroxylovou skupinou, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována hydroxylovou skupinou, monoalkoxyaminová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, N-alkyl-N-hydroxyaminová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku a hydroxyaminová skupina. Zvláště výhodná R^1 znamená i) cyklopropylovou skupinu, která může být substituována hydroxylovou skupinou, nebo ii) methoxyaminovou skupinu atd. Nejvýhodnější je cyklopropylová skupina, která může být substituována hydroxylovou skupinou.

R^2 s výhodou znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována. Výhodnější je alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, která může být substituována hydroxylovou skupinou. Zvláště výhodná je isopropylová skupina. Výhodná je také fenylová skupina.

Mezi výhodné příklady sloučeniny obecného vzorce I patří ty sloučeniny, v nichž

R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která může být substituována hydroxylovou skupinou, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována hydroxylovou skupinou, nebo monoalkoxyaminovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

nebo její sůl.

Výhodnější je sloučenina, v níž

R^1 znamená 1) alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou 1 nebo 2 hydroxylovými skupinami, 2) cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku substituovanou hydroxylovou skupinou nebo 3) alkoxyaminovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a

R^2 znamená isopropylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, nebo její sůl.

Výhodnou je také sloučenina, v níž

R^1 znamená 1) alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z hydroxylové skupiny, alkyl(s 1 až 3 atomy uhlíku)karbonyloxyskupiny, aminové skupiny, benzyloxykarbonylaminové skupiny, alkoxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy(s 1 až 3 atomy uhlíku)-alkoxy(s 1 až 3 atomy uhlíku)skupiny a alkoxy(s 1 až 3 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny, 2) cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována hydroxylovou skupinou, nebo alkyl(s 1 až 3 atomy uhlíku)karbonyloxyskupinou, nebo 3) alkoxyaminovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R^2 znamená 1) isopropylovou skupinu, která může být substituována hydroxylovou skupinou, nebo 2) fenylovou skupinu, nebo její sůl.

Jako sloučenina obecného vzorce I jsou konkrétně uvedeny:

3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-(4-cyklopropankarbonylaminofenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin nebo jeho sůl,

5-benzoyl-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-4-oxo-2-[4-(3-hydroxy-2-methylpropionylamino)fenyl]thieno[2,3-b]pyridin,

5-(4-fluorbenzoyl)-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-4-oxo-2-(4-cyklopropankarbonylaminofenyl)thieno[2,3-b]pyridin,

3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-

-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-[4-(3-hydroxy-2-methylpropionylamino)-fenyl]-4-oxothieno[2,3-b]pyridin,

3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-(4-N'-methoxyureidofenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin,

3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-[4-[(1-hydroxycyklopropyl)karbonylamino]fenyl]-4-oxothieno[2,3-b]pyridin,

(R)-4,7-dihydro-2-[4-(3-hydroxy-2-methylpropionylamino)fenyl]-7-(2,6-difluorbenzyl)-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-isobutyryl-4-oxothieno[2,3-b]pyridin,

4,7-dihydro-2-[4-(2-hydroxy-2-methylpropionylamino)fenyl]-7-(2,6-difluorbenzyl)-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-isobutyryl-4-oxothieno[2,3-b]pyridin,

4,7-dihydro-2-[4-(3-hydroxy-3-methylbutyrylamino)fenyl]-7-(2,6-difluorbenzyl)-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-isobutyryl-4-oxothieno[2,3-b]pyridin,

(R)-4,7-dihydro-2-[4-(2,3-dihydroxypropionylamino)fenyl]-7-(2,6-difluorbenzyl)-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-isobutyryl-4-oxothieno[2,3-b]pyridin,

3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-benzoyl-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-2-[4-[(1-hydroxycyklopropyl)karbonylamino]fenyl]-4-oxothieno[2,3-b]pyridin a jejich soli.

Sloučenina obecného vzorce I se vyrábí jakýmkoliv známým způsobem, například podle způsobů popsaných ve spisu WO číslo 95/28405 nebo analogickými způsoby. Konkrétně jsou uvedeny následující způsob výroby 1 a způsob výroby 2.

Způsob výroby 1:

Sloučenina obecného vzorce I se vyrobí zreagováním sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce $R^{1a}COOH$, v němž R^{1a} znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo její sůl nebo její reaktivní derivát [zde dále někdy

stručně označovaný jako sloučenina obecného vzorce III].

"Alkylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována," a "cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována," u R^{1a} znamenají stejně jako je shora uvedeno pro pojem "alkylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována," a "cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována," u R^1 .

"Reaktivní derivát" z pojmu "sloučenina obecného vzorce $R^{1a}COOH$ nebo její sůl nebo její reaktivní derivát" zahrnuje například sloučeninu obecného vzorce $R^{1a}COY$, v němž Y znamená atom halogenu a R^{1a} znamená stejně jak shora uvedeno.

Množství sloučeniny obecného vzorce III, které se nechá reagovat, je asi 1 až 3 moly vztaženo na jeden mol sloučeniny obecného vzorce II.

Tato reakce se provádí také v přítomnosti báze. Příklady "báze" jsou anorganické báze, jako je uhličitán sodný, hydrogenuhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán draselný, hydroxid sodný, hydroxid draselný a hydroxid thalný, a organické báze, jako je triethylamin a pyridin atd.

Množství "báze" je asi 1 až 10 molů, s výhodou asi 2 až 5 molů, vztaženo na jeden mol sloučeniny obecného vzorce II.

V tom případě, když se používá sloučenina obecného vzorce $R^{1a}COOH$ nebo její sůl, může se pro vytvoření amidové vazby použít takové kondenzační reakční činidlo, které se obvykle používá v peptidové chemii, jako je benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinofosfonium-hexafluorofosfát (PyBop).

Tato reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci. Mezi příklady rozpouštědla patří ethery (např. ethylether, dioxan, dimethoxyethan, tetrahydrofuran atd.), aromatické uhlovodíky (např. benzen, toluen atd.),

amidy (např. dimethylformamid, dimethylacetamid atd.), halogenované uhlovodíky (např. chloroform, dichlormethan atd.) a tak dále.

Reakční teplota je obvykle asi 0 až 150 °C, s výhodou teplota místnosti (asi 15 až 25 °C). Reakční doba je obvykle asi 1 až 12 hodin.

Sloučenina obecného vzorce II se může vyrobit jakýmkoliv známým způsobem, například způsoby, které jsou popsány ve spisu WO 95/28405 nebo podobnými způsoby.

Sloučenina obecného vzorce I, v němž R^1 znamená alkoxyaminovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo hydroxyaminovou skupinu, která může být substituována, se také může vyrábět způsobem podle následujícího způsobu výroby 2.

Způsob výroby 2:

Sloučenina obecného vzorce I se vyrobí zreagováním sloučeniny obecného vzorce II s karbonyldiimidazolem (N,N'-karbonyldiimidazol, CDI), fosgenem (monomer, dimer nebo trimer) nebo chlormravenčanem, následuje reakce se sloučeninou obecného vzorce $R^{1b}H$, v němž R^{1b} znamená alkoxyaminovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo hydroxyaminovou skupinu, která může být substituována, nebo její soli [zde dále někdy označované stručně jako sloučenina obecného vzorce IV].

"Chlormravenčan" zahrnuje například sloučeninu obecného vzorce $Cl-COOY'$, v němž Y' znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je ethylester kyseliny chlormravenčí atd.

"Alkoxyaminová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována," a "hydroxyaminová skupina, která může být substituována," u R^{1b} znamenají stejně, jako je shora uvedeno

pro pojem "alkoxyaminová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována," a "hydroxyaminová skupina, která může být substituována," u R^1 .

Při reakci sloučeniny obecného vzorce II s karbonyldiimidazolem, fosgenem nebo chlormravenčany se karbonyldiimidazol, fosgen nebo chlormravenčany používají v množství asi 1 až 3 moly vztaženo na jeden mol sloučeniny obecného vzorce II.

Tato reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci. Mezi příklady rozpouštědel patří ethery (např. ethylester, dioxan, dimethoxyethan, tetrahydrofuran atd.), aromatické uhlovodíky (např. benzen, toluen atd.), amidy (např. dimethylformamid, dimethylacetamid atd.), halogenované uhlovodíky (např. chloroform, dichlormethan atd.) a tak dále.

Reakční teplota je obvykle asi 0 až 150 °C, s výhodou teplota místnosti (asi 15 až 25 °C). Reakční doba je obvykle asi 1 až 36 hodin.

Tato reakce se také provádí v přítomnosti báze. Příklady "báze" jsou anorganické báze, jako je uhličitán sodný, hydrogenuhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán draselný, hydroxid sodný, hydroxid draselný a hydroxid thalný, a organické báze, jako je triethylamin a pyridin atd.

Množství "báze" je asi 2 až 20 molů, s výhodou asi 5 až 5 molů, vztaženo na jeden mol sloučeniny obecného vzorce II.

Následující reakce se sloučeninou obecného vzorce IV se může provádět za stejných podmínek jako shora uvedená reakce sloučeniny obecného vzorce II s karbonyldiimidazolem, fosgenem nebo chlormravenčanem. Množství sloučeniny obecného vzorce IV je asi 2 až 20 molů, s výhodou asi 5 až 10 molů, vztaženo na jeden mol sloučeniny obecného vzorce II.

Reakční teplota je obvykle asi 0 až 150 °C, s výhodou

teplota místnosti (asi 15 až 25 °C). Reakční doba je obvykle asi 1 až 6 hodin.

Sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu se může izolovat a vyčistit obvyklými způsoby dělení, jako je rekrystalizace, destilace a chromatografie atd. Jestliže se sloučenina obecného vzorce I získá ve volné formě, může se převést na sůl známými způsoby nebo způsoby k nim analogickými. Jestliže se sloučenina obecného vzorce I získá ve formě soli, může se známými způsoby nebo způsoby k nim analogickými převést na volnou formu nebo na jinou sůl.

Soli sloučeniny obecného vzorce I jsou s výhodou fyziologicky přijatelné adiční soli s kyselinami. Mezi tyto soli patří, například, soli s anorganickými kyselinami (např. s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou dusičnou, kyselinou sírovou a kyselinou fosforečnou) a fyziologicky přijatelné adiční soli s organickými kyselinami (např. kyselinou mravenčí, kyselinou octovou, kyselinou trifluoroctovou, kyselinou fumarovou, kyselinou šťavelovou, kyselinou vinnou, kyselinou maleinovou, kyselinou citronovou, kyselinou jantarovou, kyselinou jablečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou benzensulfonovou a kyselinou p-toluensulfonovou). Jestliže sloučenina obecného vzorce I má kyselou skupinu, může tvořit fyziologicky přijatelnou sůl s anorganickou bází (např. alkalickými kovy, jako je sodík, draslík, vápník a hořčík, kovy alkalických zemin a amoniakem) nebo organickou bází (např. trimethylaminem, triethylaminem, pyridinem, pikolinem, ethanolaminem, diethanolaminem, triethanolaminem, dicyklohexylaminem a N,N'-dibenzylethylendiaminem).

Sloučenina obecného vzorce I může existovat jako hydrát nebo ve formě bez hydratované vody. Příkladem hydrátů jsou monohydrát, seskvihydrát a dihydrát.

Jestliže se sloučenina obecného vzorce I získává jako směs (racemát) opticky aktivních konfigurací, lze ji rozštěpit na

(R)- a (S)-formy způsobí konvenčního optického štěpení.

Sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu (zde také označovaná jako "sloučenina podle předloženého vynálezu") má vynikající GnRH-antagonizující aktivitu a nízkou toxicitu. Navíc má vynikající orální absorbovatelnost, trvanlivost působení, stabilitu a farmakokinetické vlastnosti. Dále pak je ji možno snadno vyrábět. Sloučenina podle předloženého vynálezu může tedy být bezpečně používána u savců (např. člověka, opice, skotu, koní, psů, koček, králíka, krysy, myši) pro prevenci a/nebo léčení onemocnění závisejících na samčích nebo samičích hormonech, onemocnění díky nadbytku těchto hormonů atd., potlačením sekrece gonadotropinu jejím antagonizujícím působením GnRH receptoru, takže se regulují koncentrace pohlavních hormonů v krvi.

Sloučenina podle předloženého vynálezu je například užitečná pro předcházení a/nebo léčení rakovin závislých na pohlavních hormonech (např. rakoviny prostaty, rakoviny dělohy, rakoviny prsu, rakoviny podvázku mozkového atd.), hypertrofie prostaty, hysteromyomu, endometriózy, předčasné puberty, amenorey, premenstruačního syndromu, syndromu mnohočetného vaječníku, papul atd. Sloučenina podle předloženého vynálezu je užitečná také pro regulaci reprodukce u samců i samic (např. regulace těhotenství, regulační činidla menstruačního cyklu atd.). Sloučenina podle předloženého vynálezu je používána také jako antikoncepční prostředek pro muže nebo ženy nebo jako indukční prostředek pro indukování ovulace u žen. Na základě jejího zpětnovazebného účinku po vynechání prostředku se sloučenina podle předloženého vynálezu může používat pro léčení neplodnosti.

Sloučenina podle předloženého vynálezu je užitečná také pro regulaci zvířecího estrálního cyklu, pro zlepšení kvality masa a pro podporu růstu zvířat v oblasti živočišné výroby v zemědělství. Sloučenina podle předloženého vynálezu je užitečná také jako promotor pro tření ryb.

I když sloučenina podle předloženého vynálezu se může používat samotná, je účinná pro použití v kombinaci se steroidním nebo nesteroidním antiandrogenním činidlem nebo antiestrogenním činidlem. Sloučenina podle předloženého vynálezu se může používat také pro potlačování přechodného zvýšení koncentrace testosteronu v krvi (jev zčervenání) pozorovaného při podávání super-agonisty, jako je acetát Leuprorelu. Sloučenina podle předloženého vynálezu se může používat v kombinaci se super-agonistou jako je leuprorelín-acetát, gonadorelin, buserelin, triptorelin, goserelin, nafarelin, histrelin, deslorelin, metorelin, lecorelin a tak dále. Z nich je výhodný leuprorelín-acetát. Sloučenina podle předloženého vynálezu se může používat také s chemoterapeutickým činidlem pro léčení rakoviny. Výhodným příkladem takové kombinace je sloučenina podle předloženého vynálezu v kombinaci s chemoterapeutickými činidly, jako je ifosfamid, UTF, adriamycin, peplomycin a cisplatina u rakoviny prostaty. U rakoviny prsu se sloučenina podle předloženého vynálezu může používat s chemoterapeutickými činidly, jako je cyklofosfamid, 5-FU, UFT, methotrexát, adriamycin, mitomycin C a mitoxantron.

Jestliže se sloučenina podle předloženého vynálezu používá pro předcházení a/nebo léčení (jako profylaktické a/nebo terapeutické činidlo) shora uvedených onemocnění nebo se používá v oblasti živočišné výroby v zemědělství nebo v rybářství, může být podávána orálně nebo neorálně, jak se připravuje s farmaceuticky přijatelným nosičem, normálně ve formě pevných prostředků, jako jsou tablety, tobolky, granule a prášky pro orální podávání, nebo ve formě intravenózních, subkutánních, intramuskulárních nebo jiných injekcí, čípků nebo sublinguálních tablet pro neorální podávání. Může se podávat také sublinguálně, subkutánně, intramuskulárně nebo jinak ve formě přípravků typu sublinguálních tablet s trvalým uvolňováním, mikrotobolek atd. Denní dávka není podrobena omezení podle intenzity příznaků, věku subjektu, pohlaví, hmotnosti a citlivosti, trvání a intervalů podávání, vlastnosti, dávkování a druhu farmaceutického přípravku, druhu účinné složky atd. Při použití pro léčení

shora popsaných rakovin závislých na pohlavních hormonech (např. rakoviny prostaty, rakoviny dělohy, rakoviny prsu a rakoviny podvězku mozkového), hypertrofie prostaty, hysteromyomu, endometriózy, předčasné puberty atd., je denní dávka normálně asi 0,01 mg až 30 mg, s výhodou asi 0,02 mg až 10 mg, a výhodněji 0,1 až 10 mg, na kg hmotnosti savce, normálně rozdělená na jednu až čtyři dávky.

Shora uvedené dávky jsou aplikovatelné pro použití sloučeniny podle předloženého vynálezu v oblasti živočišné výroby v zemědělství nebo v rybářství. Denní dávka je asi 0,01 mg až 30 mg, s výhodou asi 0,1 mg až 10 mg, na kg hmotnosti předmětného organismu, normálně rozdělená do jedné až tří dávek.

Ve farmaceutickém prostředku podle předloženého vynálezu je množství sloučeniny obecného vzorce I 0,01 až 100 % hmotn. nebo podobně z celkové hmotnosti prostředku.

Farmaceuticky přijatelné nosiče jsou nosiče typů různých organických nebo anorganických látek v obvyklém používání jako farmaceutické materiály, mezi něž patří excipiens, mazadla, vazebná činidla a dezintegrační činidla u pevných přípravků a rozpouštědla, činidla napomáhající rozpouštění, suspenzační činidla, isotonizující činidla, pufrů a uklidňujících činidla u kapalných přípravků. Jestliže je to nutné, mohou se používat další farmaceutické přísady, jako jsou ochranná činidla, anti-oxidační činidla, barvicí činidla a sladící činidla.

Mezi výhodná excipiens patří například laktosa, sacharosa, D-mannitol, škrob, krystalická celulóza a lehký anhydrid oxidu křemičitého. Mezi výhodná mazací činidla patří například stearát hořečnatý, stearát vápenatý, talek a koloidní oxid křemičitý. Mezi výhodná vazebná činidla patří například krystalická celulóza, sacharosa, D-mannitol, dextrin, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza a polyvinylpyrrolidon. Mezi výhodná dezintegrační činidla patří například škrob, karboxymethylcelulóza, vápenatá sůl karboxymethylcelulosy, sodná sůl ze-

síťované kroskarmelosy a sodná sůl karboxymethylškrobu. Mezi výhodná rozpouštědla patří například voda pro injekce, alkohol, propylenglykol, makrogol, sezamový olej a kukuřičný olej. Mezi výhodná rozpouštěcí pomocná činidla patří například polyethylenglykol, propylenglykol, D-mannitol, benzylbenzoát, ethanol, trisaminomethan, cholesterol, triethanolamin, uhličitan sodný a citrát sodný. Mezi výhodná suspenzační činidla patří například povrchově aktivní činidla, jako je stearyltriethanolamin, laurylsulfát sodný, laurylaminopropionová kyselina, lecithin, benzalkoniumchlorid, benzethoniumchlorid a monoester glycerolu s kyselinou stearovou, a hydrofilní polymery, jako je polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, sodná sůl karboxymethylcelulosy, methylcelulosa, hydroxymethylcelulosa, hydroxyethylcelulosa a hydroxypropylcelulosa. Mezi výhodná isotonizující činidla patří například chlorid sodný, glycerol a D-mannitol. Mezi výhodné pufry patří například pufrovací roztoky fosforečnanů, octanů, uhličitanů, citrátů atd. Mezi výhodná uklidňující činidla patří například benzylalkohol. Mezi výhodná ochranná činidla patří například estery paraoxybenzoové kyseliny, chlorbutanol, benzylalkohol, fenethylalkohol, dehydrooctová kyselina a kyselina sorbová. Mezi výhodná antioxidační činidla patří například siřičitany a kyselina askorbová.

Přidáním suspenzačních činidel, pomocných činidel napomáhajících rozpouštění, stabilizačních činidel, isotonizujících činidel, ochranných činidel a tak dále se sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou vyrábět jako intravenózní, subkutánní nebo intramuskulární injekce obvyklým známým způsobem. V takových případech se sloučenina podle předloženého vynálezu může vysušit vymražením podle toho, jak je to nutné, obvykle známým způsobem. Při podávání lidem se sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou například bezpečně podávat orálně nebo neorálně jako takové nebo jako farmaceutický prostředek vyrobený smícháním s farmakologicky přijatelným nosičem, excipients a ředidlem, vybraných podle vhodnosti.

Mezi tyto farmaceutické prostředky patří orální přípravky

(např. prášky, granule, tobolky, tablety), injekce, kapací infuze, vnější přípravky (např. nazální přípravky, transdermální přípravky) a čípky (např. rektální čípky, vaginální čípky).

Tyto přípravky se mohou vyrábět obvykle známými způsoby pro obvyklé použití při postupech výroby farmaceutických prostředků.

Injekce se mohou vyrábět například tak, že se sloučenina podle předloženého vynálezu vyrobí jako vodná injekce společně s dispergačním činidlem (např. Tweenem 80, vyráběným Atlas Powder Company, USA, HCO 60, vyráběným Nikko Chemicals Co., polyethylenglykolem, karboxymethylcelulosou a alginátem sodným), ochranným činidlem (např. methylparabenem, propylparabenem a benzylalkoholem), isotonizujícím činidlem (např. chloridem sodným, mannitolem, sorbitolem, glukosou) a dalšími přísadami nebo jako olejová injekce v roztoku, suspenzi nebo emulzi v rostlinném oleji, jako je olivový olej, sezamový olej, bavlníkový olej nebo kukuřičný olej, propylenglykolu nebo podobně.

Orální přípravek se může vyrábět tvarováním sloučeniny podle předloženého vynálezu obvykle známým způsobem po přidání excipients (např. laktosy, sacharosy a škrobu), dezintegračního činidla (např. škrobu a uhličitanu vápenatého), vazebného činidla (např. škrobu, arabské gumy, karboxymethylcelulose, polyvinylpyrrolidonu, hydroxypropylcelulose), mazadla (např. talku, stearátu hořečnatého, polyethylenglykolu 6000) a dalších přísad, a, jestliže je to nutné, potažením tvarovaného produktu obvykle známým způsobem kvůli maskování chuti, enterickému rozpuštění nebo trvalému uvolňování. Mezi potahovací činidla pro tento účel patří například hydroxypropylmethylcelulosa, ethylcelulosa, hydroxymethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa, polyoxyethylenglykol, Tween 80, Prulonic F68, acetátftalát celulosy, ftalát hydroxypropylmethylcelulosy, acetátsukcinát hydroxymethylcelulosy, Eudragit (vyráběný Rohm Company, Německo, kopolymer methakrylová kyselina/akrylová kyselina) a barviva (např. oxid železa a oxid titaničitý). U enterického přípravku

se obvykle známým způsobem mezi enterickou fází a fází obsahující léčivo připraví mezifáze, aby se tyto dvě fáze oddělily.

Externí přípravek se může vyrobit tak, že se sloučenina podle předloženého vynálezu obvykle známým způsobem připraví jako pevný, polopevný nebo kapalný prostředek. Tento pevný prostředek se vyrábí například rozpráškováním sloučeniny podle předloženého vynálezu jako takového nebo ve směsi s excipients (např. glykolem, manitolem, škrobem a mikrokrytalickou celulosou), zahušťujícím činidlem (např. přírodním kaučukem, derivátem celulosy, polymerem kyseliny akrylové) a dalšími přísadami. Takový kapalný prostředek se vyrábí připravením sloučeniny podle předloženého vynálezu ve formě olejové nebo vodné suspenze téměř stejným způsobem jako u injekce. Polopevný prostředek s výhodou znamená vodný nebo olejový gel nebo masť. Všechny tyto prostředky mohou obsahovat regulátor pH (např. kyselinu uhličitou, kyselinu fosforečnou, kyselinu citronovou, kyselinu chlorovodíkovou a hydroxid sodný), ochranná činidla (např. estery parabenzoové kyseliny, chlorbutanol a benzalkoniumchlorid) a další přísady.

Čípek se obecně známým způsobem vyrábí tak, že se připraví sloučenina podle předloženého vynálezu jako olejovitá nebo vodná pevná látka nebo polopevný nebo kapalný prostředek. Mezi užitečné olejové základy pro tyto prostředky patří glyceridy vyšších mastných kyselin (např. kakaové máslo, uitepsoly, vyráběné Dynamite Nobel Company, Německo), odpovídající mastné kyseliny (např. MIGLYOL, vyráběný Dynamite Nobel Company, Německo) a rostlinné oleje (např. sezamový olej, sojový olej a bavlníkový olej). Mezi vodné základy patří například polyethylenglykoly a propylenglykol. Mezi základy pro vodné gely patří například přírodní kaučuky, deriváty celulosy, vinylové polymery a polymery kyseliny akrylové.

Nejlepší způsob provedení vynálezu

Předložený vynález je zde dále popsán podrobněji pomocí,

ale bez omezení na ně, následujících referenčních příkladů, příkladů, preparačních příkladů a experimentálních příkladů.

^1H -NMR spektra jsou změřena s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem na spektrometru GEMINI 200 (200 MHz) (vyrobeném firmou Varian, Ltd.), spektrometru LAMBDA 300 (300 MHz) (vyrobeném firmou JEOL, Ltd.) nebo spektrometru Bruker AM500 (500 MHz) (vyrobeném firmou Bruker); všechny hodnoty δ jsou uvedeny v ppm. Pokud není jinak uvedeno, "%" znamená procento hmotnostní. Výtěžek je udáván v % molárních.

Symbole, které jsou používány v tomto vynálezu, mají následující definice:

s: singlet
d: dublet
t: triplet
dt: dublet tripletu
m: multiplet
br: široký

Pojem "za teploty místnosti" označuje rozmezí od asi 15 do 25 °C, ale tato teplota není konstruována jako striktně omezující.

Příklady provedení vynálezu

Referenční příklad 1

Výroba ethylesteru 2-amino-5-fenylthiofen-3-karboxylové kyseliny

Ke směsi ethylesteru kyanooctové kyseliny (6,1 g, 50 mmolů), síry (1,61 g, 50 mmolů), triethylaminu (3,5 ml, 25 mmolů) a dimethylformamidu (10 ml) se přidá po kapkách za míchání při 45 °C během 20 minut roztok fenylacetaldehydu (50% roztok v diethylftalátu; 12,05 g, 50 mmolů). Po 9 hodinách míchání při 45 °C se reakční směs zahustí a získaný zbytek se extrahuje ethyl-

acetátem, promyje se roztokem chloridu sodného a vysuší se (MgSO_4). Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se zchromatografuje na silikagelu a překrystaluje se ze směsi etheru s hexanem. Získají se světležluté tabulovité krystaly (5,55 g, 45 %). T.t. 124,5 až 125,5 °C (lit. uvádí: 123 až 124 °C). Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ vypočteno: 63,13 % C, 5,30 % H, 5,66 % N, nalezeno: 62,99 % C, 5,05 % H, 5,63 % N. ^1H -NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,37 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,30 (2 H, d, $J = 7,1$ Hz), 5,97 (2 H, široký signál), 7,17 až 7,46 (6 H, m). IČ spektrum (KBr): 3448, 3320, 1667, 1590 a 1549 cm^{-1} .

Referenční příklad 2

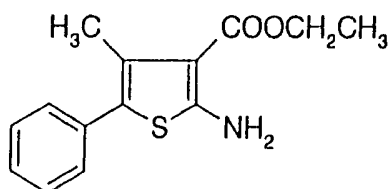
Výroba ethylesteru 2-amino-4-methyl-5-(4-methoxyfenyl)thiofen-3-karboxylové kyseliny

Směs 4-methoxyfenylacetonu (16,5 g, 0,10 molu), ethylesteru kyanooctové kyseliny (12,2 g, 0,10 molu), octanu amonného (1,55 g, 20 mmolů), kyseliny octové (4,6 ml, 80 mmolů) a benzenu (20 ml) se zahřeje a vaří se pod zpětným chladičem 24 hodin, při čemž se vznikající voda odstraňuje Dean-Starkovou aparaturou. Po ochlazení se reakční směs za sníženého tlaku zahustí a zbytek se roztřepe mezi dichlormethan a vodný hydrogenuhličitán sodný. Po promytí organické vrstvy roztokem chloridu sodného a po vysušení (MgSO_4) se rozpouštědlo za sníženého tlaku oddestiluje. K roztoku získaného zbytku v ethanolu (30 ml) se přidá síra (3,21 g, 0,10 molu) a diethylamin (10,4 ml, 0,10 molu), následuje míchání 2 hodiny při 50 až 60 °C. Reakční směs se postupně zahušťuje. Získaný zbytek se extrahuje ethylacetátem, promyje se roztokem chloridu sodného a vysuší se (MgSO_4). Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se zchromatografuje na silikagelu a rekrystaluje se ze směsi etheru s hexanem. Získají se světležluté tabulovité krystaly (11,5 g, 40 %). T.t. 79 až 80 °C. Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ vypočteno: 61,83 % C, 5,88 % H, 4,81 % N, 11,01 % S, nalezeno: 61,81 % C, 5,75 % H, 4,74 % N, 10,82 % S. ^1H -NMR spektrum (200 MHz, CDCl_3 , δ): 1,37 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,28 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 4,31 (2 H,

q, $J = 7,1$ Hz), 6,05 (2 H, br s), 6,91 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,27 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz). IČ spektrum (KBr): 3426, 3328, 1651, 1586, 1550, 1505 a 1485 cm^{-1} . FAB-MS spektrum, m/z : 291 (M^+).

Referenční příklad 3

Použitím stejných acetonových derivátů místo 4-methoxyfenylacetonu se stejným způsobem, jako je popsáno v referenčním příkladu 2, získá následující sloučenina:



Výtěžek 40 %. T.t. 64 až 65 °C.

Referenční příklad 4

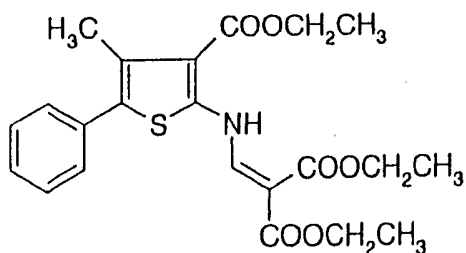
Výroba diethylesteru [3-ethoxykarbonyl-5-(4-methoxyfenyl)-4-methylthiofen-2-yl]aminomethylenmalonové kyseliny

Ke sloučenině, která byla získána v referenčním příkladu 2 (10 g, 34,3 mmol), se přidá diethylester ethoxymethylenmalonové kyseliny (7,45 g, 34,5 mmol). Následuje míchání 2 hodiny při 120 °C. Po ochlazení reakční směsi se vysrážené krystaly izolují odfiltrováním přidáním etheru, opět se promyjí etherem a vysuší se nad oxidem fosforečným za sníženého tlaku. Získají se žluté krystaly (14,2 g, 90 %). T.t. 122 až 123 °C. $^1\text{H-NMR}$ spektrum (200 MHz, CDCl_3 , δ): 1,32 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,38 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,41 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,34 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 4,25 (2 H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,38 (2 H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,45 (2 H, q, $J = 7,2$ Hz), 6,95 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,31 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,22 (1 H, d, $J = 13,4$ Hz), 12,74 (1 H, d, $J = 13,1$ Hz). IČ spektrum (KBr): 2984, 1720, 1707, 1688,

1653, 1599, 1518 a 1499 cm^{-1} .

Referenční příklad 5

Použitím sloučeniny získané v referenčním příkladu 3 jako výchozího materiálu se stejným způsobem, jako je popsáno v referenčním příkladu 4, získá následující sloučenina:



Výtěžek 92 %. T.t. 108 až 109 °C.

Referenční příklad 6

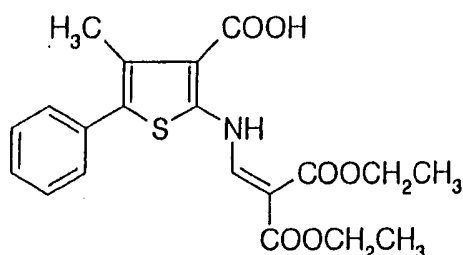
Výroba diethylesteru 3-karboxy-5-[(4-methoxyfenyl)-4-methylthiofen-2-yl]aminomethylenmalonové kyseliny

K roztoku sloučeniny získané v referenčním příkladu 4 (7,0 g, 15,2 mmolu) v dioxanu (20 ml) se přidá roztok hydroxidu draselného (5,0 g, 75,7 mmolu) v ethanolu (30 ml) za míchání při 60 až 70 °C. Po jedné hodině míchání za této teploty se reakční směs nechá stát jednu hodinu za teploty místnosti. K reakční směsi se za chlazení ledem přidá 2N kyselina chlorovodíková (40 ml, 80 mmolů). Reakční směs se za sníženého tlaku zahustí. Žlutá sraženina se isoluje odfiltrováním, promyje se studenou směsí vody s ethanolem a vysuší se nad oxidem fosforečným za sníženého tlaku. Získá se tak žlutý prášek (6,1 g, 93 %), t.t. 184 až 187 °C. ^1H -NMR spektrum (200 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1,24 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,28 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,30 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 4,15 (2 H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,24 (2 H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,03 (2 H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,37 (2 H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,08 (1

H, d, J = 13,6 Hz), 12,41 (1 H, d, J = 13,6 Hz). IČ spektrum (KBr): 3422, 2980, 1719, 1653, 1607, 1551 a 1512 cm^{-1} .

Referenční příklad 7

Použitím sloučeniny získané v referenčním příkladu 5 jako výchozího materiálu se stejným způsobem, jako je popsáno v referenčním příkladu 6, získá následující sloučenina:



Výtěžek 98 %. T.t. 187 až 190 °C.

Referenční příklad 8

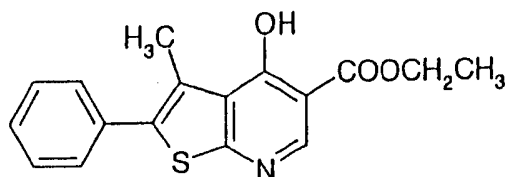
Výroba ethylesteru 4-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-methylthieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

Za míchání se při 120 °C malé podíly sloučeniny získané v referenčním příkladu 6 (6,0 g, 13,8 mmolu) přidávají k esteru polyfosforečné kyseliny (PPE) (90 ml). Po 30 minutách míchání za stejné teploty se reakční směs vlije do ledové vody a extrahuje se ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší se (MgSO_4). Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu. Chromatografie poskytne žlutý prášek (3,65 g, 77 %). Získaný prášek se pro získání vzorku pro elementární analýzu překrystaluje z ethanolu. Získají se žluté krystaly. T.t. 162 až 163 °C. Pro $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ vypočteno: 62,96 % C, 4,99 % H, 4,08 % N, 9,34 % S, nalezeno: 62,89 % C, 5,04 % H, 4,01 % N, 9,34 % S. $^1\text{H-NMR}$ spektrum (200 MHz, CDCl_3 , δ): 1,47 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 2,63 (3 H, s), 4,87 (3 H, s), 4,49 (2 H, q, J = 7,1

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

Referenční příklad 9

Použitím sloučeniny získané v referenčním příkladu 7 jako výchozího materiálu se stejným způsobem, jako je popsáno v referenčním příkladu 8, získá následující sloučenina:



Výtěžek 60 %. T.t. 155 až 157 °C.

Referenční příklad 10

Výroba ethylesteru 4-hydroxy-2-(4-nitrofenyl)-3-methylthieno-[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny získané v referenčním příkladu 9 (3,76 g, 12,0 mmolu) v koncentrované kyselině sírové (10 ml) se přikape roztok dusitanu sodného (1,27 g, 15,0 mmolu) v koncentrované kyselině sírové (5 ml) za chlazení ledem. Po 30 minutách míchání za této teploty se reakční směs nalije do ledové vody a extrahuje se chloroformem. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší se (MgSO_4). Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu. Poskytne tak žlutý prášek, který se rekrystaluje z ethanolu. Získají se žluté krystaly (1,75 g, 41 %). T.t. 260 až 261 °C. Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ vypočteno: 56,98 % C, 3,94 % H, 7,82 % N, nalezeno: 56,66 % C, 3,91 % H, 7,86 % N. ^1H -NMR spektrum (200 MHz, CDCl_3 , δ): 1,49 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,70 (3 H, s), 4,51 (2 H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,70 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz),

8,34 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,89 (1 H, s), 12,27 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3002, 1692, 1605, 1514, 1350 a 1290 cm^{-1} . FAB-MS, m/z : 358 (MH^+).

Referenční příklad 11

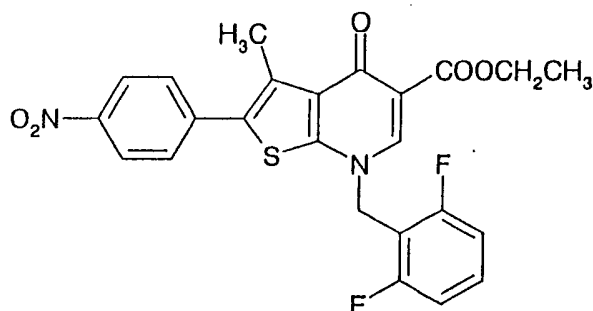
Výroba ethylesteru 4,7-dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

K suspenzi hydridu sodného (60% disperze v oleji, 123 mg, 3,08 mmolu) v dimethylformamidu (3 ml) se pod dusíkem za chlazení ledem přidá roztok sloučeniny získané v referenčním příkladu 8 (1,0 g, 2,91 molu) v dimethylformamidu (20 ml). Po 30 minutách míchání za této teploty se ke směsi přikape roztok 2-methoxybenzylchloridu (0,92 g, 5,87 mmolu) v dimethylformamidu (3 ml). Po 23 hodinách míchání za teploty místnosti a dvou hodinách míchání při $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ se reakční směs zahustí. Získaný zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a vodný roztok chloridu amonného. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší (MgSO_4) a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se zchromatorafuje na silikagelu. Získá se světležlutý amorfní prášek (0,95 g, 70 %). Pro vzorek pro elementární analýzu se získaný prášek rekrystaluje ze směsi dichlormethan-ether. Získají se tak žluté krystalky ve tvaru hranolků. T.t. 165 až $167\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pro $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot 0,5\text{ H}_2\text{O}$ vypočteno: 66,08 % C, 5,55 % H, 2,96 % N, nalezeno: 66,33 % C, 5,44 % H, 2,74 % N. $^1\text{H-NMR}$ spektrum (200 MHz, CDCl_3 , δ): 1,41 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,65 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 4,39 (2 H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,16 (2 H, s), 6,92 až 7,00 (4 H, m), 7,21 až 7,41 (4 H, m), 8,41 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 2980, 1727, 1684, 1609, 1590, 1497 a 1464 cm^{-1} .

Referenční příklad 12

Použitím benzyl-2,6-difluorchloridu místo 2-methoxybenzyl-

chloridu spolu se sloučeninou získanou v referenčním příkladu 10 jako výchozím materiálem se stejným způsobem, jako je popsáno v referenčním příkladu 11, získá následující sloučenina:



Výtěžek 81 %. T.t. 215 až 217 °C.

Referenční příklad 13

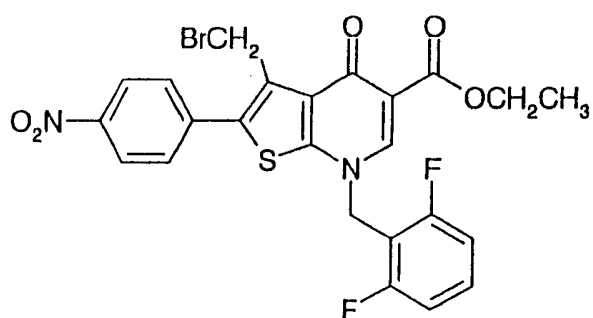
Výroba ethylesteru 3-brommethyl-4,7-dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-karboxylové kyseliny

Směs sloučeniny získané v referenčním příkladu 11 (0,35 g, 0,755 mmolu), N-bromsukcinimidu (0,135 g, 0,758 mmolu), α,α' -azobisisobutyronitrilu (13 mg, 0,079 mmolu) a tetrachlormethanu (5 ml) se zahřeje a dvě hodiny se vaří pod zpětným chladičem. Po ochlazení se nerozpustné látky odfiltrují, filtrát se pak zředí chloroformem, organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se (MgSO_4) a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získají se tak bezbarvé jehličky (0,272 g, 66 %). T.t. 200 až 201 °C. Pro $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{SBr}$ vypočteno: 57,57 % C, 4,46 % H, 2,58 % N, nalezeno: 57,75 % C, 4,31 % H, 2,31 % N. ^1H -NMR spektrum (200 MHz, CDCl_3 , δ): 1,40 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,86 (6 H, s), 4,40 (2 H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,05 (2 H, s), 5,16 (2 H, s), 6,92 až 7,04 (4 H, m), 7,23 až 7,28 (1 H, m), 7,34 až 7,43 (1 H, m), 7,57 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,46 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 2980, 1725, 1607, 1588 a 1497 cm^{-1} .

Referenční příklad 14

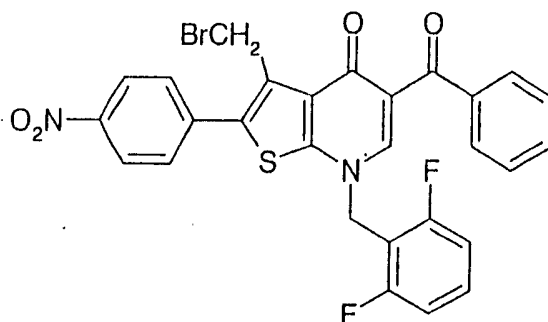
Použitím sloučenin získaných v referenčních příkladech 12, 22 a 27 jako výchozích materiálů se stejným způsobem, jako je popsáno v referenčním příkladu 13, získají příslušné následující sloučeniny (referenční příklady 14-1 až 14-3).

Referenční příklad 14-1



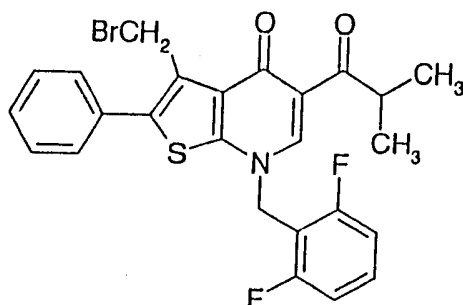
Výtěžek 81 %. T.t. 200 až 202 °C.

Referenční příklad 14-2



Výtěžek 80%. Amorfní.

Referenční příklad 14-3



Výtěžek 79 %. T.t. 189 až 192 °C.

Referenční příklad 15

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

K roztoku sloučeniny získané v referenčním příkladu 13 (0,245 g, 0,452 mmolu) v dimethylformamidu (5 ml) se za chlazení ledem přidá triethylamin (0,10 ml, 0,717 mmolu) a benzylamin (80 μ l, 0,732 mmolu). Po 1,5 hodiny míchání za teploty místnosti se reakční směs zahustí. Získaný zbytek se pak roztřepe mezi ethylacetát a nasycený vodný hydrogenuhličitán sodný. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší (MgSO_4) a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Získá se bezbarvý olej (0,135 g, 53 %). K roztoku tohoto oleje v ethanolu (4 ml) se za chlazení ledem přidá 10N ethanolická kyselina chlorovodíková (0,2 ml) a směs se míchá 10 minut za této teploty. Reakční směs se zahustí. Získaný zbytek se zkrystaluje ze směsi ethylacetátu s etherem. Získá se tak hydrochlorid (0,113 g) jako bílé krystalky. T.t. (hydrochlorid) 118 až 119 °C. Pro $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0,9 \text{ H}_2\text{O}$ vypočteno: 63,79 % C, 5,64 % H, 4,51 % N, nalezeno: 64,03 % C, 5,44 % H, 4,51 % N. $^1\text{H-NMR}$ spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ (volný amin)): 1,40 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,05 (1H, br), 3,81 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 3,87 (2 H,

s), 3,94 (2 H, s), 4,40 (2 H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,18 (2 H, s), 6,80 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,91 až 6,99 (2 H, m), 7,20 až 7,42 (9 H, m), 8,45 (1 H, s). IČ spektrum (KBr) (hydrochlorid): 3422, 2938, 1719, 1605, 1560, 1545, 1502 a 1460 cm^{-1} .

Referenční příklad 16

Výroba ethylesteru 4-methyl-2-[(4-methyl-3-oxo-1-penten-1-yl)-amino]-5-fenylthiofen-3-karboxylové kyseliny

Sloučenina získaná v referenčním příkladu 3 (10 g), 1-methoxy-4-methyl-1-penten-3-on o obsahu 85 % (6,9 g), monohydrát p-toluensulfonové kyseliny (0,219 g) a toluen (100 ml) se smíchají a směs se míchá 2,5 hodiny za teploty místnosti. Po zředění reakční směsi ethylacetátem a promytí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného se vodná vrstva extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, organické vrstvy se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a zbytek se krystaluje přidáním zárodečného krystalu, načež se rozetře s hexanem. Isoluje se odfiltrováním a promytím. Získá se tak titulní sloučenina (12,64 g, 92 %). T.t. 104 až 108 °C.

Referenční příklad 17

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

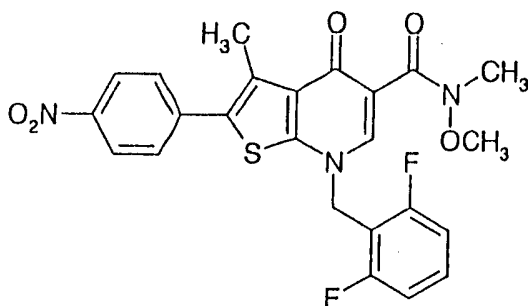
K 1-benzylpiperazinu (0,77 g, 4,37 mmolu) se přikape roztok diisobutylaluminiumhydridu (DIBAL) v toluenu (1,5N, 2,9 ml, 4,37 mmolu) za chlazení ledem. Po ukončeném přidávání se roztok nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se dalších 0,5 hodiny. K tomuto roztoku se přidá roztok sloučeniny získané v referenčním příkladu 11 (0,50 g, 1,08 mmolu) v toluenu (5 ml) za teploty místnosti. Po tom, co se reakční směs míchá 15 hodin za teploty místnosti, se přidá methylenchlorid (30 ml). Po promytí

vodou se roztok vysuší na síranem sodným a rozpouštědlo se za sníženého tlaku zahustí. Získá se tak pevná látka (1,03 g), která se překrystaluje ze směsi methylenchloridu s hexanem. Získá se titulní sloučenina (0,48 g, 78 %). T.t. 233 až 235 °C. Pro $C_{35}H_{35}N_3O_4S \cdot 0,5 H_2O$ vypočteno: 69,75 % C, 6,02 % H, 6,97 % N, 5,32 % S, nalezeno: 69,88 % C, 6,06 % H, 6,98 % N, 5,39 % S. 1H -NMR spektrum (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 2,45 až 2,55 (4 H, m), 2,63 (3 H, s), 3,43 až 3,49 (2 H, m), 3,55 (2 H, s), 3,73 až 3,82 (2 H, m), 3,84 (6H, s), 5,11 (2 H, s), 6,89 až 6,98 (4 H, m), 7,21 až 7,40 (9 H, m), 7,79 (1 H, s).

Referenční příklad 18

Použitím sloučeniny získané v referenčním příkladu 12 jako výchozího materiálu a N,O-dimethylhydroxylamin.

místo 1-benzylpiperazinu se stejným způsobem, jako je popsáno v referenčním příkladu 17, získá následující sloučenina:



Výtěžek 80 %. T.t. 223 až 224 °C.

Referenční příklad 19

Výroba 4-hydroxy-5-isobutyryl-3-methyl-2-fenylthieno[2,3-b]-pyridinu

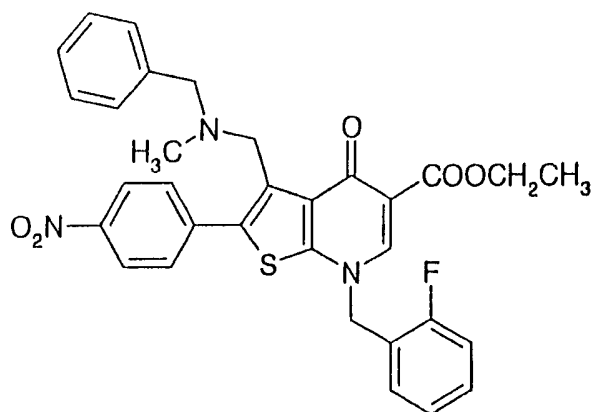
Sloučenina získaná v referenčním příkladu 16 (50 g) se smíchá s difenyletherem (500 ml). Tato směs se pak vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem. Při tom se ethanol, který se během reakce vyrábí, oddestilovává z reakční směsi. Po ochlazení se

difenylether za sníženého tlaku oddestiluje. Surové vysrážené krystaly se promyjí hexanem. Získá se tak titulní sloučenina (35,1 g, 81 %). T.t. 114 až 117 °C.

Referenční příklad 20

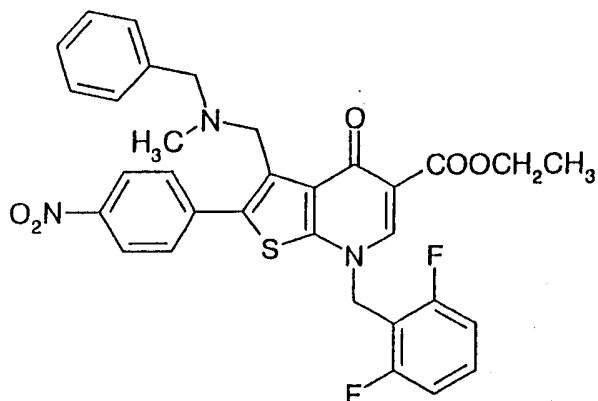
Použitím sloučeniny získané v referenčním příkladu 14-1 jako výchozího materiálu a N-methylbenzylaminu místo benzylaminu se stejným způsobem, jako je popsáno v referenčním příkladu 15, získají následující sloučeniny (referenční příklady 20-1 až 20-3).

Referenční příklad 20-1



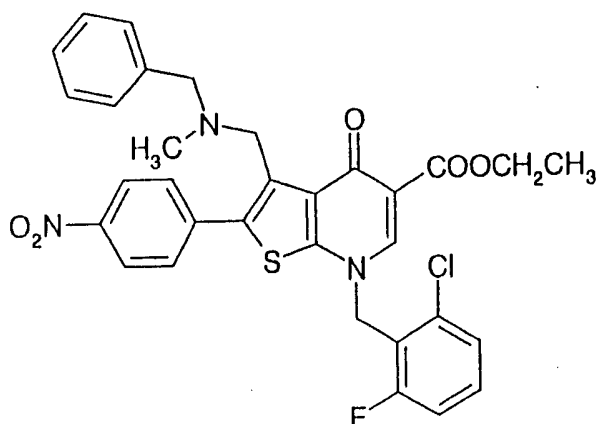
Výtěžek 83 %. T.t. 140 až 144 °C.

Referenční příklad 20-2



Výtěžek 91 %. T.t. 145 až 147 °C.

Referenční příklad 20-3

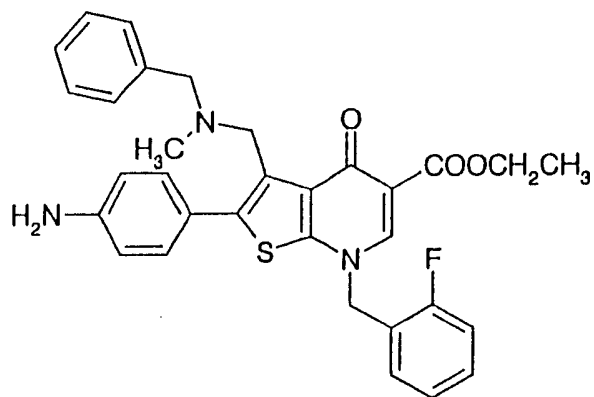


Výtěžek 78 %. T.t. 175 až 177 °C.

Referenční příklad 21

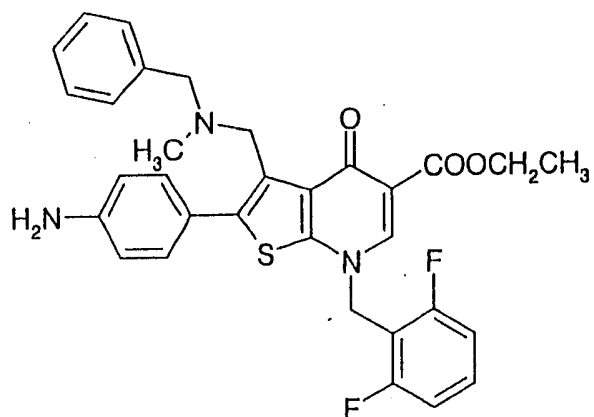
Použitím sloučenin získaných v referenčním příkladu 20 jako výchozích materiálů se stejným způsobem, jako je popsáno v referenčním příkladu 28, získají následující sloučeniny (referenční příklady 21-1 až 21-3).

Referenční příklad 21-1



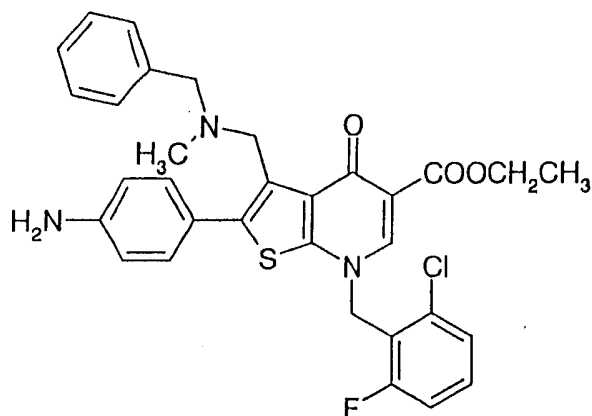
Výtěžek 79 %. T.t. 158 až 160 °C.

Referenční příklad 21-2



Výtěžek 96 %. T.t. 195 až 196 °C.

Referenční příklad 21-3



Výtěžek 71 %. T.t. 144 až 146 °C.

Referenční příklad 22

Výroba 7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-3-methyl-2-phenylthieno[2,3-b]pyridinu

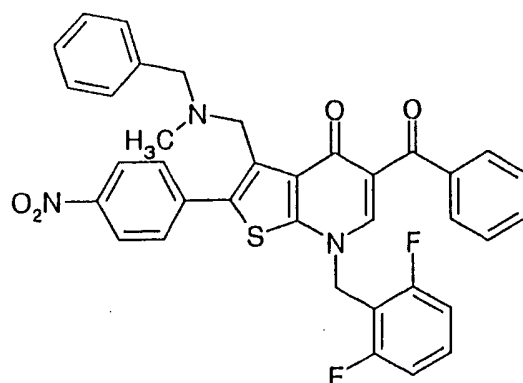
Sloučenina získaná v referenčním příkladu 19 (35 g), uhlí-
čitan draselný (18,6 g) a N,N-dimethylformamid (280 mg) se smí-
chají. Potom se přidá 2,6-difluorbenzyl-bromid (27,9 g) a směs
se 4 hodiny míchá za teploty místnosti. K reakční směsi se při-
kape voda (560 ml). Následuje míchání po dobu 30 minut. Potom
se směs míchá jednu hodinu za chlazení ledem. Surové krystaly
se odfiltrují, promyjí se vodou a vysuší. Potom se suspendují
ve směsi (1:1) rozpouštědel (250 ml) ethylacetát - diisopropyl-
ether. Směs se míchá jednu hodinu při 25 až 40 °C, potom se mí-
chá jednu hodinu za chlazení ledem a zbylé krystaly se isolují
odfiltrováním a promytím shora uvedenou směsí rozpouštědel (125
ml). Získá se tak titulní sloučenina (44,6 g, 92 %). T.t. 205
až 207 °C.

Referenční příklad 23

Použitím sloučenin získaných v referenčním příkladu 14-2
a referenčním příkladu 24 jako výchozích materiálů a N-methyl-

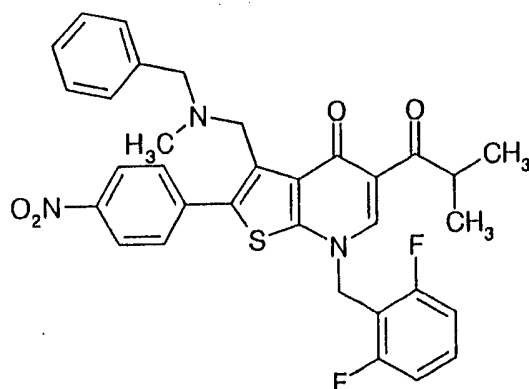
benzylaminu místo benzylaminu se stejným způsobem, jako je popsáno v referenčním příkladu 15, získají následující sloučeniny (referenční příklady 23-1 až 23-2).

Referenční příklad 23-1



Výtěžek 83 %. T.t. 197 až 199 °C.

Referenční příklad 23-2



Výtěžek 66 %. T.t. 151 až 152 °C.

Referenční příklad 24

Výroba 3-brommethyl-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-2-(4-nitrofenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

Sloučenina získaná v referenčním příkladu 14-3 (1 g) se rozpustí v methansulfonové kyselině (5 ml) za chlazení na 10 až 12 °C. Potom se k této směsi přikape roztok dusitanu sodného (0,165 g) v methansulfonové kyselině (2,5 ml). Po dvou hodinách míchání se směs vlije do studené vody. Vysrážené krystaly se izolují odfiltrováním, promyjí se vodou a diisopropyletherem a vysuší se. Získá se surový produkt (1,04 g), který se rozetře s ethylacetátem (15 ml), potom se ochladí ledem, zfiltruje a promyje se studeným ethylacetátem. Získá se tak titulní sloučenina (0,647 g, 59,5 %). T.t. 202 až 204 °C (po rekrystalizaci z methanolu).

Referenční příklad 25

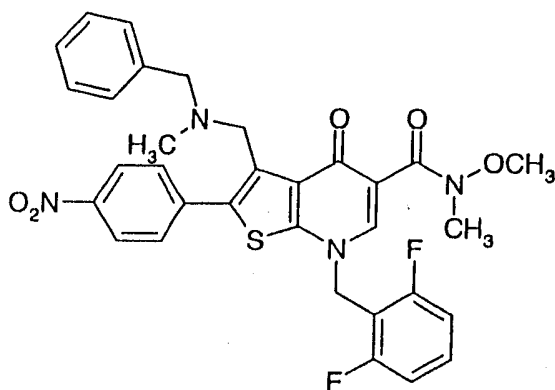
Výroba 4,7-dihydro-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-(4-nitrofenyl)-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-5-(N-isopropyl)karboxamidu

K roztoku isopropylaminu (0,296 g, 5 mmolů) v bezvodém methylenchloridu (5 ml) se přikape roztok trimethylaluminia v hexanu (15%, 2,41 ml, 5,0 mmolů) při 0 °C. Po ukončeném přidávání se roztok nechá ohřát na teplotu místnosti a dále se míchá jednu hodinu. K tomuto roztoku se za chlazení ledem (0 °C) během 30 minut přidá roztok sloučeniny získané v referenčním příkladu 20-2 (0,12 g, 0,25 mmolů) v bezvodém methylenchloridu (3 ml). Směs se míchá další jednu hodinu za teploty místnosti. Přidá se chloroform (50 ml) a následuje promytí vodou. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se pak za sníženého tlaku zahustí. Získá se tak pevná látka, která se rekrystaluje ze směsi chloroformu s methylacetátem a ethyletherem. Získají se bezbarvé krystaly (0,096 g, 70 %). T.t. 200 až 202 °C. ¹H-NMR spektrum (500 MHz, CDCl₃, δ, volný amin): 1,30 (6

H, d, $J = 6,7$ Hz), 2,15 (3 H, s), 3,66 (2 H, s), 4,18 (2 H, s), 4,18 až 4,31 (1 H, m), 5,32 (2 H, s), 7,00 (2 H, t, $J = 7,26$ Hz), 7,13 až 7,25 (5 H, m), 7,42 (1 H, t, $J = 7,3$ Hz), 8,02 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,26 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,73 (1 H, s), 10,02 (1 H, d, $J = 9,1$ Hz). IČ spektrum (KBr): 2974, 1661, 1597, 1547, 1497, 1346, 1212 a 1035 cm^{-1} . FAB-hmotnostní spektrum, m/z : 617 (MH) $^{+}$.

Referenční příklad 26

Použitím sloučeniny získané v referenčním příkladu 20-2 jako výchozího materiálu a N,O-dimethylhydroxyaminu se stejným způsobem, jako je popsáno v referenčním příkladu 25, získá následující sloučenina:



Výtěžek 96 %. T.t. 100 až 102 °C.

Referenční příklad 27

Výroba 4,7-dihydro-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-(4-nitrofenyl)-5-benzoyl-3-methyl-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

Sloučenina (3,93 g, 7,87 mmolu), která byla získána v referenčním příkladu 18, se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (THF) (300 ml) za mírného zahřátí. Tento roztok se udržuje na

0 °C. Za této teploty se ke směsi během 10 minut přikape roztok fenylmagnesiumbromidu v THF (1M, 15,7 ml, 15,7 mmolu). Když je přidávání ukončeno, roztok se míchá další jednu hodinu. Reakční směs se roztřepe mezi ethylacetát (300 ml) a vodu (50 ml) a vodná vrstva se pak opět extrahuje ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se vysuší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku zahustí. Získá se zbytek, který se chromatografuje na silikagelu. Získají se tak žluté krystaly (3,00 g, 74 %), které se pak překrystalují z ethylacetátu s hexanem. Získají se žluté krystaly. T.t. 114 až 116 °C. Analýza: pro $C_{28}H_{18}N_2O_4SF_2 \cdot 0,7 H_2O$ vypočteno: 63,56 % C, 3,70 % H, 5,29 % N, nalezeno: 63,83 % C, 3,95 % H, 5,08 % N. 1H -NMR spektrum (500 MHz, $CDCl_3$, δ): 2,68 (3 H, s), 5,30 (2 H, s), 7,02 (2 H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,43 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,52 až 7,63 (3 H, m), 7,86 (2 H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,99 (1 H, s), 8,30 (2 H, d, $J = 8,7$ Hz). IČ spektrum (KBr): 3422, 3068, 1665, 1615, 1491, 1743, 1346 a 853 cm^{-1} . FAB-MS spektrum, m/z : 517 (MH^+).

Referenční příklad 28

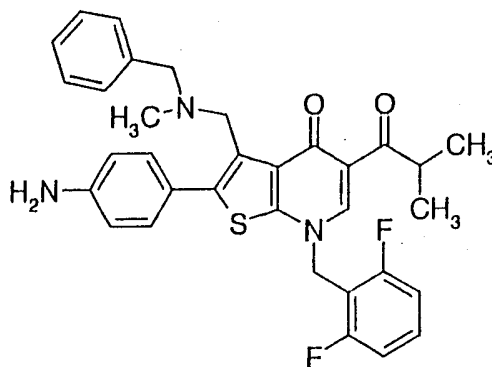
Výroba 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-(4-aminofenyl)-5-benzoyl-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

Ke směsi sloučeniny získané v referenčním příkladu 23-1 (0,39 g, 0,47 mmolu) v ethylalkoholu (6 ml) se přidá voda (2 ml). Potom se přidá jedna kapka koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Získá se tak jednotný roztok. K tomuto roztoku se přidá práškové železo (0,105 g, 2,0 mmolu) a opatrně se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,39 ml, 4,7 mmolu). Po ukončeném přidávání se směs míchá 5 hodin za teploty místnosti, zfiltruje se celitem, přidá se malé množství vodného amoniaku a potom se reakční filtrát zahustí za sníženého tlaku. Získaný zbytek se nalije do ledové vody, zneutralizuje se hydrogenuhlíčitanem sodným a extrahuje se ethylacetátem. Když se spojené organické vrstvy promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší ($MgSO_4$), rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zí-

skaný zbytek se zchromatografuje na silikagelu a překrystaluje se z isopropyletheru. Získají se žluté jehličky (0,24 g, 84 %). T.t. 126 až 128 °C. Pro $C_{36}H_{29}N_3O_2SF_2 \cdot 0,5 H_2O$ vypočteno: 68,93 % C, 5,04 % H, 6,70 % N, nalezeno: 68,71 % C, 5,18 % H, 6,62 % N. 1H -NMR spektrum (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 2,13 (3 H, s), 3,65 (2 H, s), 3,87 (2 H, br s), 4,14 (2 H, s), 5,28 (2 H, s), 6,74 (2 H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,00 (2 H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,16 až 7,24 (5 H, m), 7,36 až 7,46 (3 H, m), 7,53 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,62 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,89 (2 H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,94 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3358, 1607, 1495, 1473 a 1035 cm^{-1} . FAB-MS spektrum, m/z : 606 (MH^+).

Referenční příklad 29

Výroba 2-(4-aminofenyl)-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu



K roztoku sloučeniny získané v referenčním příkladu 23-2 (0,25 g, 0,415 mmolu) v methanolu (5 ml) se přidá práškované železo (0,093 g, 1,66 mmolu) a za chlazení ledem po kapkách koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,8 ml). Po ukončeném přidávání se směs míchá 1 hodinu za teploty místnosti, zfiltruje se celitem, přidá se malé množství nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) a následuje extrakce methylenchloridem (3 x 30 ml). Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší se ($MgSO_4$). Rozpouštědlo se za

sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Získá se tak světležlutý amorfnní prášek (0,203 g, 86 %). $^1\text{H-NMR}$ spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,18 (6 H, d), 2,11 (3 H, s), 3,65 (2 H, s), 3,85 (2 H, br s), 4,17 (2 H, s), 4,18 (1 H, m), 5,25 (2 H, s), 6,73 (2 H, d), 6,95 (2 H, t), 7,10 až 7,26 (5 H, m), 7,42 (1 H, m), 7,58 (2 H, d), 8,27 (1 H, s).

Referenční příklad 30

Výroba 5-benzoyl-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-2-(4-propionylaminofenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

Sloučenina získaná v referenčním příkladu 28 (0,14 g, 0,23 mmolu) se rozpustí v bezvodém methylenchloridu (2 ml). Potom se za chlazení ledem (0 °C) ke směsi přidá triethylamin (0,038 ml). Roztok se chvíli míchá a ke směsi se přidá propionylchlorid (0,021 ml, 0,243 mmolu). Po ukončeném přidávání se roztok dál míchá 40 minut za chlazení ledem (0 °C). Reakční směs se roztřepe mezi methylenchlorid (25 ml) a velmi tenče převrstvenou vodu (10 ml). Vodná vrstva se opět extrahuje methylenchloridem (25 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší se (MgSO_4). Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaná pevná látka se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s isopropyletherem. Získají se tak žluté jehličky (0,10 g, 65 %). T.t. 226 až 228 °C. Pro $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{SF}_2 \cdot 0,7 \text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 69,46 % C, 5,14 % H, 6,23 % N, nalezeno: 69,60 % C, 5,18 % H, 6,04.

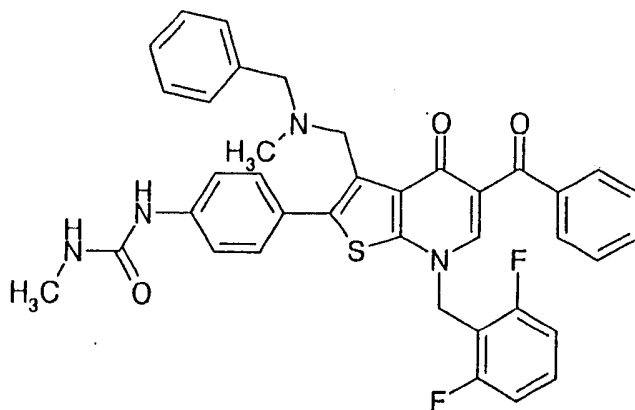
Takto získaná sloučenina se rozpustí v ethylacetátu. Potom se přidá nasycený roztok kyseliny chlorovodíkové (HCl) v etheru tak, aby se dosáhl mírný nadbytek. Vysrážené krystaly se pak překrystalují z isopropyletheru. Získají se tak světležluté jehličky (0,095 g, 61 %). T.t. 218 až 220 °C. Pro $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{SF}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 3,5 \text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 61,53 % C, 5,43 % H, 5,52 % N, nalezeno: 61,83 % C, 5,33 % H, 5,30 % N. $^1\text{H-NMR}$ spektrum (300

MHz, DMSO- d_6 , δ): 1,11 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,93 (3 H, s), 2,35 (2 H, q, $J = 7,5$ Hz), 3,44 (2 H, s), 4,00 (2 H, s), 5,62 (2 H, s), 7,11 až 7,25 (6 H, m), 7,43 až 7,72 (10 H, m), 7,79 (2 H, d, $J = 7,5$ Hz), 8,40 (1 H, s), 10,03 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3422, 3068, 1603, 1502, 1473 a 1035 cm^{-1} . FAB-MS spektrum, m/z : 662 (MH^+).

Referenční příklad 31

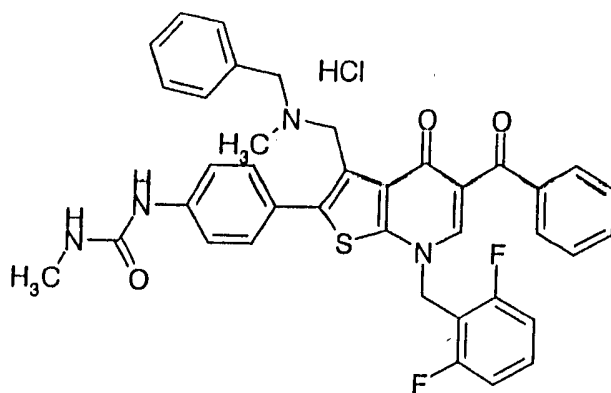
Použitím různých chloridů kyselin, isokyanátů a esterů chloruhličitě kyseliny místo propionylchloridu a také použitím aminů uvedených v příkladu 16 a karbonyldiimidazolu se se sloučeninami získanými v referenčních příkladech 28 a 29 jako výchozími materiály stejným způsobem, jako je popsáno v referenčním příkladu 30, vyrobí následující sloučeniny (referenční příklady 31-1 až 31-10). Stejným způsobem se mohou vyrobit také následující sloučeniny (referenční příklady 31-11 až 31-16).

Referenční příklad 31-1-1



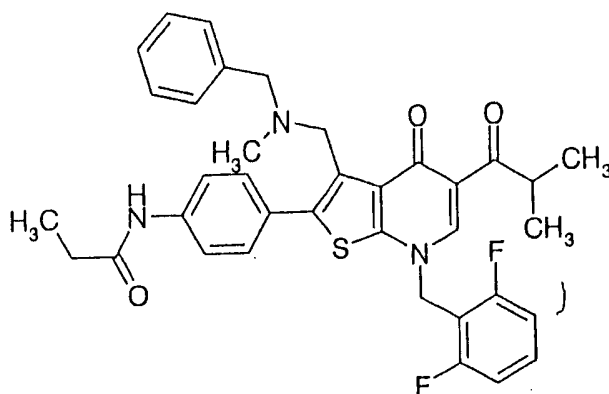
Výtěžek 68 %. T.t. 238 až 240 °C.

Referenční příklad 31-1-2



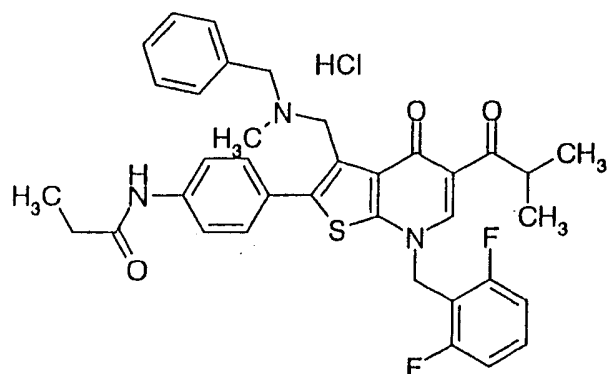
T.t. 230 až 232 °C.

Referenční příklad 31-2-1



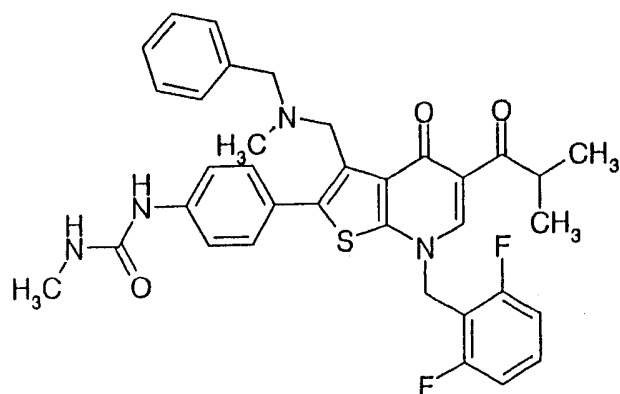
Výtěžek 64 %. T.t. 201 až 204 °C.

Referenční příklad 31-2-2



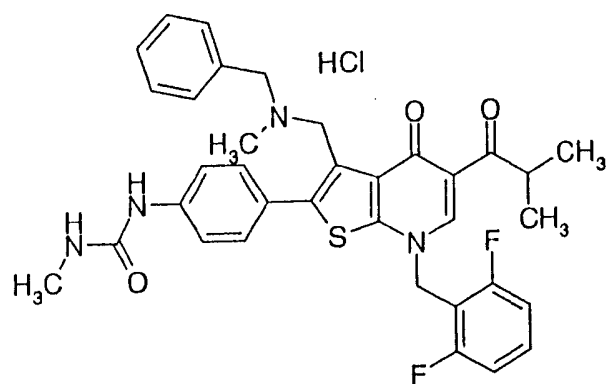
T.t. 207 až 214 °C.

Referenční příklad 31-3-1



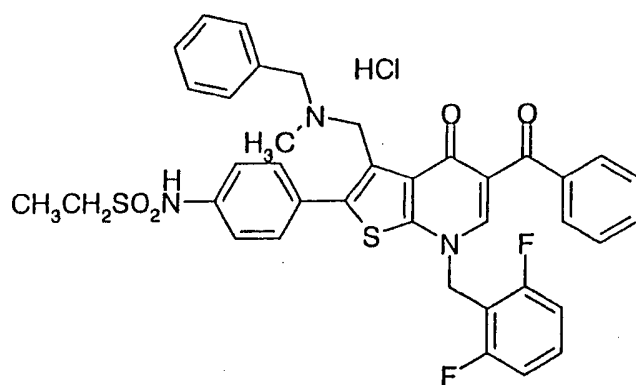
Výtěžek: 55 %. T.t. 207 až 210 °C.

Referenční příklad 31-3-2



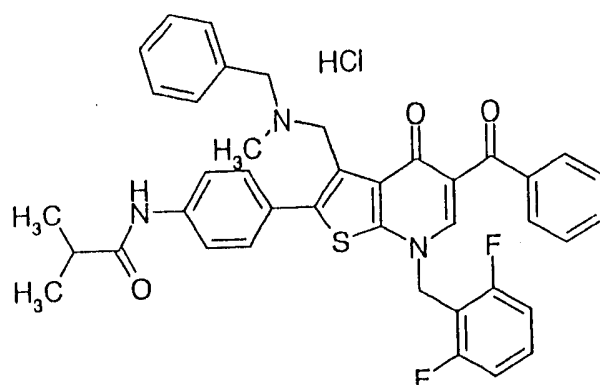
T.t. 222 až 226 °C.

Referenční příklad 31-4



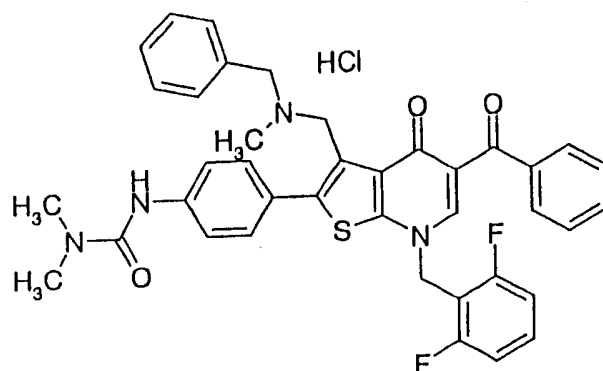
Výtěžek 49 %. T.t. 185 až 187 °C.

Referenční příklad 31-5



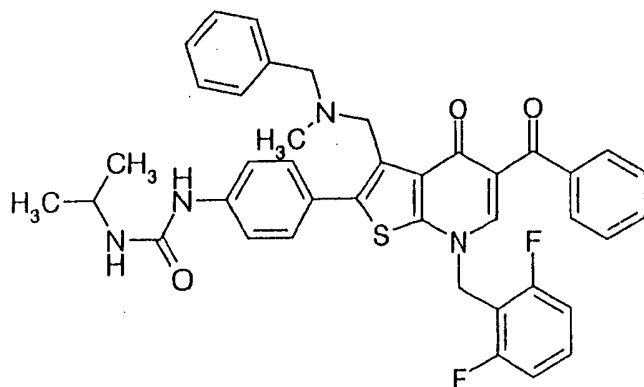
Výtěžek: 79 %. T.t. 216 až 218 °C.

Referenční příklad 31-6



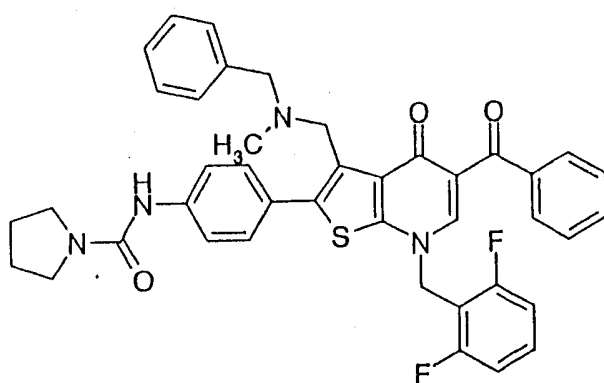
Výtěžek 73 %. T.t. 180 až 183 °C.

Referenční příklad 31-7



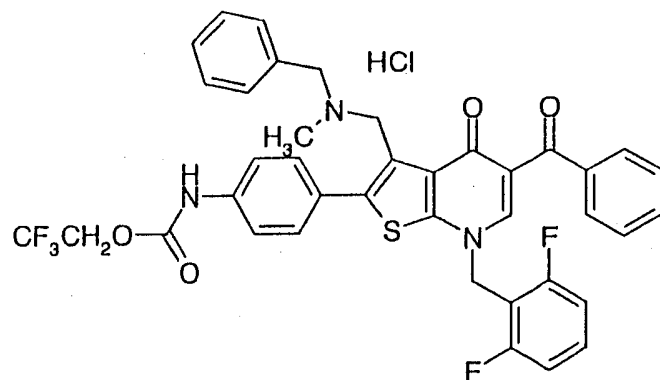
Výtěžek 65 %. T.t. 245 až 247 °C.

Referenční příklad 31-8



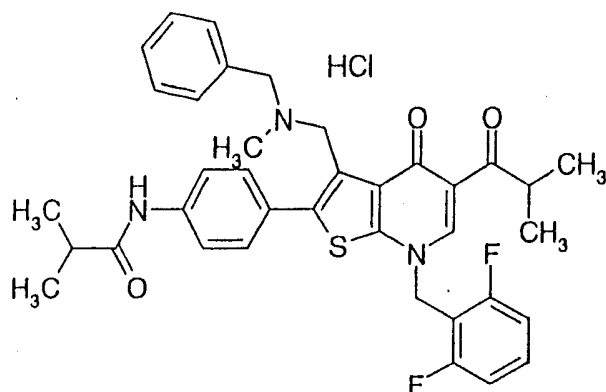
Výtěžek: 65 %.

Referenční příklad 31-9



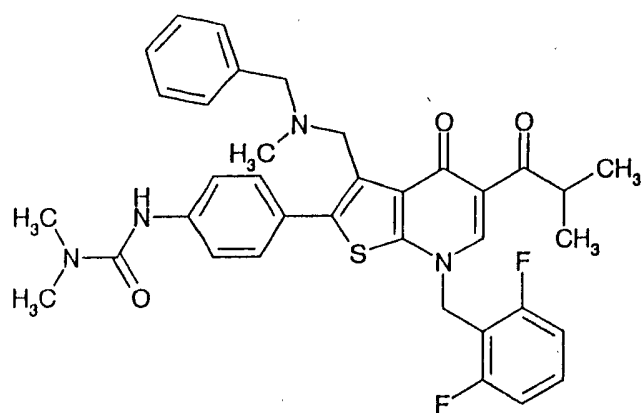
Výtěžek 70 %. T.t. 232 až 234 °C.

Referenční příklad 31-10

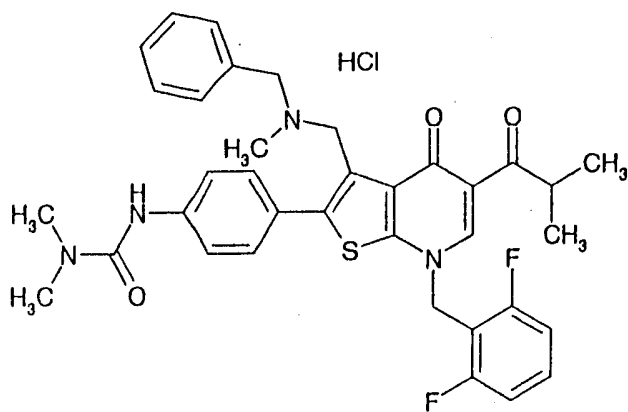


Výtěžek 73 %. T.t. 192 až 197 °C.

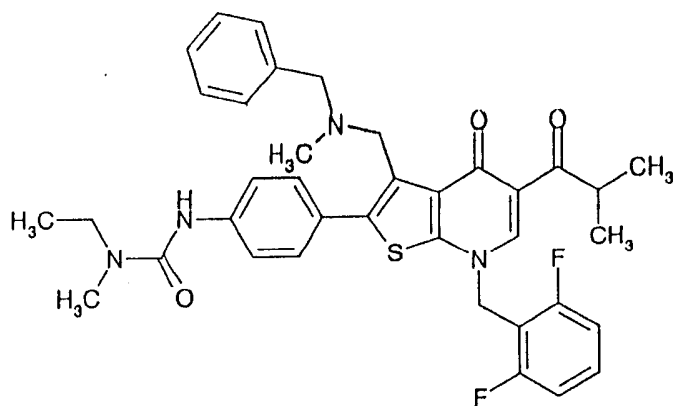
Referenční příklad 31-11



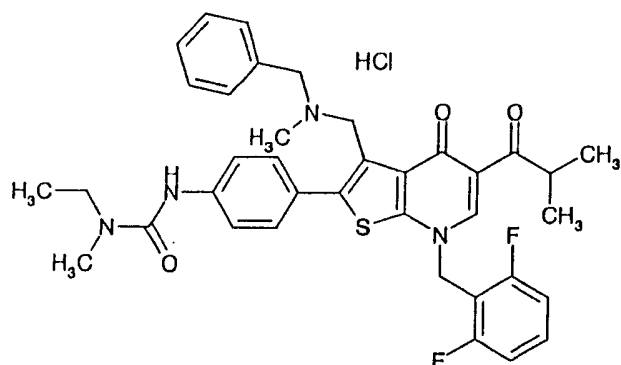
Referenční příklad 31-12



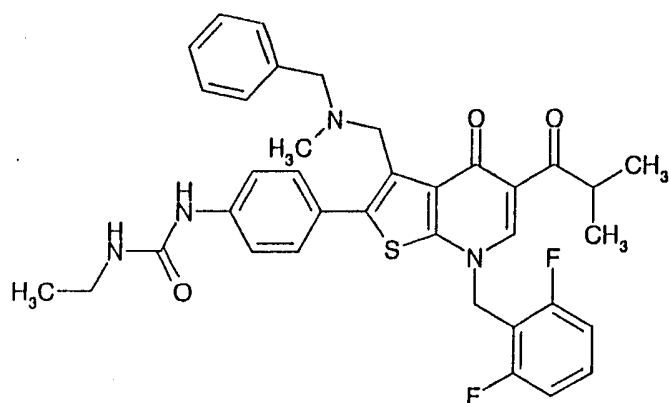
Referenční příklad 31-13



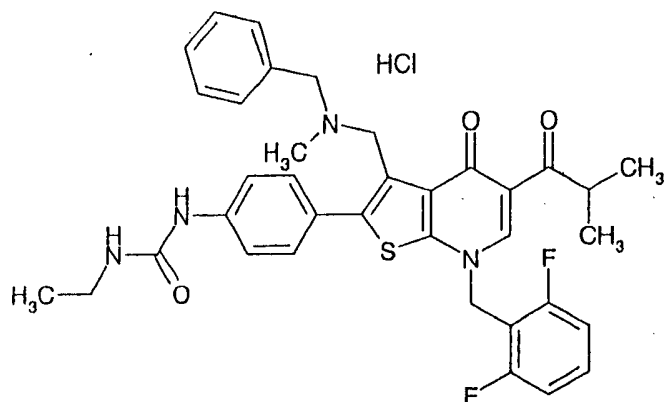
Referenční příklad 31-14



Referenční příklad 31-15



Referenční příklad 31-16



Referenční příklad 32

Výroba 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-(4-nitrofenyl)-5-benzoyl-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

Sloučenina získaná v referenčním příkladu 26 (1,91 g, 3,09 mmolu) se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (THF) (30 ml) za zahřívání. Potom se ke směsi během 10 minut za chlazení ledem (0 °C) po kapkách přidá roztok fenylmagnesiumbromidu v THF (1M, 6,18 ml, 6,2 mmolu). Reakční směs se míchá 1 hodinu za chlazení ledem, potom se roztřepe mezi ethylacetát (100 ml) a vodnou kyselinu chlorovodíkovou (0,5N, 100 ml) a organická vrstva se pak opět promyje nasyceným roztokem chloridu sodného (100 ml). Organická vrstva se vysuší (MgSO_4) a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu. Získají se tak žluté krystalky (1,00 g, 51 %), které překrystalováním z isopropyletheru poskytnou žluté jehličky. T.t. 197 až 199 °C. Pro $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}_2 \cdot 0,7 \text{ H}_2\text{O}$ vypočteno: 66,70 % C, 4,42 % H, 6,48 % N, nalezeno: 66,59 % C, 4,48 % H, 6,42 % N. ^1H -NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2,17 (3 H, s), 3,61 (2 H, s), 4,16 (2 H, s), 5,30 (2 H, s), 7,03 (2 H, t, $J = 8,1 \text{ Hz}$), 7,19 až 7,25 (5 H, m), 7,4) až 7,47 (3 H, m), 7,56 (1 H, t, $J = 7,5 \text{ Hz}$), 7,88 (2 H, d, $J = 6,9 \text{ Hz}$), 7,96 (1 H, s), 8,10 (2 H, d, $J = 8,7 \text{ Hz}$), 8,28 (2 H, d, $J = 8,7 \text{ Hz}$). IČ spektrum (KBr): 3430, 1663, 1611, 1518, 1473, 1348 a 853 cm^{-1} . FAB-MS spektrum, m/z : 636 (M^+).

Referenční příklad 33

Výroba 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-(4-isobutyrylamino-fenyl)-5-(2-bromisobutyryl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

Sloučenina získaná v referenčním příkladu 31-10 (0,48 g, 0,75 mmolu) se rozpustí v dichlormethanu (15 ml). K tomuto roztoku se během 1 minuty za teploty místnosti přikape 47% kyseli-

na bromovodíková (0,35 ml, 3,0 mmolu). Následuje míchání reakční směsi po dobu 10 minut. K této reakční směsi se přikape brom (39 mikrolitrů, 0,75 mmolu) a směs se míchá dalších 24 hodin za teploty místnosti. Reakční směs se roztřepe mezi dichlormethan (30 ml) a vodný hydrogenuhličitán sodný (nasycený, 60 ml). Organická vrstva se potom opět promyje nasyceným roztokem chloridu sodného (100 ml). Po vysušení organické vrstvy (MgSO_4) se rozpouštědlo za sníženého tlaku oddestiluje. Získají se tak hnědé amorfnní krystaly (0,53 g).

Referenční příklad 34

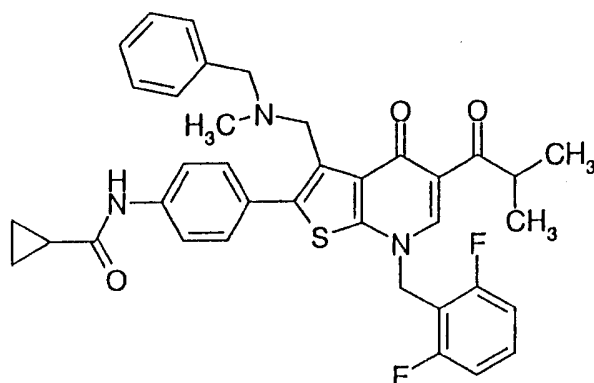
Výroba 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-(4-isobutyrylamino-fenyl)-5-methakryloyl-4-oxo-thieno[2,3-b]pyridinu

Sloučenina získaná v referenčním příkladu 33 (0,52 g, 0,72 mmolu) se rozpustí v dimethylformamidu (DMF) (30 ml). K tomuto roztoku se potom přidá octan draselný (2,0 g, 20 mmolů) za teploty místnosti a směs se míchá 20 dnů při 100 °C. Reakční směs se roztřepe mezi ethylacetát (30 ml) a vodu (30 ml). Vodná vrstva se pak opět promyje ethylacetátem (10 ml). Spojené organické vrstvy se opět promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného (30 ml) a po vysušení (MgSO_4) organické vrstvy se rozpouštědlo za sníženého tlaku oddestiluje. Získá se tak hnědý olej (0,56 g).

Příklad 1

Příklad 1-1

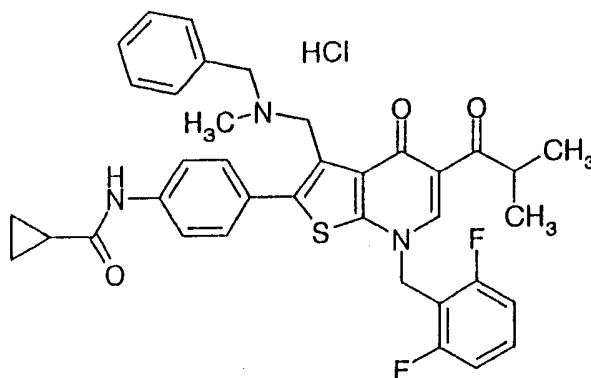
Výroba 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-(4-cyklopropankarbonylamino-fenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu



K roztoku sloučeniny získané v referenčním příkladu 29 (2,57 g, 4,5 mmolu) v dichlormethanu (50 ml) se přidá cyklopropankarboxylová kyselina (861 mg, 10 mmolů) a diisopropylethylamin (2,59 g, 20 mmolů). Potom se po malých dávkách a za chlazení ledem přidá benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidino-fosfonium-hexafluorfosforečná kyselina (PyBop) (5,40 g, 10 mmolů). Po jednom dnu míchání za teploty místnosti se reakční směs vlije do 0,1N vodného roztoku hydroxidu draselného a extrahuje se chloroformem. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se (Na_2SO_4) a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se zchromatografuje na silikage-lu a rekrystaluje se z ethylacetátu. Získají se tak bílé práškovité krystalky (2,15 g, 79 %). $^1\text{H-NMR}$ spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,85 až 0,90 (2H, m), 1,10 až 1,15 (2 H, m), 1,18 (6 H, d), 1,53 až 1,59 (1 H, m), 2,09 (3 H, s), 4,12 až 4,20 (1 H, m), 4,16 (2 H, s), 5,25 (2 H, s), 6,99 (2 H, t), 7,10 až 7,25 (6 H, m), 7,35 až 7,45 (1 H, m), 7,61 (2 H, d), 7,67 (1 H, br s), 7,76 (2 H, d), 8,27 (1 H, s). FAB-MS spektrum, m/z: 608 (MH^+).

Příklad 1-2

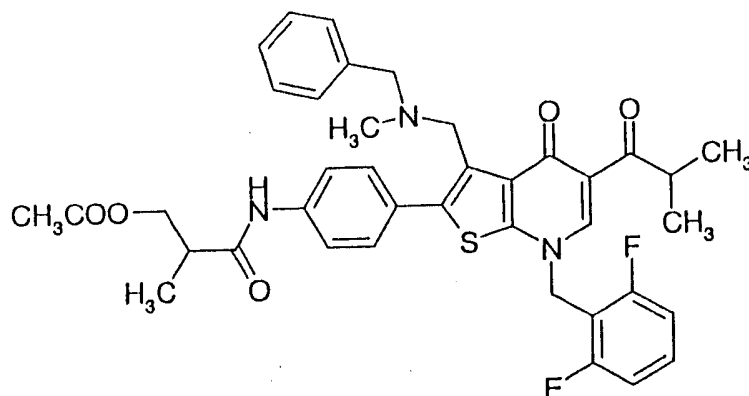
Výroba hydrochloridu 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-(4-cyklopropankarbonylamino-fenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu



Bílé práškovité krystaly získané v příkladu 1-1 se rozpustí v ethanolu a potom se k nim přidává roztok chlorovodíku v ethyletheru do malého nadbytku. Následuje překrystalování ze směsi ethanolu s ethyletherem. Získají se bílé práškovité krystaly (2,20 g, 72 %). T.t. 254 až 256 °C. Pro $C_{37}H_{35}N_3O_3SF_2 \cdot HCl$ vypočteno: 65,72 % C, 5,37 % H, 6,21 % N, nalezeno: 65,61 % C, 5,38 % H, 6,25 % N. IČ spektrum (KBr): 2950, 1673, 1595, 1502, 1473, 1408, 1313 a 1183 cm^{-1} .

Příklad 2

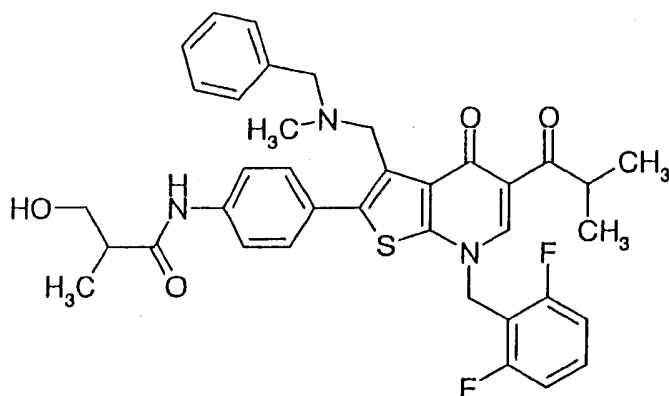
Výroba 4,7-dihydro-2-[4-(3-acetoxy-2-methylpropionylamino)fenyl]-7-(2,6-difluorbenzyl)-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-isobutyryl-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu



K roztoku sloučeniny získané v referenčním příkladu 29 (1,14 g, 2,0 mmolu) v dichlormethanu (30 ml) se přikape za chlazení ledem během jedné minuty triethylamin (500 mg, 5 mmolů) a 3-acetoxyisobutyryl-chlorid (0,5 g, 3 mmoly). Reakční směs se dále míchá jednu hodinu za teploty místnosti, roztřepe se mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (30 ml) a dichlormethan (30 ml) a potom se vodná vrstva opět extrahuje dichlormethanem (10 ml). Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší se (Na_2SO_4). Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu. Získají se tak hnědé krystaly (1,4 g). ^1H -NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,18 (6 H, d), 1,30 (3 H, d), 2,08 (3 H, s), 2,12 (3 H, s), 2,73 až 2,84 (1 H, m), 3,65 (2 H, s), 4,11 až 4,36 (3 H, m), 4,17 (2 H, s), 5,27 (2 H, s), 7,00 (2 H, t), 7,13 až 7,22 (5 H, m), 7,36 až 7,46 (1 H, m), 7,52 (1 H, br s), 7,62 až 7,82 (4 H, q), 8,29 (1 H, s).

Příklad 3

Výroba 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-[4-(3-hydroxy-2-methylpropionylamino)fenyl]-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu



Sloučenina získaná v příkladu 2 (1,40 g) se rozpustí v methanolu (100 ml). Potom se k tomuto roztoku přidá uhličitán draselný (2,0 g, 15 mmolu) a směs se míchá 15 minut za teploty místnosti. Reakční směs se roztřepe mezi ethylacetát (200 ml) a destilovanou vodou (300 ml). Potom se vodná vrstva extrahuje ethylacetátem (100 ml). Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší se (Na_2SO_4). Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se zchromatografuje na silikagelu a překrystaluje se z etheru. Získají se tak bílé krystaly (0,95 g, 72 %). T.t. 161 až 162 °C. Pro $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}_2$.

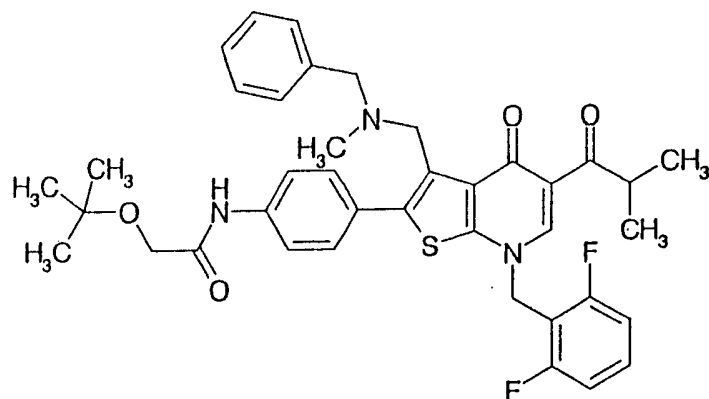
.0,5 H_2O vypočteno: 66,54 % C, 5,74 % H, 6,30 % N, nalezeno: 66,70 % C, 5,52 % H, 6,40 % N. ^1H -NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,17 (6 H, d), 1,18 (3 H, d), 2,06 (3 H, s), 2,67 až 2,78 (1 H, m), 3,61 (2 H, s), 3,57 až 3,84 (2 H, m), 3,99 až 4,08 (1 H, m), 4,15 (2 H, m), 5,52 (2 H, m), 7,08 (2 H, t), 7,15 (5 H, s), 7,44 až 7,54 (1 H, m), 7,58 (2 H, d), 7,69 (2 H, d), 8,46 (1 H, s). FAB-MS spektrum, m/z: 658 (M^+).

Příklad 4

Použitím sloučeniny získané v referenčním příkladu 29 se

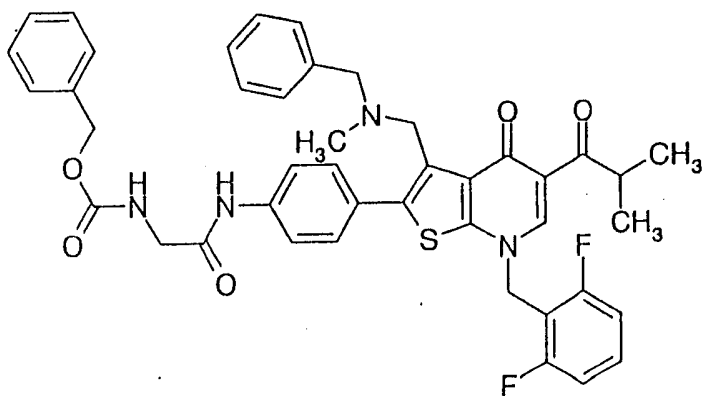
stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1, získají následující sloučeniny (příklady 4-1 až 4-3).

Příklad 4-1



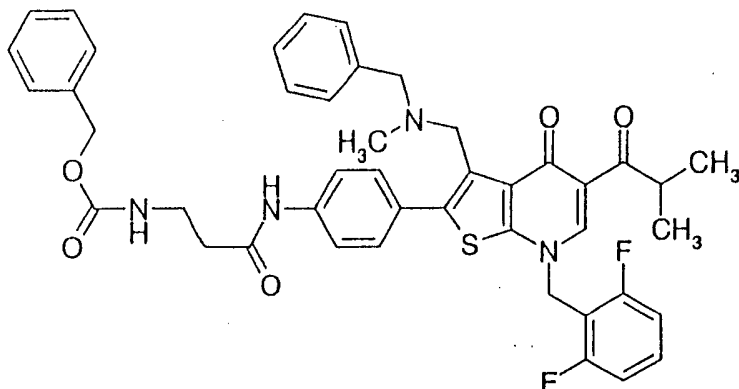
Výtěžek 67 %. T.t. 201 až 203 °C.

Příklad 4-2



Výtěžek 58 %. T.t. 135 až 137 °C.

Příklad 4-3

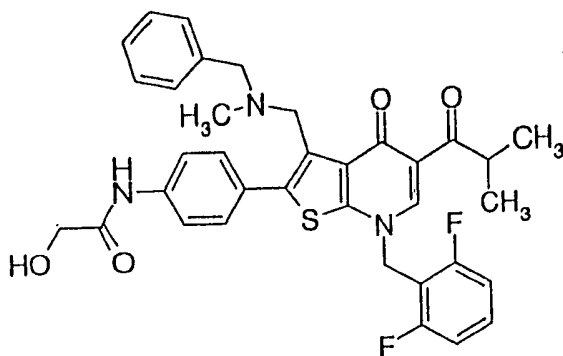


Výtěžek 75 %. T.t. 205 až 207 °C.

Příklad 5

Příklad 5-1

Výroba 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-[4-(2-hydroxyacetylaminophenyl)]-5-isobutyryl-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

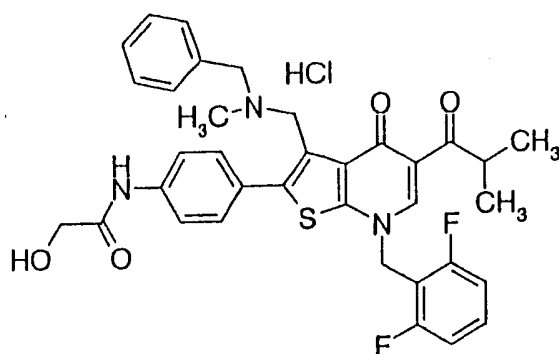


Sloučenina získaná v příkladu 4-1 (0,137 g) se rozpustí v dichlormethanu (1,0 ml). Potom se k tomuto roztoku přikape trifluoroctová kyselina (1,0 ml) za chlazení ledem. Reakční směs se míchá 1 hodinu za chlazení ledem. Reakční směs se pak zahustí dosucha za sníženého tlaku. Získaný zbytek se roztřepe

mezi chloroform (50 ml) a nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný (50 ml). Vodná vrstva se opět extrahuje chloroformem (10 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného (30 ml). Organická vrstva se vysuší (MgSO_4) a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se zchromatografuje na silikagelu a překrystaluje se ze směsi ethanol-ethylacetát-ethylether. Získá se tak bílý krystalický prášek (0,12 g, 95 %).

Příklad 5-2

Výroba hydrochloridu 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-[4-(2-hydroxyacetylaminofenyl)-5-isobutyryl-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu



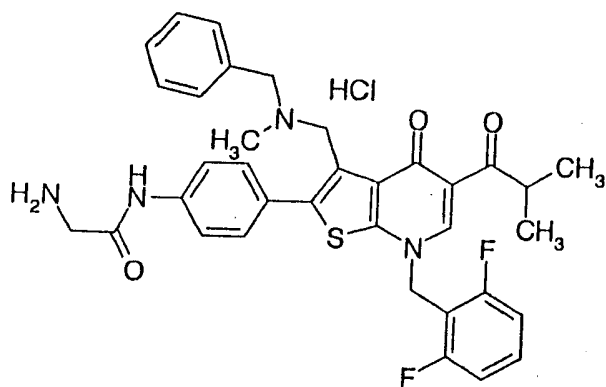
Bílý krystalický prášek, který byl získán v příkladu 5-1, se rozpustí v dichlormethanu (1,0 ml). Potom se k tomuto roztoku za chlazení ledem přidá ethanolický roztok obsahující 10N kyselinu chlorovodíkovou (1,0 ml). Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje a zbytek se překrystaluje ze směsi ethanol-ethylacetát. Získá se bílý krystalický prášek (0,12 g, 84 %). T.t. 197 až 199 °C. Pro $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2,5 \text{ H}_2\text{O}$ vypočteno: 59,11 % C, 5,53 % H, 5,91 % N, nalezeno: 59,06 % C, 5,26 % H, 5,93 % N. $^1\text{H-NMR}$ spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,18 (6 H, d), 2,10 (3 H, s), 3,63 (2 H, s), 3,72 (1 H, br), 4,09 až 4,17 (1 H, m), 4,16 (2 H, s), 4,24 (2 H, s), 5,24 (2 H, s), 6,99 (2 H, t), 7,18 až 7,23 (5 H, m), 7,35 až 7,45 (1 H, m), 7,63 (2 H,

d), 7,73 (2 H, d), 8,25 (1 H, s), 8,59 (1 H, s).

Příklad 6

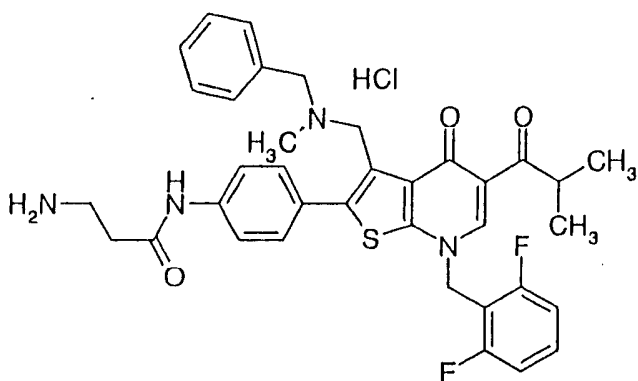
Použitím sloučenin získaných v příkladu 4-2 a v příkladu 4-3 se stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 5, získají následující sloučeniny (příklady 6-1 až 6-2).

Příklad 6-1



Výtěžek 76 %. T.t. 192 až 194 °C.

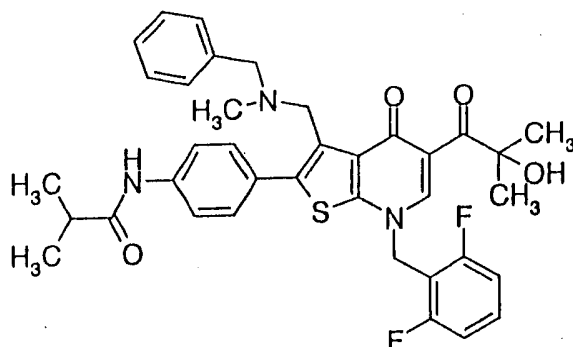
Příklad 6-2



Výtěžek 81 %. T.t. 193 až 195 °C.

Příklad 7

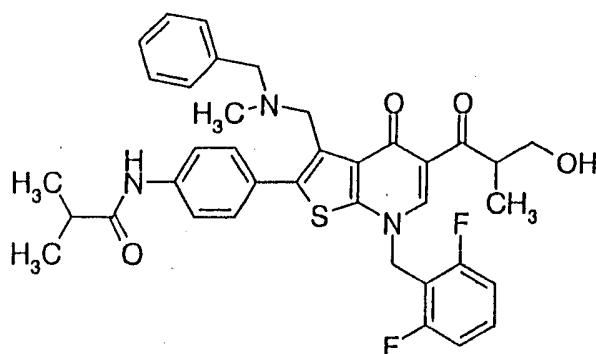
Výroba 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-(4-isobutyrylamino-phenyl)-5-(2-hydroxy-2-methylpropionyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu



Hnědé amorfnní krystaly (0,13 g), získané zopakováním způsobu popsaného v referenčním příkladu 33 s použitím sloučeniny získané v referenčním příkladu 31-10, byly hydrolyzovány octanem draselným stejným způsobem, jako je popsáno v referenčním příkladu 34. Získaná pevná látka byla chromatografována na silikagelu, aby se odstranila sloučenina získaná v referenčním příkladu 34. Vedlejší produkt byl překrystalován z methanolu. Získá se tak bezbarvý krystalický prášek (0,03 g). T.t. 170 až 172 °C. Pro $C_{37}H_{37}N_3O_4SF_2 \cdot 1/6 H_2O$ vypočteno: 67,26 % C, 5,69 % H, 6,36 % N, nalezeno: 67,18 % C, 5,74 % H, 6,46 % N. 1H -NMR spektrum (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,28 (6 H, d), 1,49 (6 H, s), 2,06 (3 H, s), 2,51 až 2,60 (1H, m), 3,61 (2 H, s), 4,13 (2 H, s), 5,31 (2 H, s), 7,01 (2 H, t), 7,12 až 7,21 (5 H, m), 7,37 až 7,47 (2 H, m), 7,64 (2 H, d), 7,74 (2 H, d), 8,04 (1 H, s), 8,35 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3466, 1669, 1499, 1313 a 1075 cm^{-1} .

Příklad 8

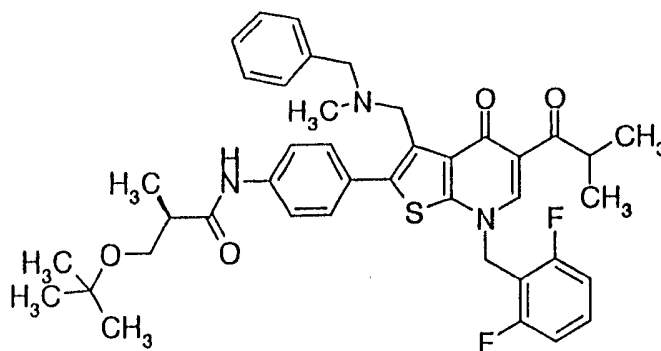
Výroba 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-(4-isobutyrylamino-phenyl)-5-(3-hydroxy-2-methylpropionyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu



Sloučenina získaná v referenčním příkladu 34 (0,56 g) se rozpustí v kyselině trifluoroctové (10 ml). Reakční směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se pak zahustí dosucha za sníženého tlaku. Získaný zbytek se roztřepe mezi dichlormethan (30 ml) a nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný (60 ml). Vodná vrstva se pak opět extrahuje dichlormethanem (10 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného (30 ml). Organická vrstva se vysuší (MgSO_4) a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získají se hnědé amorfni krystaly (0,42 g), které se zchromatografují na silikagelu. Získají se tak žluté krystaly (0,07 g, celkový výtěžek vypočtený ze sloučeniny získané v referenčním příkladu 31-10 byl 12 %). ^1H -NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,15 (3 H, d), 1,26 (6 H, d), 2,07 (3 H, s), 2,53 až 2,62 (1H, m), 3,58 (2 H, d), 3,66 (2 H, d), 3,82 (1 H, dd), 3,93 (1 H, dd), 4,03 (1 H, d), 4,22 (1 H, d), 4,27 až 4,37 (1 H, m), 5,26 (2 H, s), 6,99 (2 H, t), 7,13 až 7,21 (5 H, m), 7,36 až 7,46 (1 H, m), 7,63 (2 H, d), 7,67 (2 H, d), 7,79 (1 H, s), 8,30 (1 H, s).

Příklad 9

Výroba (R)-4,7-dihydro-2-[4-(3-terc.butoxy-2-methylpropionyl-amino)fenyl]-7-(2,6-difluorbenzyl)-3-(N-benzyl-N-methylamino-methyl)-5-isobutyryl-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

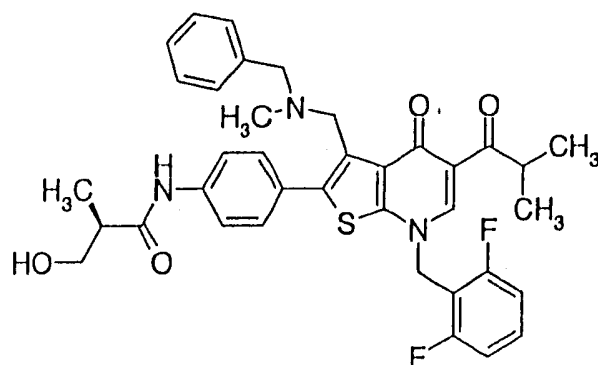


K roztoku sloučeniny získané v referenčním příkladu 29 (1,14 g, 2,0 mmolu) v dichlormethanu (20 ml) se přidá diisopropylethylamin (520 mg, 4 mmoly) a (2R)-3-terc.butoxy-2-methylpropanová kyselina (0,43 g, 3 mmoly). Reakční směs se pak míchá za chlazení ledem. K tomuto roztoku se přidá benzotriazol-1-yloxytrisdimethylaminofosfonium-hexafluorofosfát (reakční činidlo BOP) (1,33 g, 3 mmoly). Po jedné hodině míchání za chlazení ledem se roztok míchá další 4 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí dosucha za sníženého tlaku. Získaný zbytek se pak roztřepe mezi vodu (50 ml) a chloroform (50 ml). Vodná vrstva se opět extrahuje chloroformem (10 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší se (MgSO_4). Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Získá se žlutý prášek (1,11 g, 78 %). ^1H -NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,18 (6 H, d), 1,25 (3 H, d), 1,30 (9 H, s), 2,62 (3 H, s), 2,63 až 2,71 (1H, m), 3,51 (1 H, podobající se tripletu), 3,61 (1 H, dd), 3,64 (2 H, s), 4,18 (2 H, s), 4,18 (1 H, kvintet), 5,27 (2 H, s), 7,00 (2 H, t), 7,14 až 7,22 (5 H, m), 7,36 až 7,46 (1 H, m), 7,60 (2 H, d), 7,76 (2 H, d), 8,28 (1 H, s), 9,00 (1 H, s).

Příklad 10

Příklad 10-1

Výroba (R)-4,7-dihydro-2-[4-(3-hydroxy-2-methylpropionylamino)fenyl]-7-(2,6-difluorbenzyl)-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-isobutyryl-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

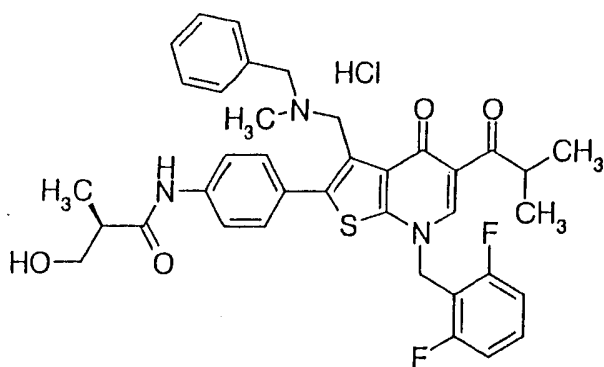


Sloučenina získaná v příkladu 9 (1,11 g) se za chlazení ledem rozpustí v kyselině trifluoroctové (5 ml). Potom se reakční směs míchá 1 hodinu, roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se dalších 12 hodin. Reakční směs se zahustí dosucha za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v methanolu (20 ml) a opět se ochladí ledem. Potom se přidá 5N roztok hydroxidu sodného, aby se dosáhlo pH 9,0. Reakční směs se míchá 30 minut a dalších 30 minut za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí dosucha za sníženého tlaku za nízké teploty. Získaný zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Získané světležluté amorfnní krystaly (0,83 g, 82 %) překrystalováním z etheru poskytnou světležluté práškovité krystaly (0,69 g), t.t. 161 až 162 °C. Pro $C_{37}H_{37}N_3O_4SF_2 \cdot 0,5 H_2O$ vypočteno: 66,65 % C, 5,74 % H, 6,30 % N, nalezeno: 66,47 % C, 5,73 % H, 6,10 % N. 1H -NMR spektrum (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,18 (6 H, d), 1,28 (3 H, d), 2,11 (3 H, s), 2,71 (1 H, m), 3,65 (2H, s), 3,83 až 3,85 (2 H, m), 4,16 (1 H, kvintet), 4,18 (2H, s), 5,27 (2 H, s), 7,00 (2 H, t), 7,14 až 7,23 (5 H, m), 7,36 až 7,45 (1 H, m), 7,64 (2 H, d), 7,77 (2 H, d), 8,09 (1 H, s), 8,28 (1 H, s). FAB-hmotnostní spektrum,

m/z: 658 (MH)⁺.

Příklad 10-2

Výroba hydrochloridu (R)-4,7-dihydro-2-[4-(3-hydroxy-2-methylpropionylamino)fenyl]-7-(2,6-difluorbenzyl)-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-isobutyryl-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

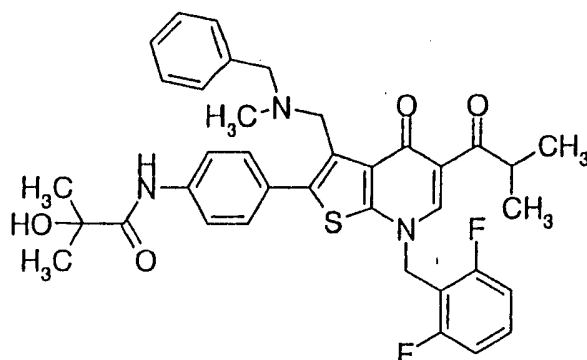


Titulní sloučenina se získá stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1. T.t. 214 až 216 °C.

Příklad 11

Příklad 11-1

Výroba 4,7-dihydro-2-[4-(2-hydroxy-2-methylpropionylamino)fenyl]-7-(2,6-difluorbenzyl)-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-isobutyryl-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

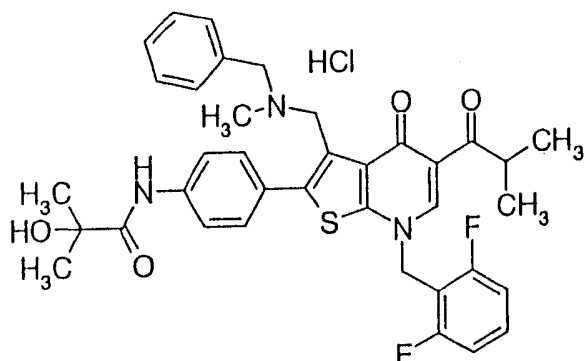


K roztoku sloučeniny získané v referenčním příkladu 29 (1,14 g, 2,0 mmolu) v dichlormethanu (30 ml) se přidá diisopropylethylamin (1,04 g, 8 mmolů) a 2-hydroxyisobutanová kyselina (0,416 g, 4 mmoly). Směs se míchá za chlazení ledem. K tomuto roztoku se přidá benzotriazol-1-yloxytrisdimethylammoniofosfonium-hexafluorofosfát (reakční činidlo BOP) (1,76 g, 4 mmoly). Po jedné hodině míchání za chlazení ledem se roztok míchá další 4 dny za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí do sucha za sníženého tlaku. Získaný zbytek se pak roztřepe mezi vodu (50 ml) a chloroform (50 ml). Vodná vrstva se opět extrahuje chloroformem (10 ml). Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší se (MgSO_4). Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Rekrytalizací z etheru se získají žluté práškovité krystaly (0,56 g, 43 %). T.t. 178 až 180 °C. Pro $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ vypočteno: 66,65 % C, 5,74 % H, 6,30 % N, nalezeno: 66,54 % C, 5,49 % H, 6,36 % N. ^1H -NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,18 (6 H, d), 1,58 (6 H, s), 2,10 (3 H, s), 3,05 (1 H, br s), 3,64 (2H, s), 4,16 (2 H, s), 4,12 až 4,22 (1 H, m), 5,23 (2H, s), 6,99 (2 H, t), 7,05 až 7,25 (5 H, m), 7,34 až 7,44 (1 H, m), 7,64 (2 H, d), 7,75 (2 H, d), 8,25 (1 H, s),

8,86 (1 H, s).

Příklad 11-2

Výroba hydrochloridu 4,7-dihydro-2-[4-(2-hydroxy-2-methylpropionylamino)fenyl]-7-(2,6-difluorbenzyl)-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-isobutyryl-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

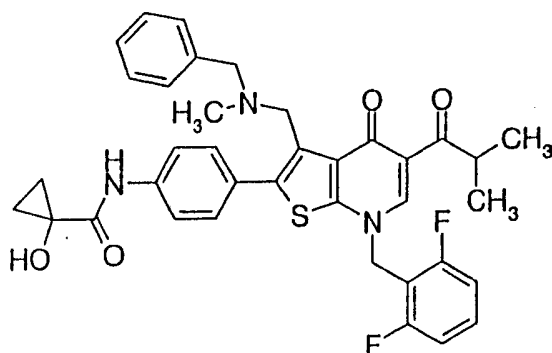


Titulní sloučenina se získá stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1. T.t. 213 až 215 °C.

Příklad 12

Příklad 12-1

Výroba 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-[4-[(1-hydroxycyklopropyl)karboxylamino]fenyl]-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

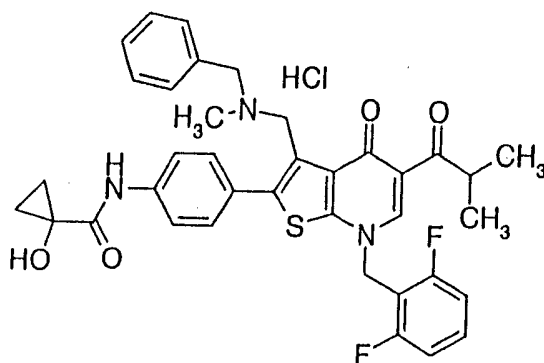


K roztoku sloučeniny získané v referenčním příkladu 29 (0,57 g, 1,0 mmolu) v dichlormethanu (10 ml) se přidá diisopropylethylamin (0,52 g, 4 mmoly) a 2-hydroxycyklopropankarboxylová kyselina (0,204 g, 2 mmoly). Směs se míchá za chlazení ledem. K tomuto roztoku se přidá benzotriazol-1-yloxytrisdimethylaminofosfonium-hexafluorofosfát (reakční činidlo BOP) (1,76 g, 4 mmoly). Po jedné hodině míchání za chlazení ledem se roztok míchá další 4 dny za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí dosucha za sníženého tlaku. Získaný zbytek se pak roztřepe mezi vodu (50 ml) a chloroform (50 ml). Vodná vrstva se opět extrahuje chloroformem (10 ml). Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší se (MgSO_4). Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Rekrytalizací z etheru se získají žluté práškovité krystaly (0,27 g, 41 %). ^1H -NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,16 až 1,20 (2 H, m), 1,18 (6 H, d), 1,48 až 1,51 (2 H, m), 2,09 (3 H, s), 3,64 (2H, s), 3,95 (1 H, br s), 4,14 (2 H, s), 4,12 až 4,19 (1 H, m), 5,20 (2H, s), 6,99 (2 H, t), 7,10 až 7,25 (5 H, m), 7,34 až 7,46 (1 H, m), 7,57 (2 H, d),

7,70 (2 H, d), 8,21 (1 H, s), 8,82 (1 H, s).

Příklad 12-2

Výroba hydrochloridu 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-[4-[(1-hydroxycyklopropyl)karbonylamino]fenyl]-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

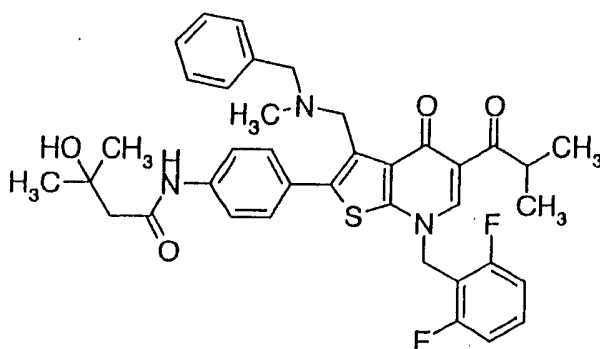


Titulní sloučenina, bílé práškovité krystaly (0,12 g), se získá stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1. Rozpouštědlo pro rekrystalizaci: směs ethanol-ether. T.t. 220 až 222 °C. Pro $C_{37}H_{35}N_3O_4SF_2 \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$ vypočteno: 63,37 % C, 5,32 % H, 5,99 % N, nalezeno: 63,35 % C, 5,24 % H, 5,82 % N.

Příklad 13

Příklad 13-1

Výroba 4,7-dihydro-2-[4-(3-hydroxy-3-methylbutyrylamino)fenyl]-7-(2,6-difluorbenzyl)-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-iso-butyryl-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

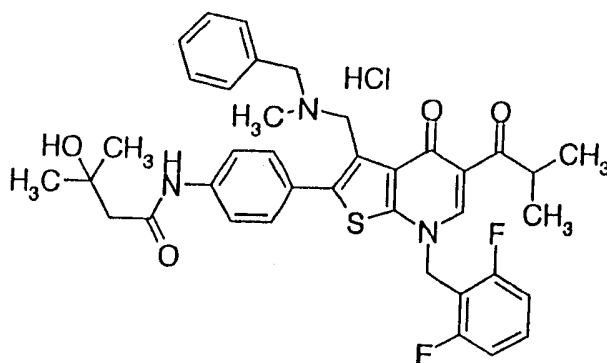


K roztoku sloučeniny získané v referenčním příkladu 29 (1,14 g, 2,0 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se přidá diisopropylethylamin (1,04 g, 8 mmol) a 3-hydroxy-3-methylbutanová kyselina (0,47 g, 4 mmol). Směs se míchá za chlazení ledem. K tomuto roztoku se přidá benzotriazol-1-yloxytrisdimethylammoniofosfonium-hexafluorofosfát (reakční činidlo BOP) (1,76 g, 4 mmol). Po jedné hodině míchání za chlazení ledem se roztok míchá další 4 dny za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí dosucha za sníženého tlaku. Získaný zbytek se pak roztřepe mezi vodou (50 ml) a chloroform (50 ml). Vodná vrstva se opět extrahuje chloroformem (10 ml). Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší se (MgSO_4). Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Rekrystalizací z etheru se získají žluté práškovité krystaly (0,50 g, 37 %). $^1\text{H-NMR}$ spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,17 (6 H, d), 1,39 (6 H, s), 2,11 (3 H, s), 2,58 (2 H, s), 3,12 (1 H, br s), 3,65 (2H, s), 4,12 až 4,19 (1 H, m), 4,18 (2 H, s), 5,27 (2H, s), 7,00 (2 H, t), 7,10 až 7,23 (5 H, m), 7,32 až 7,44 (1 H, m), 7,61 (2 H, d), 7,79 (2 H, d), 8,24 (1 H, s),

8,28 (1 H, s).

Příklad 13-2

Výroba hydrochloridu 4,7-dihydro-2-[4-(3-hydroxy-3-methylbutyrylamino)fenyl]-7-(2,6-difluorbenzyl)-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-isobutyryl-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

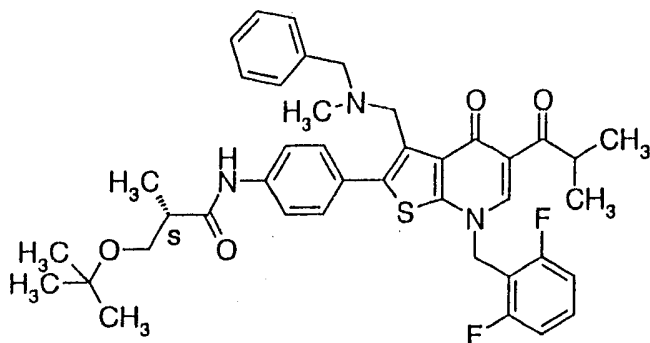


Titulní sloučenina, bílé práškovité krystaly (0,42 g), se získá stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1. Rozpouštědlo pro rekrystalizaci: ethanol. T.t. 216 až 218 °C. Pro $C_{38}H_{39}N_3O_4SF_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ vypočteno: 62,84 % C, 5,83 % H, 5,79 % N, nalezeno: 62,70 % C, 5,75 % H, 5,82 % N.

Příklad 14

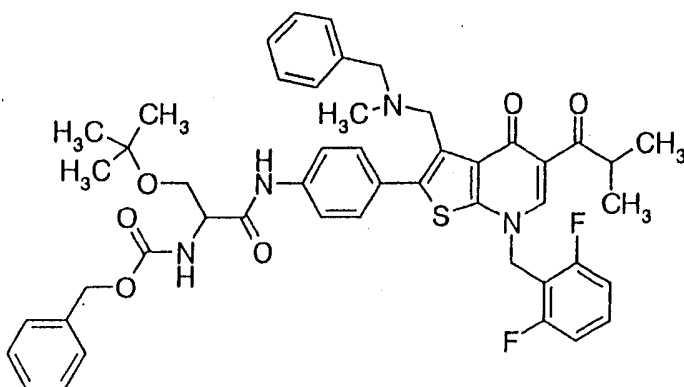
Použitím sloučeniny získané v referenčním příkladu 29 a použitím také různých sloučenin karboxylových kyselin místo například (2R)-3-terc.butoxy-2-methylpropanové kyseliny, která byla použita v příkladu 9, se stejným způsobem, jako je popsáno v příkladech 9, 11, 12 a 13, získají následující sloučeniny (příklady 14-1 až 14-10).

Příklad 14-1



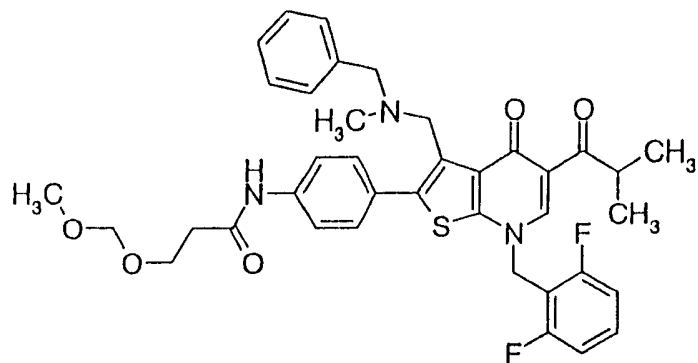
Výtěžek 46 %. Amorfní. ^1H -NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,18 (6 H, d), 1,25 (3 H, d), 1,30 (9 H, s), 2,11 (3 H, s), 2,60 (1 H, br), 3,51 (1 H, podobající se tripletu), 3,59 až 3,65 (1 H, m), 3,65 (2H, s), 4,17 (1 H, q), 4,18 (2 H, s), 5,27 (2H, s), 7,00 (2 H, t), 7,12 až 7,22 (5 H, m), 7,38 až 7,44 (1 H, m), 7,60 (2 H, d), 7,75 (2 H, d), 8,28 (1 H, s), 9,00 (1 H, s).

Příklad 14-2



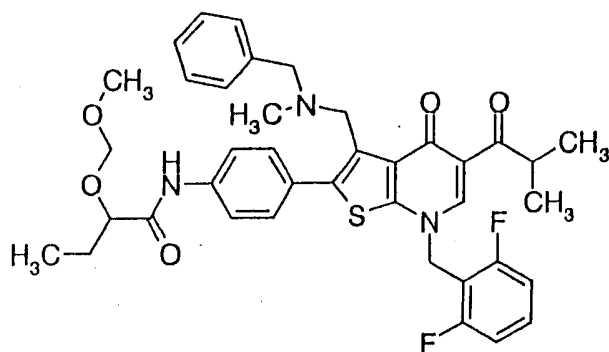
Výtěžek 47 %. T.t. 145 až 150 °C.

Příklad 14-3



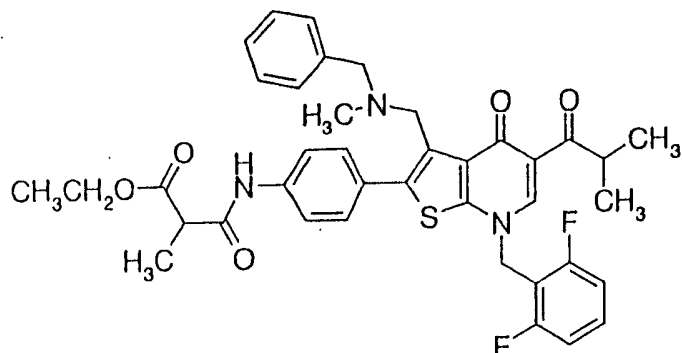
Výtěžek 99 %. T.t. 96 až 98 °C.

Příklad 14-4



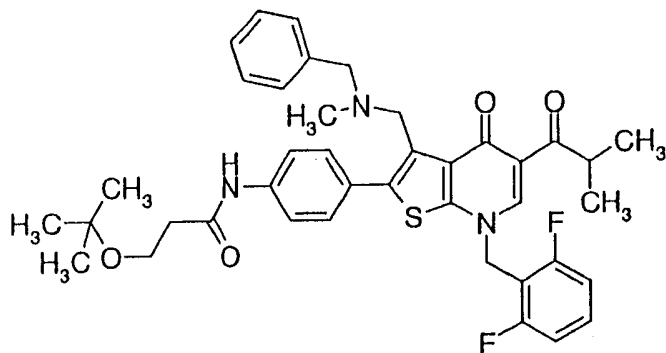
Výtěžek 57 %. T.t. 92 až 94 °C.

Příklad 14-5



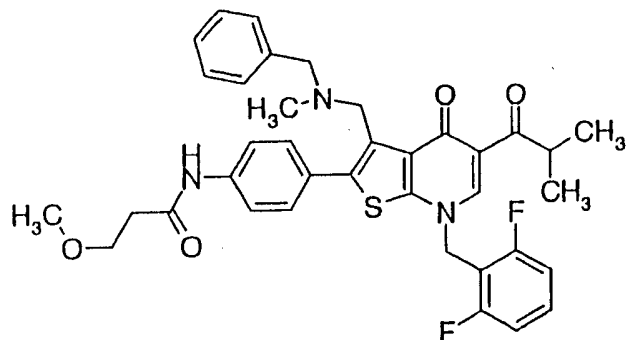
Výtěžek: 71 %. T.t. 57 až 62 °C.

Příklad 14-6



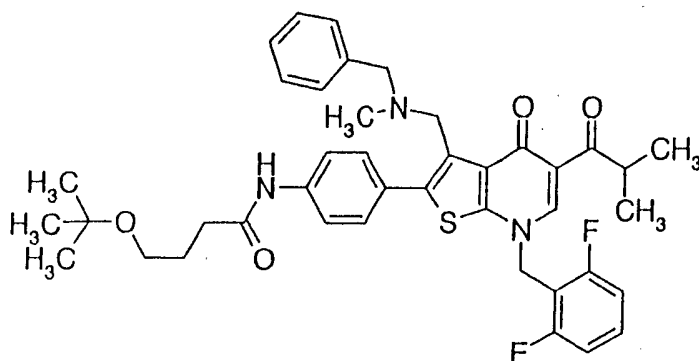
Výtěžek: 92 %. T.t. 79 až 81 °C.

Příklad 14-7



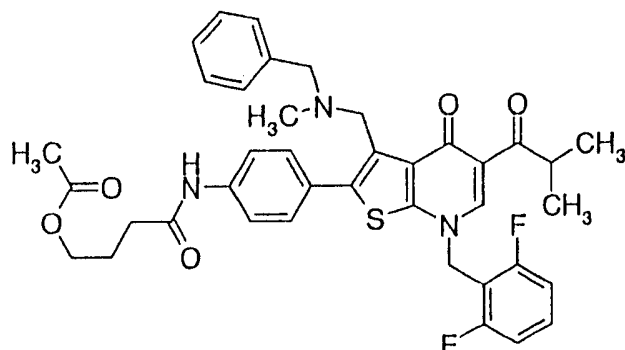
Výtěžek 97 %. T.t. 91 až 96 °C.

Příklad 14-8



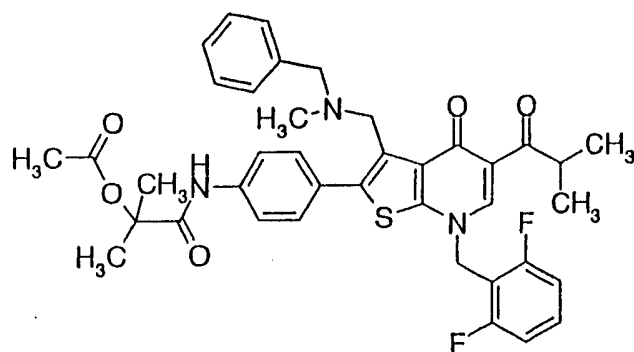
Výtěžek: 91 %. T.t. 75 až 80 °C.

Příklad 14-9



Výtěžek 87 %. T.t. 83 až 88 °C.

Příklad 14-10

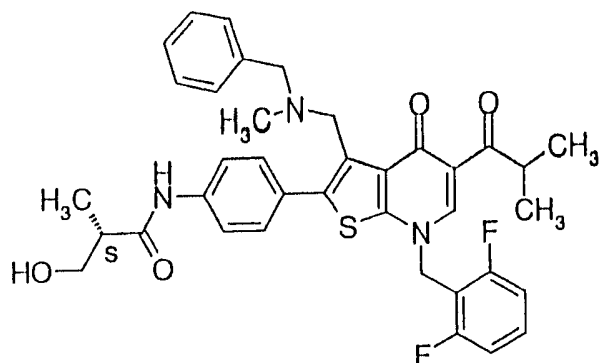


Výtěžek 50 %. T.t. 130 až 135 °C.

Příklad 15

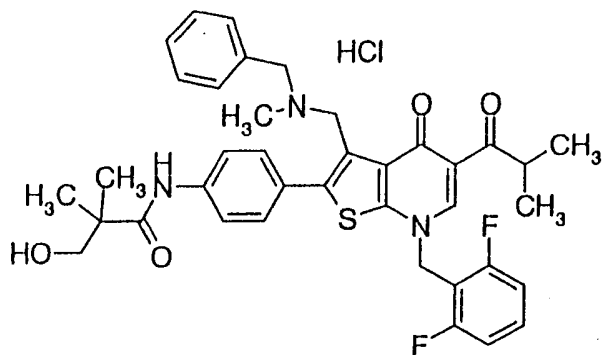
Použitím sloučeniny získané v příkladu 14 se stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 10, vyrobí následující sloučeniny (příklady 15-1 až 15-6).

Příklad 15-1



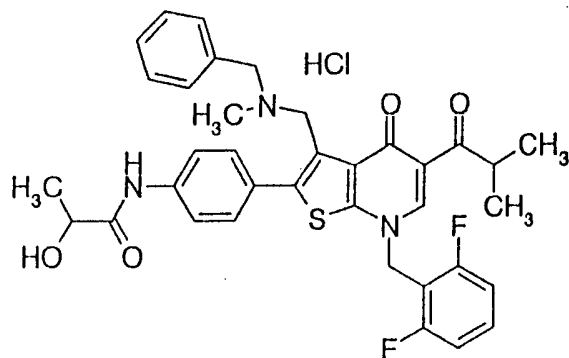
Výtěžek 69 %. T.t. 161 až 162 °C.

Příklad 15-2



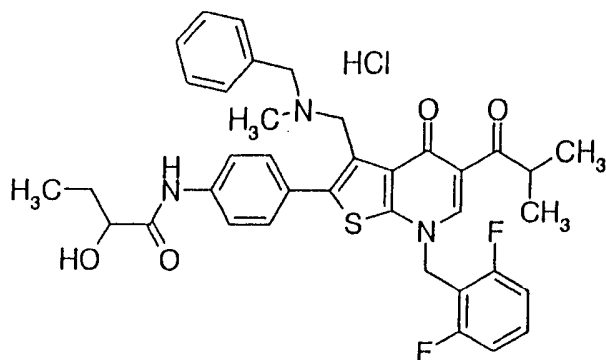
Výtěžek 94 %. T.t. 153 až 155 °C.

Příklad 15-3



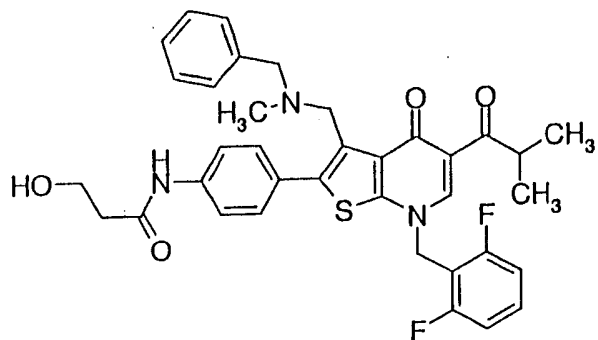
Výtěžek 62 %. T.t. 224 až 226 °C.

Příklad 15-4



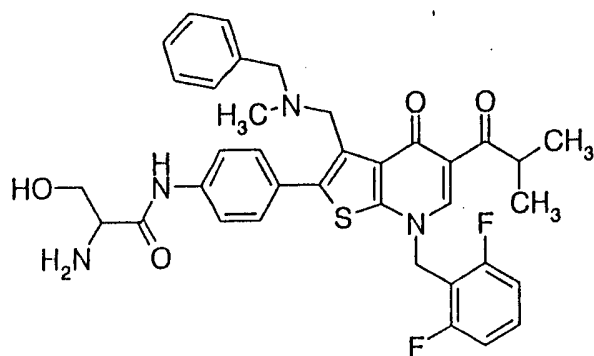
Výtěžek 56 %. T.t. 230 až 232 °C.

Příklad 15-5



Výtěžek: 90 %. T.t. 92 až 94 °C.

Příklad 15-6

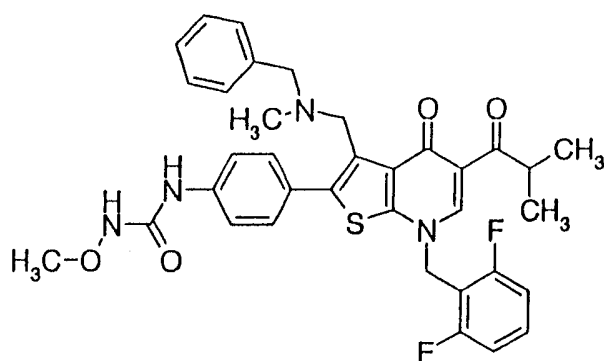


Výtěžek: 34 %. T.t. 107 až 112 °C.

Příklad 16

Příklad 16-1

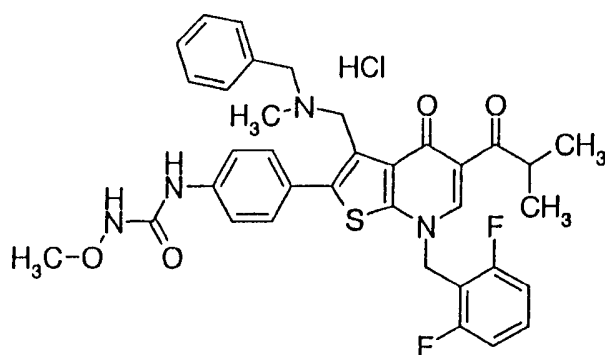
Výroba 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-(4-N'-methoxyureidofenyl)-4-oxo-thieno[2,3-b]pyridinu



K roztoku sloučeniny získané v referenčním příkladu 29 (0,40 g, 0,7 mmolu) v dichlormethanu (15 ml) se přidá triethylamin (0,20 ml, 1,43 mmolu) a N,N'-karbonyldiimidazol (0,228 g, 1,41 mmolu). Směs se potom míchá za chlazení ledem. Roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se dalších 2,5 dne. Ke směsi se za chlazení ledem přidá hydrochlorid O-methylhydroxylaminu (0,59 g, 7,06 mmolu) a triethylamin (0,98 ml, 7,03 mmolu). Teplota roztoku se nechá vrátit na teplotu místnosti a přitom se míchá 1,5 hodiny. Po zředění vodou (50 ml) se reakční směs extrahuje chloroformem (50 ml). Vodná vrstva se opět extrahuje chloroformem (10 ml). Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší se (MgSO_4). Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Získá se žlutý amorfnní prášek (0,349 g, 77 %). ^1H -NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,19 (6 H, d), 2,17 (3 H, s), 3,72 (1 H, br s), 3,83 (3H, s), 4,10 až 4,20 (1 H, m), 4,22 (2 H, br s), 5,28 (2H, s), 7,00 (2 H, t), 7,15 až 7,24 (5 H, m), 7,37 až 7,46 (2 H, m), 7,59 (2 H, d), 7,75 (2 H, d), 7,83 (1 H, br), 8,31 (1 H, s).

Příklad 16-2

Výroba hydrochloridu 4,7-dihydro-2-(4-N'-methoxyureidofenyl)-7-(2,6-difluorbenzyl)-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-isobutyryl-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

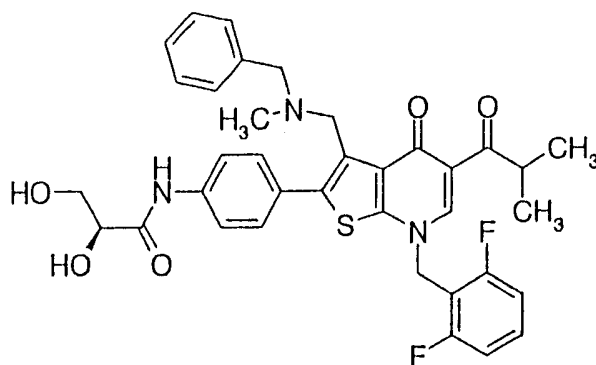


Titulní sloučenina, bílý amorfní prášek (0,335 g), se získá stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1. Rozpouštědlo pro rekrystalizaci: směs ethylacetátu s etherem. T.t. 225 až 230 °C. Pro $C_{35}H_{34}N_4O_4SF_2 \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$ vypočteno: 60,91 % C, 5,26 % H, 8,12 % N, nalezeno: 60,80 % C, 5,07 % H, 8,17 % N.

Příklad 17

Příklad 17-1

Výroba (R)-4,7-dihydro-2-[4-(2,3-dihydroxypropionylamino)fenyl]-7-(2,6-difluorbenzyl)-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-isobutyryl-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

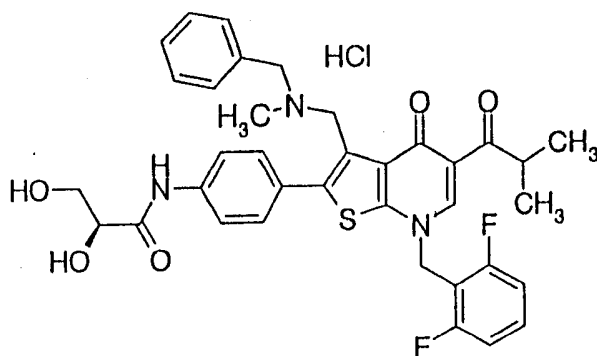


Ke 2N vodnému roztoku hydroxidu draselného se přidá methylester (R)-(+)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylové kyseliny (1,00 g, 6,24 mmolu). Reakční směs se míchá 3 hodiny za chlazení ledem. Po zneutralizování kyselinou chlorovodíkovou se roztok vysolí a extrahuje se ethylacetátem (50 ml). Získá se (R)-(+)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylová kyselina jako bezbarvý amorfní prášek (0,72 g). K roztoku sloučeniny získané v referenčním příkladu 29 (0,572 g, 1,0 mmolu) v dichlormethanu (5 ml) se přidá diisopropylethylamin (1,04 g, 8 mmolů) a získaná (R)-(+)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylová kyselina (0,292 g, 2 mmoly). Reakční směs se míchá za chlazení ledem. K tomuto roztoku se přidá benzotriazol-1-yloxytrisdimethylaminofosfonium-hexafluorofosfát (reakční činidlo BOP) (0,885 g, 2 mmoly). Po jedné hodině míchání za chlazení ledem se roztok míchá další 4 dny za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí dosucha za sníženého tlaku. Získaný zbytek se pak roztřepe mezi vodu (50 ml) a chloroform (50 ml). Vodná vrstva se opět extrahuje chloroformem (10 ml). Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší se (MgSO_4). Rozpou-

štědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Získá se bezbarvý amorfní prášek (0,5 g), který se pak rozpustí v trifluoroctové kyselině (10 ml). Směs se míchá 16 hodin za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí dosucha za sníženého tlaku a zpracuje se s alkalií. Potom se roztřepe mezi chloroform (50 ml) a vodu (50 ml). Vodná vrstva se opět extrahuje chloroformem (10 ml). Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší se (MgSO_4). Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Získá se bezbarvý amorfní prášek (výtěžek 0,5 g, 76 %). ^1H -NMR spektrum (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 1,09 (6 H, d), 1,95 (3 H, s), 3,51 (2 H, br), 3,55 až 3,72 (2H, m), 4,01 až 4,08 (4 H, m), 4,84 (1 H, t), 5,63 (2 H, br s), 5,80 (1 H, d), 7,15 až 7,24 (7 H, m), 7,49 až 7,57 (1 H, m), 7,66 (2 H, d), 7,84 (2 H, d), 8,53 (1 H, s), 9,82 (1 H, s).

Příklad 17-2

Výroba hydrochloridu (R)-4,7-dihydro-2-[4-(2,3-dihydroxypropionylamino)fenyl]-7-(2,6-difluorbenzyl)-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-isobutyryl-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

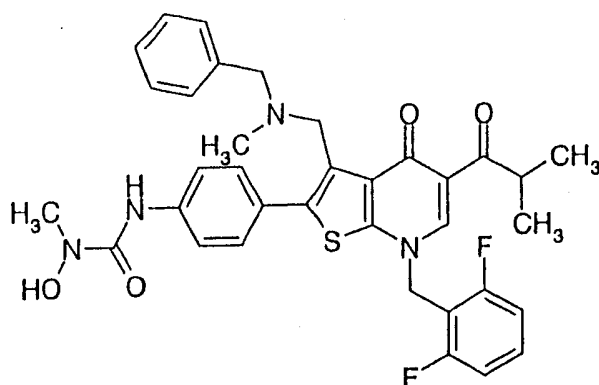


Titulní sloučenina, bílé práškovité krystaly (0,43 g), se získají stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1. Rozpouštědlo pro rekrystalizaci: směs etheru s ethanollem. T.t. 146

až 148 °C.

Příklad 18

Výroba 4,7-dihydro-2-(4-N'-hydroxy-N'-methylureidofenyl)-7-
-(2,6-difluorbenzyl)-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-iso-
butyryl-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

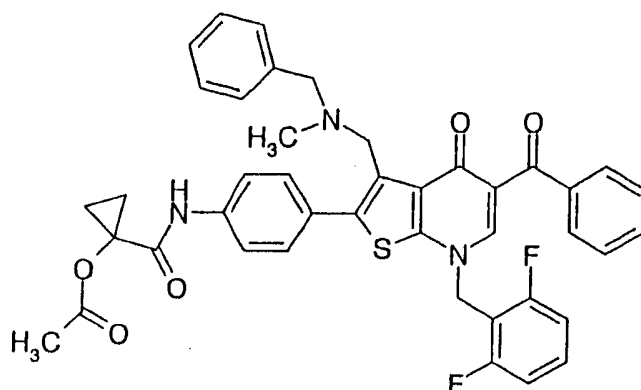


K roztoku sloučeniny získané v referenčním příkladu 29 (1,0 g, 1,75 mmolu) v dichlormethanu (40 ml) se přidá triethylamin (0,49 ml, 3,50 ml) a N,N'-karbonyldiimidazol (0,567 mg, 3,50 mmolu). Směs se míchá za chlazení ledem. Roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se dalších 17 hodin. Ke směsi se za chlazení ledem přidá N-methylhydroxylamoniumchlorid (730 mg, 8,75 mmolu) a triethylamin (1,23 ml, 8,75 mmolu). Roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 5 hodin. Reakční směs se roztřepe mezi chloroform (300 ml) a vodný hydrogenuhlíčitán sodný (nasycený, 200 ml). Organická vrstva se pak opět promyje roztokem chloridu sodného (200 ml). Potom se organická vrstva vysuší (MgSO_4). Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Získá se světležlutý amorfní prášek (výtěžek 0,38 g, 34 %). ^1H -NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,18 (6 H, d), 2,15 (3 H, s), 3,26 (3 H, s), 3,71 (2H, s), 4,19 (2 H, s), 5,25 (2 H, s), 7,00 (2 H, t), 7,22 až 7,26 (5 H, m), 7,41 (1 H, m), 7,49 (2 H, d), 7,60 (2 H, d), 8,06 (1 H, s), 8,26 (1 H, s). Pro $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{SF}_2 \cdot 0,8 \text{ H}_2\text{O}$ vypočteno: 63,78 % C,

5,44 % H, 8,50 % H, nalezeno: 63,73 % C, 5,24 % H, 8,41 % N.

Příklad 19

Výroba 2-[4-[(1-acetoxycyklopropyl)karbonylamino]fenyl]-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-benzoyl-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu

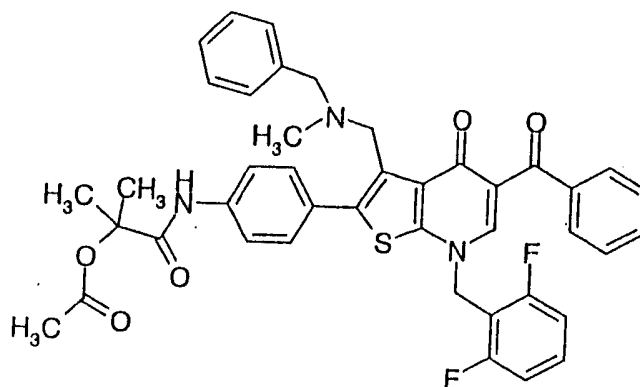


K roztoku sloučeniny získané v referenčním příkladu 28 (0,42 g, 0,7 mmolu) a triethylaminu (0,08 g, 0,8 mmolu) v dichlormethanu (10 ml) se za chlazení ledem přidá 1-acetoxycyklopropylkarbonyl-chlorid (0,13 g, 0,8 mmolu). Směs se míchá 30 minut při 0 °C a 30 minut za teploty místnosti. Reakční směs se zředí chloroformem (20 ml), roztok se promyje vodným hydrogenuhličitanem sodným (nasyceným, 20 ml) a roztokem chloridu sodného (20 ml). Potom se organická vrstva vysuší (Na_2SO_4). Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se zchromatografuje na silikagelu. Získá se světležlutý amorfní prášek (0,34 g, 66 %). ^1H -NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,22 (2 H, dd), 1,68 (2 H, dd), 2,12 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 3,64 (2 H, s), 4,13 (2H, s), 5,28 (2 H, s), 7,01 (2 H, t), 7,17 až 7,23 (5 H, m), 7,37 až 7,44 (3 H, m), 7,51 až 7,56 (1 H, m), 7,60 (2 H, d), 7,81 (2 H, d), 7,87 až 7,90 (3 H, m), 7,94 (1 H, s). FAB-hmotnostní spektrum, m/z : 732 (MH^+).

Příklad 20

Použitím sloučeniny získané v referenčním příkladu 28 se stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 19, získá následující sloučenina z příkladu 20-1.

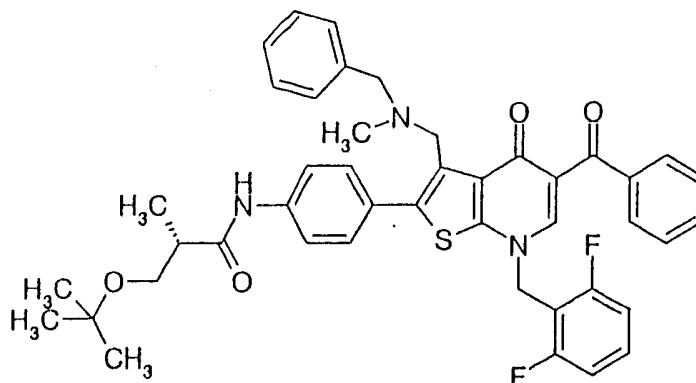
Příklad 20-1



Výtěžek 80 %. $^1\text{H-NMR}$ spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,77 (6 H, d), 2,12 (3 H, s), 2,17 (3 H, s), 3,63 (2 H, s), 4,13 (2H, s), 5,29 (2 H, s), 7,01 (2 H, t), 7,15 až 7,23 (5 H, m), 7,38 až 7,45 (3 H, m), 7,51 až 7,56 (1 H, m), 7,64 (2 H, d), 7,85 (2 H, d), 7,88 až 7,90 (3 H, m), 7,94 (1 H, s). FAB-hmotnostní spektrum, m/z : 734 (MH) $^+$.

Použitím sloučeniny získané v referenčním příkladu 28 se stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 19, získá následující sloučenina z příkladu 20-2.

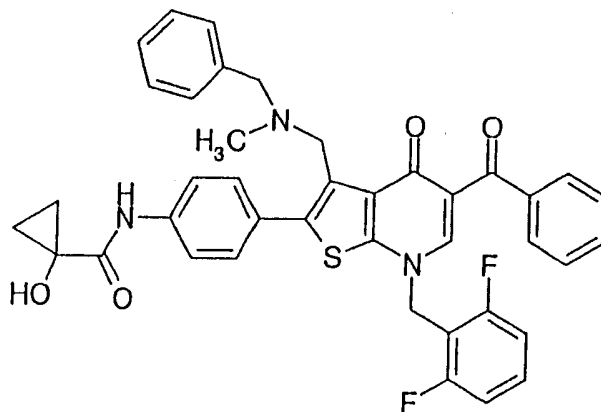
Příklad 20-2



Výtěžek 84 %. ^1H -NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,25 (3 H, d), 1,30 (9 H, s), 2,10 (3 H, s), 2,65 až 2,67 (1 H, br m), 3,51 (2 H, t), 3,60 (2 H, s), 4,12 (2H, s), 5,28 (2 H, s), 7,00 (2 H, t), 7,16 až 7,23 (5 H, m), 7,37 až 7,42 (3 H, m), 7,50 až 7,53 (1 H, m), 7,61 (2 H, d), 7,80 (2 H, d), 7,89 (2 H, d), 7,94 (1 H, s), 9,01 (1 H, s). FAB-hmotnostní spektrum, m/z : 748 (MH) $^+$.

Příklad 21

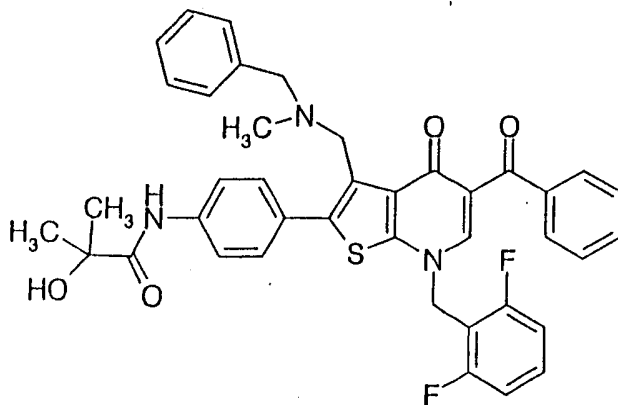
Výroba 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-benzoyl-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-2-[4-[(1-hydroxycyklopropyl)karbonylamino]fenyl]-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu



Směs sloučeniny získané v příkladu 19 (0,24 g, 0,33 mmolu) a 5N hydroxidu sodného (0,07 ml) v ethanolu (8 ml) se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Rozpouštědlo se pak za sníženého tlaku oddestiluje. Získaný zbytek se rozpustí v chloroformu (30 ml). Roztok se promyje vodným nasyceným hydrogenuhlíčanem sodným (20 ml) a roztokem chloridu sodného (20 ml). Organická vrstva se pak vysuší (Na_2SO_4). Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se překrystaluje ze směsi chloroform-ether. Získá se světležlutý prášek (0,17 g, 75 %). T.t. 186 až 188 °C. ^1H -NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,15 (2 H, dd), 1,44 (2 H, dd), 2,05 (3 H, s), 3,56 (2 H, s), 4,01 (2 H, s), 4,56 (1 H, br s), 5,24 (2 H, s), 7,00 (2 H, t), 7,14 až 7,22 (5 H, m), 7,41 (3 H, t), 7,55 (2 H, d), 7,55 (1 H, s), 7,70 (2 H, d), 7,88 (2 H, d), 7,90 (1 H, s), 8,88 (1 H, s). Pro $\text{C}_{40}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}_2 \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$ vypočteno: 67,88 % C, 4,98 % H, 5,94 % N, nalezeno: 67,75 % C, 4,70 % H, 5,90 % N. FAB-hmotnostní spektrum, m/z: 690 (MH) $^+$.

Příklad 22

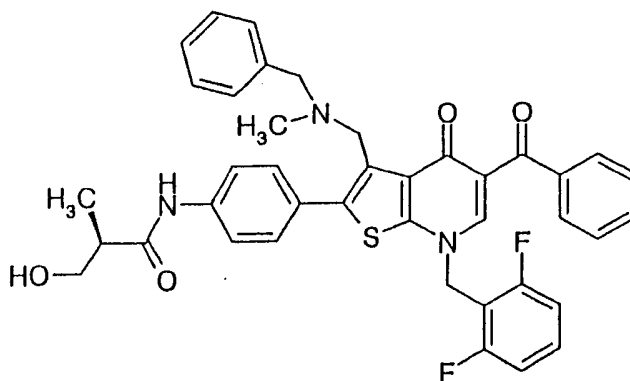
Výroba 3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-benzoyl-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-2-[4-(2-hydroxy-2-methylpropionylamino)fenyl]-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu



Použitím sloučeniny získané v příkladu 20-1 se stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 21, získá titulní sloučenina. Rozpouštědlo pro rekrystalizaci: směs chloroformu s etherem. T.t. 222 až 223 °C. $^1\text{H-NMR}$ spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,57 (6 H, s), 2,09 (3 H, s), 2,50 (1 H, s), 3,59 (2 H, s), 4,10 (2 H, s), 5,28 (2 H, s), 7,01 (2 H, t), 7,16 až 7,25 (5 H, m), 7,38 až 7,44 (3 H, m), 7,51 až 7,56 (1 H, m), 7,67 (2 H, d), 7,82 (2 H, d), 7,89 (2 H, d), 7,93 (1 H, s), 8,82 (1 H, s). FAB-hmotnostní spektrum, m/z : 692 (MH) $^+$.

Příklad 23

Výroba (R)-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-benzoyl-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-2-[4-[(3-hydroxy-2-methylbutyryl-amino)fenyl]-4-oxothieno[2,3-b]pyridinu



Použitím sloučeniny získané v příkladu 20-2 se stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 10, získá titulní sloučenina. Rozpouštědlo pro rekrytalizaci: směs chloroformu s etherem. T.t. 145 až 146 °C. $^1\text{H-NMR}$ spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,25 (3 H, d), 2,07 (3 H, s), 2,63 až 2,70 (1 H, m), 2,84 (1 H, br s), 3,57 (2 H, s), 3,78 až 3,81 (2 H, m), 4,08 (2 H, s), 5,27 (2 H, s), 7,00 (2 H, t), 7,17 až 7,20 (5 H, m), 7,37 až 7,43 (3 H, m), 7,51 až 7,56 (1 H, m), 7,61 (2 H, d), 7,77 (2 H, d), 7,89 (2 H, d), 7,94 (1 H, s), 8,31 (1 H, br s). FAB-hmotnostní spektrum, m/z : 692 (MH) $^+$.

Preparační příklad 1

Použitím 100 mg sloučeniny vyrobené v příkladu 1-2, 165 mg laktosy, 25 mg kukuřičného škrobu, 4 mg polyvinylalkoholu a 1 mg stearátu hořečnatého se konvenčním způsobem vyrobí tablety.

Preparační příklad 2

Sloučenina vyrobená v příkladu 1-2 (5 g) se rozpustí v de-

stilované vodě pro injekci, aby se získal celkový objem 100 ml. Tento roztok se asepticky zfiltruje 0,22 μ m membránovým filtrem (vyrobeným Sumitomo Electric Industries, Ltd., nebo Sartorius) a naplní se po 2 ml do promytých sterilních ampulek. Následuje vysušení vymražením konvenčním způsobem. Získá se tak 100 mg vymražením vysušeného injektovatelného prostředku v jedné ampulce.

Preparační příklad 3

Použitím 100 mg sloučeniny vyrobené v příkladu 3, 165 mg laktosy, 25 mg kukuřičného škrobu, 4 mg polyvinylalkoholu a 1 mg stearátu hořečnatého se konvenčním způsobem vyrobí tablety.

Preparační příklad 4

Sloučenina vyrobená v příkladu 3 (5 g) se rozpustí v destilované vodě pro injekci, aby se získal celkový objem 100 ml. Tento roztok se asepticky zfiltruje 0,22 μ m membránovým filtrem (vyrobeným Sumitomo Electric Industries, Ltd., nebo Sartorius) a naplní se po 2 ml do promytých sterilních ampulek. Následuje vysušení vymražením konvenčním způsobem. Získá se tak 100 mg vymražením vysušeného injektovatelného prostředku v jedné ampulce.

Preparační příklad 5

1) sloučenina vyrobená v příkladu 1-2	5 g
2) laktosa/krystalická celulóza (částice)	330 g
3) D-mannitol	29 g
4) málosubstituovaná hydroxypropylcelulóza	20 g
5) talek	25 g
6) hydroxypropylcelulóza	50 g
7) aspartam	3 g
8) glycyrrhizinát dvojdraselný	3 g
9) hydroxypropylmethylelulóza 2910	30 g
10) oxid titaničitý	3,5 g
11) žlutý seskvioxid železa	0,5 g
12) lehký anhydrid oxidu křemičitého	1 g

Složky 1), 3), 4), 5), 6), 7) a 8) se suspendují nebo se rozpustí ve vyčištěné vodě a potáhnou se na jádro částic 2), takže poskytnou základní jemný nepatrný potah, který se dále potáhne složkami 9) až 11). Získají se tak potažené jemné částice, které se potom smíchají se složkou ad 12), takže se získá 500 g 1% jemných částíček sloučeniny. Tyto částice se rozdělí na 500mg podíly.

Experimentální příklad 1

Výroba ^{125}I -leuprorelinu

Do zkumavky obsahující 10 μl $3 \cdot 10^{-4}\text{M}$ vodného roztoku leuprorelinu a 10 μl 0,01 mg/ml laktoperoxidasy se přidá 10 μl (37 MBq) roztoku Na^{125}I . Po promíchání se přidá 10 μl 0,001% peroxidu vodíku a reakce se nechá probíhat 20 minut za teploty místnosti. Přidáním 700 μl 0,05% roztoku TFA (trifluoroctové kyseliny) se reakce zastaví. Následuje čištění HPLC na obrácených fázích. Podmínky HPLC jsou uvedeny níže. ^{125}I -leuprorelin se eluuje s retenčním časem 26 až 27 minut. Kolona: TSKgel ODS-80TM (TM znamená registrovanou obchodní značku; totéž platí níže) CTR (4,6 mm krát 10 cm). Eluce: rozpouštědlo A (0,05% TFA) a

rozpouštědlo B (40% acetonitril s 0,05 % TFA); 0 minut (100% rozpouštědlo A), 3 minuty (100% rozpouštědlo A), 7 minut (50 % rozpouštědla A + 50 % rozpouštědla B), 40 minut (100% rozpouštědlo B). Eluční teplota: teplota místnosti. Rychlost eluce: 1 ml/minutu.

Experimentální příklad 2

Příprava membránové frakce obsahující GnRH receptory z předního laloku hypofýzy krys

Přední laloky hypofýzových žláz byly izolovány ze čtyřiceti krys Wistar (samečci, stáří 8 týdnů) a byly promyty ledem ochlazeným homogenátovým pufrem [25mM Tris (tris(hydroxymethyl)aminomethan)-HCl, 0,3M sacharosa, 1mM EGTA (glykol-etherdiamin-N,N,N',N'-tetraoctová kyselina), 0,25mM PMSF (fenylmethylsulfonylfluorid), 10 jednotek/ml aprotininu, 1 mg/ml pepstatinu, 20 mg/ml leupeptinu, 100 mg/ml fosforamidonu, 0,03% azid sodný, pH 7,5]. Hypofýzová tkáň byla nechána plout ve 2 ml homogenizačního pufru a byla homogenizována homogenizátorem Polytron. Homogenát byl odstřeďován 15 minut při 700 x g. Supernatant byl odebrán do ultraodstředivkové zkumavky a odstřeďován 1 hodinu při 100 000 x g. Získá se peleta membránové frakce. Tato peleta se suspenduje ve 2 ml testovacího pufru [25mM Tris-HCl, 1mM EDTA (ethylendiamintetraoctová kyselina), 0,1% BSA (hovězí serový albumin), 0,25mM PMSF, 1 mg/ml pepstatinu, 20 mg/ml leupeptinu, 100 mg/ml fosforamidonu, 0,03% azid sodný, pH 7,5]. Suspenze se nechá odstřeďovat 1 hodinu při 100 000 x g. Membránová frakce byla izolována jako peleta, potom byla resuspendována v 10 ml testovacího pufru, rozdělena na podíly, zmrazena na -80 °C a podle potřeby roztáta.

Experimentální příklad 3

Příprava membránové frakce buněk CHO (vaječníky čínského křečka) obsahující lidský GnRH receptor

Buňky CHO exprimující lidský GnRH receptor (evropská patentová přihláška A 678 577) (10^9 buněk) se suspenduje ve fosforečnanem pufovaném solném roztoku doplněném 5 mM EDTA (ethylenediamintetraoctová kyselina) (PBS-EDTA) a odstřeďují se 5 minut při 100 x g. K buněčné peletě se přidá 10 ml buněčného homogenizačního pufru (10mM NaHCO_3 , 5mM EDTA, pH 7,5), následuje homogenizování homogenizátorem Polytron. Po 15 minutách odstřeďování při 400 x g se supernatant přenesse do ultraodstředivkové zkumavky a odstřeďuje se 1 hodinu při 100 000 x g. Získá se tak sraženina membránové frakce. Tato sraženina se suspenduje ve 2 ml testovacího pufru a nechá se odstřeďovat 1 hodinu při 100 000 x g. Membránová frakce izolovaná jako sraženina byla opět resuspendována ve 20 ml testovacího pufru, rozdělena a skladována při -80°C před použitím po roztátí.

Experimentální příklad 4

Stanovení poměru inhibice navázání ^{125}I -leuproreluinu

Kryší a lidské membránové frakce, připravené v experimentálních příkladech 2 a 3, byly zředěny testovacím puforem, takže poskytly zředění 200 mg/ml. Potom byly rozděleny po 188 ml na zkumavku. Když se používají membránové frakce předního laloku kryší hypofýzy, do každé zkumavky se současně přidají 2 ml roztoku 0,1mM sloučeniny v 60% DMSO (dimethylsulfoxid) a 10 μl 38nM ^{125}I -leuproreluinu. Když byla exprimována buněčná membránová frakce CHO s lidskými GnRH receptory, do každé zkumavky se současně přidají 2 ml roztoku 2mM sloučeniny v 60% DMSO a 10 μl 38nM ^{125}I -leuproreluinu. Pro stanovení maximálního navázání se připraví reakční směs 2 μl 60% DMSO a 10 μl 38nM ^{125}I -leuproreluinu. Pro stanovení množství nespecifického navázání se připraví reakční směs 2 μl 100 μM leuproreluinu v roztoku v

60% DMSO a 10 μ l 38nM 125 I-leuprorelinu.

Když se používá krysí nebo hovězí membránová frakce předního laloku hypofýzy, reakce se provádí 90 minut při 4 °C. Když se používá membránová frakce CHO s exprimovanými lidskými GnRH receptory, reakce se provádí 60 minut při 25 °C. Po každé reakci se reakční směs odebere a zfiltruje se skleněným filtrem Whatman ošetřeným polyethyleniminem (GF-F). Po této filtraci se gama-počítačem změří radioaktivita 125 I-leuprorelinu zbývající na filtračním papíře. Pro zjištění poměru inhibice navázání (%) se pro každou testovanou sloučeninu vypočte výraz $(TB-TS)/(TB-NSB) \cdot 100$ (kde SB znamená radioaktivitu s přidanou sloučeninou, TB znamená maximální vazebnou radioaktivitu, NSB znamená nespecifickou vazebnou radioaktivitu). Dále pak se stanoví poměr inhibice měněním koncentrace testované látky a koncentrace pro 50% inhibici (hodnota IC_{50}) sloučeniny se vypočte z Hillových křivek. Výsledky jsou uvedeny níže.

testovaná sloučenina	poměr inhibice navázání (%)		hodnota IC_{50} (μ M)	
	krysa (1 μ M)	člověk (20 μ M)	krysa	člověk
sloučenina z příkladu 1-2	96	102	0,06	0,0001
sloučenina z příkladu 3	62	NT	0,6	0,0002

NT: neměřeno

Experimentální příklad 5

Potlačení krevního LH u kastrováných opic

Sloučenina vyrobená v příkladu 1-2 byla orálně podávána kastrováným samčím jávským opicím (*Macaca fascicularis*). Byl vyhodnocován krevní LH. Samčí jávské opice byly v době pokusů

ve stáří od 3 roků a 8 měsíců do 7 roků a 7 měsíců a byly vykastrovány více než půl roku před pokusem. Testovaným zvířatům [$n = 2$, sloučenina 1) a sloučenina 2)] bylo podáno 30 mg/kg (3 ml/kg) sloučeniny suspendované v 0,5% methylcelulose na konečnou koncentraci 1 % orálním podáním. Kontrolním zvířatům [$n = 3$, kontrola (1), kontrola (2) a kontrola (3)] byly orálním podáváním podány 3 ml/kg 0,5% methylcelulosového dipergovaného činidla samotného. Po 24 hodinách, bezprostředně před podáváním a v době 2, 4, 6, 8, 24 a 48 po podání byla z femorální žíly odebrána krev pro heparinizované vzorky plasmy a ihned byla skladována zmrazením.

Koncentrace plasmového LH byly stanoveny biotestem používajícím buňky myších varlat. Testikulární buňky byly izolovány ze myších samců BALB/c (ve stáří 8 až 9 týdnů) a třikrát promyty 1 ml Dulbeccem modifikovaným Eagleho médiem (DMEM-H) obsahujícím 20 mM HEPES a 0,2 % BSA na varlata. Po 1 hodině inkubace při 37 °C se buňky nechají projít nylonovým filtrem (70 μm) a rozdělí se do testovacích zkumavek v množství $8 \cdot 10^5$ buněk na zkumavku. Po tom, co se buňky promyjí dvakrát 0,4 ml DMEM-H, se přidají 0,4 ml DMEM-H roztoku obsahujícího buď koňský LH (Sigma Company), jako standardní LH, nebo opičí plasmu předem až tisíckrát zředěnou jako testovací vzorek. Následuje reakce po dobu 2 hodin při 37 °C. Koncentrace testosteronu v supernatantu kultury byla stanovena radioimunotestem (CIS Diagnostics Company). Koncentrace LH v testované opičí plasmě byla vypočtena ze standardní křivky pro standardní koňský LH.

Výsledky jsou společně uvedeny na obrázku 1.

Uvedená sloučenina znamená sloučeninu vyrobenou v příkladu 1-2.

U kontroly (1), kontroly (2) a kontroly (3) jsou změny v koncentracích LH u každého zvířate s časem vyjádřeny jako procenta k příslušným referenčním hodnotám, které zahrnují koncentrace LH bezprostředně před podáním u každého kontrolního živo-

čicha, (jávská opice). Podobně jsou u sloučeniny 1) a sloučeniny 2) změny koncentrace LH u každého zvířete (jávská opice), které obdrželo sloučeninu z příkladu 1-2, v závislosti na čase vyjádřeny jako procenta vzhledem k referenčním hodnotám, které zahrnují koncentrace LH bezprostředně před podáním sloučeniny. Doba podávání byla definována jako nula (0) a hodiny před a po podání jsou uváděny jako minus, respektive jako plus hodiny.

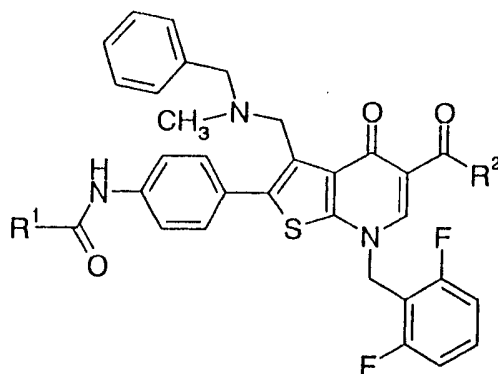
Půmyslová aplikovatelnost

Sloučenina podle předloženého vynálezu vykazuje vynikající antagonistující aktivitu hormonu uvolňujícího gonadotropin. Má také dobrou orální absorbovatelnost a vynikající stabilitu a farmakokinetické vlastnosti. Se svojí nízkou toxicitou má také vynikající bezpečnost.

Sloučenina podle předloženého vynálezu se tedy může používat jako profylaktické nebo terapeutické činidlo pro onemocnění závislá na hormonech atd. Konkrétně je účinná jako profylaktické nebo terapeutické činidlo u rakovin závislých na pohlavních hormonech (např. rakoviny prostaty, rakoviny dělohy, rakoviny prsu, nádoru hypofýzy), hypertrofie prostaty, hysteromyomu, endometriózy, předčasné puberty, syndromu amenorey, syndromu mnohonásobného vaječníku, papul atd. nebo jako regulátor těhotenství (např. antikoncepční prostředek), pro léčení neplodnosti nebo jako regulátor menstruace. Je účinná také jako estrální regulátor u zvířat, činidlo pro zlepšení kvality masa jako potravy nebo jako regulátor růstu zvířat v oblasti hospodářských zvířat a jako promotor tření ryb v oblasti rybářství.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce



v němž R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována, alkoxyaminovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo hydroxyaminovou skupinu, která může být substituována, a

R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo fenylovou skupinu, která může být substituována,

jestliže R^1 znamená nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, potom R^2 znamená substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo substituovanou fenylovou skupinu,

nebo její sůl.

2. Sloučenina podle nároku 1 nebo její sůl, v níž

R^1 znamená

1) alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z i) hydroxylové skupiny, ii) acyloxyskupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, iii) aminoskupiny, která může být substituována jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny sestávající z alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, benzyloxykarbonylové skupiny, acylové skupiny s 1 až 3 atomy

uhlíku, alkylsulfonylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku a alkyllové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, iv) alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z cykloalkyloxy(se 3 až 7 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny a alkoxy skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, a v) alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny,

2) cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z i) hydroxylové skupiny, ii) acyloxy skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, iii) aminoskupiny, která může být substituována jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny sestávající z alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny, benzyloxykarbonylové skupiny, acylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylsulfonylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku a alkyllové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, iv) alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z cykloalkyloxy(se 3 až 7 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny a alkoxy skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, a v) alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny,

3) alkoxyaminovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z i) hydroxylové skupiny, ii) acyloxy skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, iii) aminoskupiny, která může být substituována jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny sestávající z alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny, benzyloxykarbonylové skupiny, acylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylsulfonylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku a alkyllové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, iv) alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z cykloalkyloxy(se 3 až 7 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny a alkoxy skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, a v) alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, nebo

4) hydroxyaminovou skupinu, která může být substituována 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z i) a-

cyloxyskupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, ii) aminoskupiny, která může být substituována jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny sestávající z alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny, benzyloxykarbonylové skupiny, acylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylsulfonylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku a alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, iii) alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z cykloalkyloxy(se 3 až 7 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny a alkoxy skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, a iv) alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, a

R^2 znamená

1) alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z i) hydroxylové skupiny, ii) acyloxyskupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, iii) aminoskupiny, která může být substituována jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny sestávající z alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny, benzyloxykarbonylové skupiny, acylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylsulfonylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku a alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, iv) alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z cykloalkyloxy(se 3 až 7 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny a alkoxy skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, a v) alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny, nebo

2) fenylovou skupinu, která může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo její sůl, v němž R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována.

4. Sloučenina podle nároku 1 nebo její sůl, v němž R^1 znamená substituovanou větvenou alkylovou skupinu se 3 až 7 atomy

uhlíku nebo substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku.

5. Sloučenina podle nároku 1 nebo její sůl, v němž R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku substituovanou hydroxylovou skupinou nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku substituovanou hydroxylovou skupinou.

6. Sloučenina podle nároku 1 nebo její sůl, v němž R^1 znamená substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku.

7. Sloučenina podle nároku 1 nebo její sůl, v němž R^1 znamená cyklopropylovou skupinu, která může být substituována hydroxylovou skupinou.

8. Sloučenina podle nároku 1 nebo její sůl, v němž R^2 znamená větvenou alkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována.

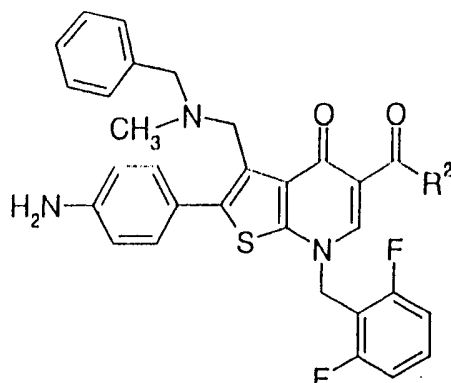
9. Sloučenina podle nároku 1 nebo její sůl, v němž R^2 znamená fenylovou skupinu, která může být substituována.

10. Sloučenina podle nároku 1 nebo její sůl, v němž R^2 znamená fenylovou skupinu.

11. Sloučenina podle nároku 1 nebo její sůl, v němž R^1 znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

12. Sloučenina podle nároku 1 nebo její sůl, v němž R^1 znamená 1) alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou 1 nebo 2 hydroxylovými skupinami, 2) cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku substituovanou hydroxylovou skupinou nebo 3) alkoxyaminovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a R^2 znamená isopropylovou skupinu nebo fenylovou skupinu.

13. Sloučenina podle nároku 1 nebo její sůl, v němž
R¹ znamená 1) alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z hydroxylové skupiny, alkyl(s 1 až 3 atomy uhlíku)karbonyloxyskupiny, aminové skupiny, benzyloxykarbonylaminové skupiny, alkoxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy(s 1 až 3 atomy uhlíku)-alkoxy(s 1 až 3 atomy uhlíku)-skupiny a alkoxy(s 1 až 3 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny, 2) cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována hydroxylovou skupinou nebo alkyl(s 1 až 3 atomy uhlíku)-karbonyloxyskupinou, nebo 3) alkoxyaminovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a
R² znamená 1) isopropylovou skupinu, která může být substituována hydroxylovou skupinou, nebo 2) fenylovou skupinu.
14. 3-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-(4-cyklopropankarbonylaminofenyl)-4-oxothieno[2,3-b]pyridin nebo jeho sůl.
15. 3-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-[4-(3-hydroxy-2-methylpropionylamino)fenyl]-4-oxothieno[2,3-b]pyridin nebo jeho sůl.
16. 3-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-5-isobutyryl-7-(2,6-difluorbenzyl)-2-[4-[(1-hydroxycyklopropyl)karbonylamino]fenyl]-4-oxothieno[2,3-b]pyridin nebo jeho sůl.
17. 3-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-5-benzoyl-7-(2,6-difluorbenzyl)-4,7-dihydro-2-[4-[(1-hydroxycyklopropyl)karbonylamino]fenyl]-4-oxothieno[2,3-b]pyridin nebo jeho sůl.
18. Způsob výroby sloučeniny podle nároku 1 nebo její soli, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechá zreagovat sloučenina obecného vzorce



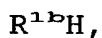
v němž R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo fenylovou skupinu, která může být substituována, nebo její sůl se

i) sloučeninou obecného vzorce



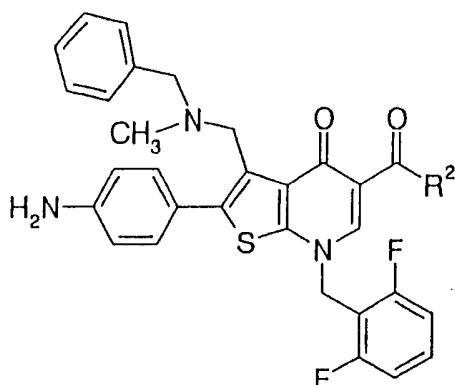
v němž R^{1a} znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo její soli nebo jejím reaktivním derivátem nebo

ii) karbonyldiimidazolem, fosgenem nebo chlormravenčanem, následuje zreagování se sloučeninou obecného vzorce

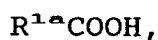


v němž R^{1b} znamená alkoxyaminovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo hydroxyaminovou skupinu, která může být substituována, nebo její soli.

19. Způsob výroby sloučeniny podle nároku 3 nebo její soli, vyznačující se tím, že se nechá zreagovat sloučenina obecného vzorce



v němž R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo fenylovou skupinu, která může být substituována, nebo její sůl se sloučeninou obecného vzorce



v němž R^{1a} znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, která může být substituována, nebo její soli nebo jejím reaktivním derivátem.

20. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 nebo její sůl.

21. Farmaceutický prostředek podle nároku 20, v y z n a - č u j í c í s e t í m, že je pro antagonizování hormonu uvolňujícího gonadotropin.

22. Farmaceutický prostředek podle nároku 21, v y z n a - č u j í c í s e t í m, že je pro předcházení nebo léčení onemocnění závislého na pohlavním hormonu.

23. Způsob antagonizování hormonu uvolňujícího gonadotropin u savce, který to potřebuje, v y z n a č u j í c í s e

t í m, že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 nebo její soli spolu s farmaceuticky přijatelným excipients, nosičem nebo ředidlem uvedenému savci.

24. Použití sloučeniny podle nároku 1 nebo její soli pro výrobu farmaceutického prostředku pro antagonizování hormonu uvolňujícího gonadotropin.

Zastupuje:

2000-4706

1/1

Obrázek 1

