

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

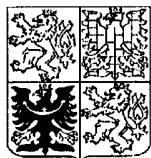
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1958-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20. 12. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.12.94**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/9426021**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 03. 98**
(Věstník č. 3/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP95/05154**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/19482**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 498/04
A 61 K 31/54

// (C 07 D 498/04,
C 07 D 333:00, C 07 D 263:00)

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;

(72) Původce:

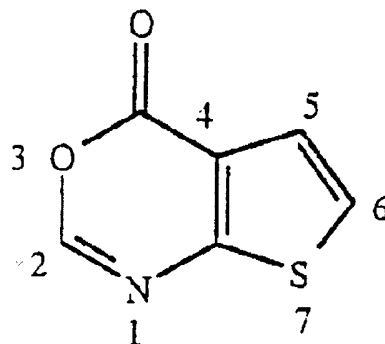
Jarvest Richard Lewis, Harlow, GB;

Parratt Martin John, Harlow, GB;

Serafinowska Halina Teresa, Harlow, GB;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;



I.

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Thienoxazinonové deriváty jako protivi-
vá činidla, farmaceutický prostředek a
použití**

(57) Anotace:

Herpesvirus proteázový inhibitor H-thieno
[2,3-d][1,3]oxazin-4-onový derivát obecné-
ho vzorce I, který je substituován v poloze 2
skupinou X(Y)NH-CHR₁-, kde X znamená
atom vodíku nebo blokující skupinu, Y
představuje případně přítomnou aminokysel-
inu a R₁ znamená atom vodíku nebo aminoky-
selinový postranní řetězec. Farmaceutický
prostředek obsahující tyto látky a použití
těchto látek jako antivirových prostředků.

CZ 1958-97 A3

Thienoxazinonové deriváty jako protivirová činidla,
farmaceutický prostředek obsahující tyto deriváty a použití.

Oblast techniky

Vynález se týká thienoxazinonových derivátů,
farmaceutických prostředků obsahujících tyto deriváty
a použití uvedených látek jako protivirových činidel.

Dosavadní stav techniky

Podle předmětného vynálezu bylo zjištěno, že určité
thienoxazinonové deriváty jsou účinnými látkami při léčbě
infekcí způsobených herpesviry, zejména herpes simplex viry
skupiny 1 a 2 (HSV-1 a HSV-2), cytomegalovirem a virem
varicella-zoster.

Podstata vynálezu

Vzhledem k výše uvedenému se předmětný vynález týká
herpesvirus proteázových inhibitorů, 4H-thieno[2,3-d][1,3]-
oxazin-4-onových derivátů, které jsou substituovány v poloze
2 skupinou $X(Y)NH-CHR_1-$, ve které :

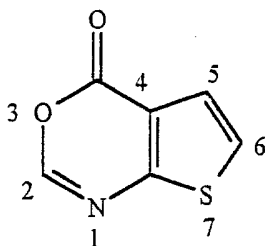
X znamená atom vodíku nebo blokující skupinu,

Y je případně přítomná aminokyselina, a

R_1 znamená atom vodíku nebo aminokyselinový boční
řetězec,

příčemž tyto deriváty se v dalším textu budou označovat jako
sloučeniny obecného vzorce I.

Tento 4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onový kruhový
systém je číslován následujícím způsobem :



Na tomto kruhovém systému mohou být přítomny substituenty v 5 a 6 poloze (tyto substituenty jsou označovány jako R_3 a R_2), a rovněž tak substituent v poloze 2. Tyto substituenty mohou být zvoleny ze souboru zahrnujícího halogeny, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a alkoxy skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aminoskupiny případně substituované jedním nebo dvěma alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku nebo případně substituované benzylové skupiny, hydroxyalkylové skupiny, alkylkarbonylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny, případně substituovaná fenylová skupina nebo R_4ZCONH , ve které Z znamená vazbu, kyslík, skupinu NH nebo skupinu $NCOCH_3$, a R_4CO představuje acylovou skupinu, kde zbytek R_4 může znamenat arylovou skupinu, alkylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu, nebo R_3 a R_2 mohou být navzájem spojeny a vytvořit polymethylenovou skupinu obsahující 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku.

Jako příklad alkylových skupin nebo skupiny obsahujících alkylové skupiny je možno uvést výhodně skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem nebo cyklické alkylové skupiny obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku. Jako příklad alkylových skupin obsahujících 1 až 4 atomy uhlíku je možno uvést methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou nebo iso-propylovou skupinu, n-butylovou, iso-butylovou, sek-butylovou nebo terc-butylovou skupinu. Mezi cyklické alkylové skupiny náleží například

cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina a cyklohexylová skupina.

Mezi arylové skupiny je možno zařadit fenylovou skupinu a naftylovou skupinu, které jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího halogeny, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a alkoxykarbonylové skupiny obsahující v alkoxy části 1 až 6 atomů uhlíku.

Mezi halogeny patří fluor, chlor, brom a jod.

Mezi vhodné zbytky X patří skupiny, které jsou všeobecně velmi dobře známé z dosavadního stavu techniky z oboru chemie peptidů. Mezi konkrétní příklady těchto skupin je možno zařadit arylovou skupinu, alkanoylovou skupinu, (aryl)alkoxykarbonylovou skupinu, (aryl)alkylaminokarbonylovou skupinu, aroylovou skupinu nebo arylsulfonylovou skupinu. Jako konkrétní příklad těchto zbytků X, které jsou zejména zajímavé z hlediska předmětného vynálezu, je možno uvést benzyloxykarbonylovou skupinu, t-butoxykarbonylovou skupinu a případně substituovanou fenylovou skupinu.

Mezi aminokyselinové boční řetězce je možno zařadit jednu nebo více aminokyselin. Vhodné příklady těchto aminokyselin jsou popsány v literatuře podle dosavadního stavu techniky vztahující se k syntetickým peptidům. Tyto aminokyseliny mohou být v D-formě nebo v L-formě, ve výhodném provedení se jedná o L-formu. Jako konkrétní příklad aminokyselin v případě Y je možno uvést alanin, asparagin, valin a podobné další aminokyseliny. Mezi

07.01.98

konkrétní aminoacylové části $\text{-NH-CHR}_1\text{-CO-}$, které se převedou na $\text{NH-CHR}_1\text{-}$ ve sloučenině obecného vzorce I, je možno zařadit alanin (to znamená, že $\text{R}_1 = \text{CH}_3$), asparagin, methionin, fenylalanin, serin ($\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{OH}$), valin a α -aminomáselná skupina ($\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ve výhodném provedení patří do rozsahu předmětného vynálezu farmaceuticky přijatelné soli sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I.

Tyto sloučeniny obecného vzorce I, včetně jejich farmaceuticky přijatelných solí mohou tvořit solváty, jako například hydráty, přičemž tyto látky rovněž náleží do rozsahu předmětného vynálezu a v případě zmínky o sloučeninách výše uvedeného obecného vzorce I nebo o solích těchto sloučenin se rovněž míní všechny tyto formy.

Výše uvedené sloučeniny se připraví aktivací aminokyseliny nebo dipeptidu obsahující R_1 , což se provede standardními metodami, které jsou z dosavadního stavu techniky v tomto oboru známé, jako například :

(i) příprava aktivovaného esteru za použití karbodiimidu nebo jiného adičního reakčního činidla a vhodné části, jako je například 1-hydroxybenzotriazolu, nebo

(ii) příprava směsného anhydridu za pomoci takového reakčního činidla, jako je například isobutylchlormravenčan, a reakce s 2-aminothiofen-3-karboxylovou kyselinou nebo esterem.

Takto získaný meziprodukt, kterým je amidová sloučenina, je možno izolovat nebo je možno surový reakční produkt cyklizovat přímo. Mezi vhodná reakční činidla, která

07.01.98

jsou vhodná k provedení této cyklizace thiofen-kyselinových derivátů, patří adiční činidla nebo dehydratační činidla, jako jsou například karbodiimidy, anhydrid kyseliny octové nebo sulfonylchloridy. Mezi reakční činidla, která jsou vhodná k provedení cyklizace thiofen-esterových derivátů, patří například trifenylfosfin/chlorid uhličitý.

V případech, kdy má aminokyselina funkcionalizovaný boční řetězec chránicí skupinou, potom konečným stupněm je odstranění této chránicí skupiny, například odstranění kyselinové labilní skupiny za použití trifluorooctové kyseliny. Podle předmětného vynálezu je výhodná ta skutečnost, že podle povahy substituentů v poloze 5 nebo 6 v požadovaném výsledném produktu je možno cyklizaci provést před nebo po zavedení/modifikaci relevantního substituentu nebo substituentů.

Farmaceuticky přijatelné soli je možno připravit obvyklým běžně známým způsobem, to znamená například v případě adičních solí s kyselinami reakcí se vhodnou organickou nebo anorganickou kyselinou.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu jsou účinnými látkami, jestliže se použijí při léčení infekcí způsobených viry ze skupiny herpes, jako jsou například viry herpes simplex typu 1 a 2, virus varicella-zoster, virus Epstein-Barrové a cytomegalovirus. Předmětem potenciálního zájmu jsou v daném případě i další jiné herpes viry, jako je například herpesvirus-6.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu je možno formulovat pro použití ve formě farmaceutických prostředků. Vzhledem k výše uvedenému představuje další aspekt předmětného vynálezu farmaceutický prostředek obsahující

07.01.98

sloučeninu obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelnou sůl odvozenou od této sloučeniny společně s farmaceuticky přijatelnou nosičovou látkou nebo excipientem.

Prostředky, které je možno podávat perorálním způsobem v případě léčení lidí, mohou být formulovány do formy sirupu, tablety nebo kapsle. V případě, že jsou tyto prostředky ve formě tablety, potom je možno použít libovolnou farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku vhodnou pro formulování těchto pevných prostředků, jako je například stearát hořečnatý, škrob, laktóza, glukóza, rýže, mouka a křída. Tyto prostředky mohou být rovněž ve formě přijatelných kapslí, jako jsou například želatinové kapsle obsahující danou sloučeninu, nebo vo formě sirupu, roztoku nebo suspenze. Mezi vhodné kapalné farmaceutické nosičové látky patří ethylalkohol, glycerin, solný roztok a voda, do kterých je možno přidat aromatizační látky nebo barvicí činidla a získá se sirupovitý přípravek. Tyto sloučeniny je možno rovněž kombinovat se sterilními kapalnými nosičovými látkami pro injekce.

Tyto prostředky mohou být rovněž formulovány pro místní aplikaci na kůži nebo do oka.

V případě, kdy se jedná o prostředky pro místní aplikaci na kůži mohou být tyto prostředky ve formě krému, masti nebo lotionu. V případě těchto prostředků se může jednat o běžně používané a všeobecně známé prostředky, které jsou známé z dosavadního stavu techniky, například jsou popisovány ve standardních publikacích z oblasti farmacie a kosmetiky, jako je například *Harry's Cosmetology*, vydavatel *Leonard Hill Books* a *the British Pharmacopoeia*.

V případě prostředků, které se aplikují do očí, se může jednat o běžné prostředky ve formě očních kapek, které jsou běžně známé z dosavadního stavu techniky v tomto oboru, nebo se může jednat o přípravky ve formě masti.

Ve výhodném provedení podle předmětného vynálezu jsou tyto prostředky ve formě jednotkové dávkové formy nebo v jiné formě, kterou je možno podávat jako jednorázovou dávku. Vhodná jednotková dávková forma může obsahovat 50 miligramů až 1 gram účinné složky, jako například 100 až 500 miligramů této účinné látky.

Tyto dávky je možno podávat jednou až čtyřikrát denně nebo vícekrát, obvykle ovšem se tyto dávky podávají dvakrát nebo třikrát denně. Účinná dávka sloučeniny se obvykle pohybuje v rozmezí od 1,0 miligramu/kilogram tělesné hmotnosti za den do 20 miligramů/kilogram tělesné hmotnosti za den nebo obvykleji se tato dávka pohybuje v rozmezí od 2,0 do 10 miligramů/kilogram tělesné hmotnosti za den.

V případě použití výše uvedených dávkových množství nebyl zaznamenán žádný nežádoucí a nepříjemný toxikologický účinek.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží způsob léčení virových infekcí u lidí a zvířat jiných než lidí, jehož podstata spočívá v tom, že se těmto zvířatům podává účinné netoxické množství sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží použití výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny jako účinné

terapeutické látky, zejména při léčení virových infekcí.

Příklady provedení vynálezu

Thienoxazinonové deriváty podle předmětného vynálezu, jejich postup přípravy a meziprodukty tohoto postupu, a rovněž účinky těchto sloučenin a farmakologické testy ke stanovení těchto účinků budou v dalším blíže ilustrovány s pomocí konkrétních příkladů provedení, které jsou ovšem pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah předmětného vynálezu.

Nejdříve budou v následujících schématech ilustrovány postupy přípravy sloučenin podle předmětného vynálezu a jejich meziproduktů.

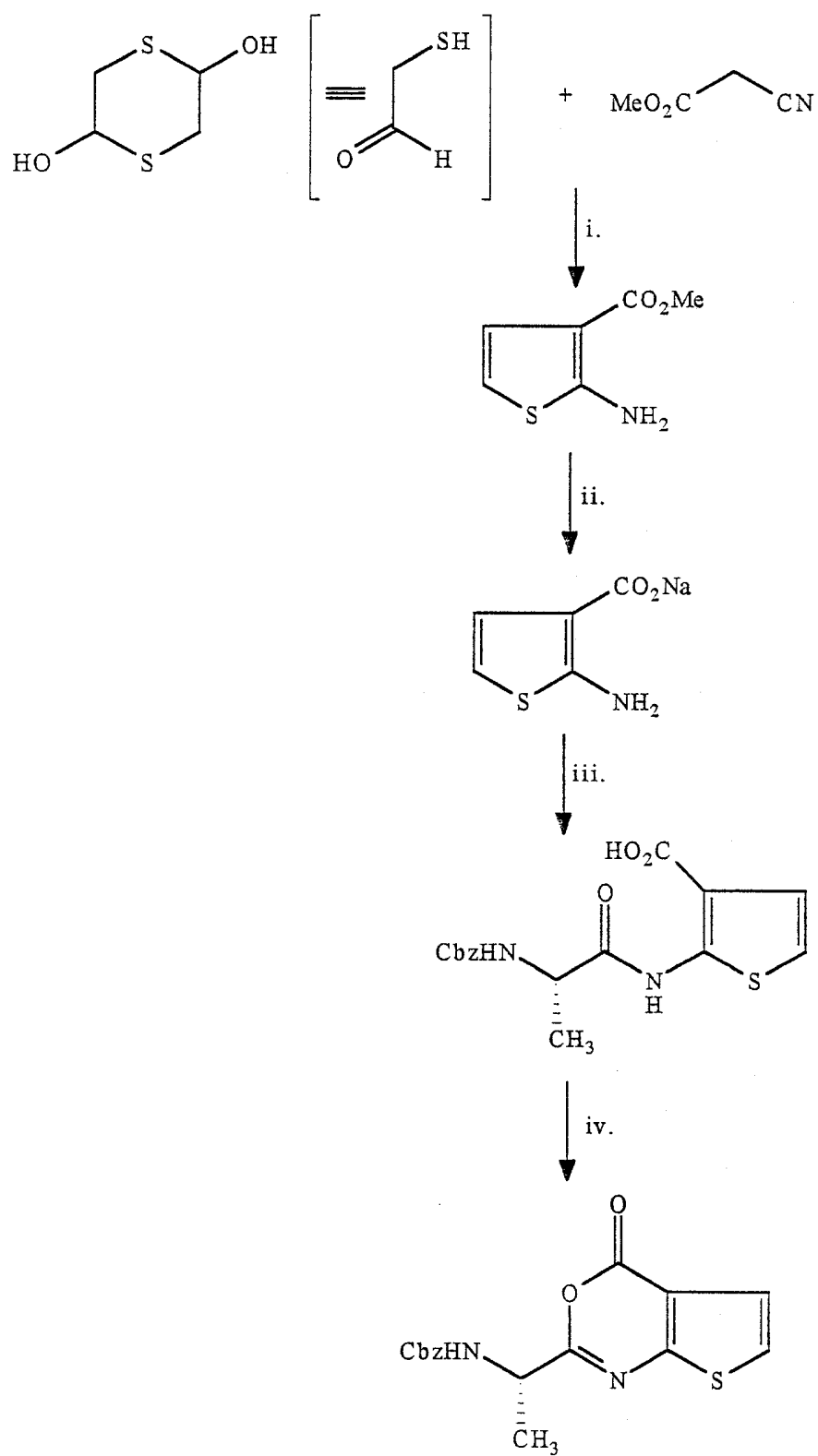
S c h e m a 1

Postup syntézy podle příkladu 1

Jednotlivé stupně :

- (i) Et_3N , methanol,
- (ii) $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$,
- (iii) N-methylmorfolin, isobutylchlormravenčan, THF, DMF, Cbz-L-alanin,
- (iv) DEC, DMF.

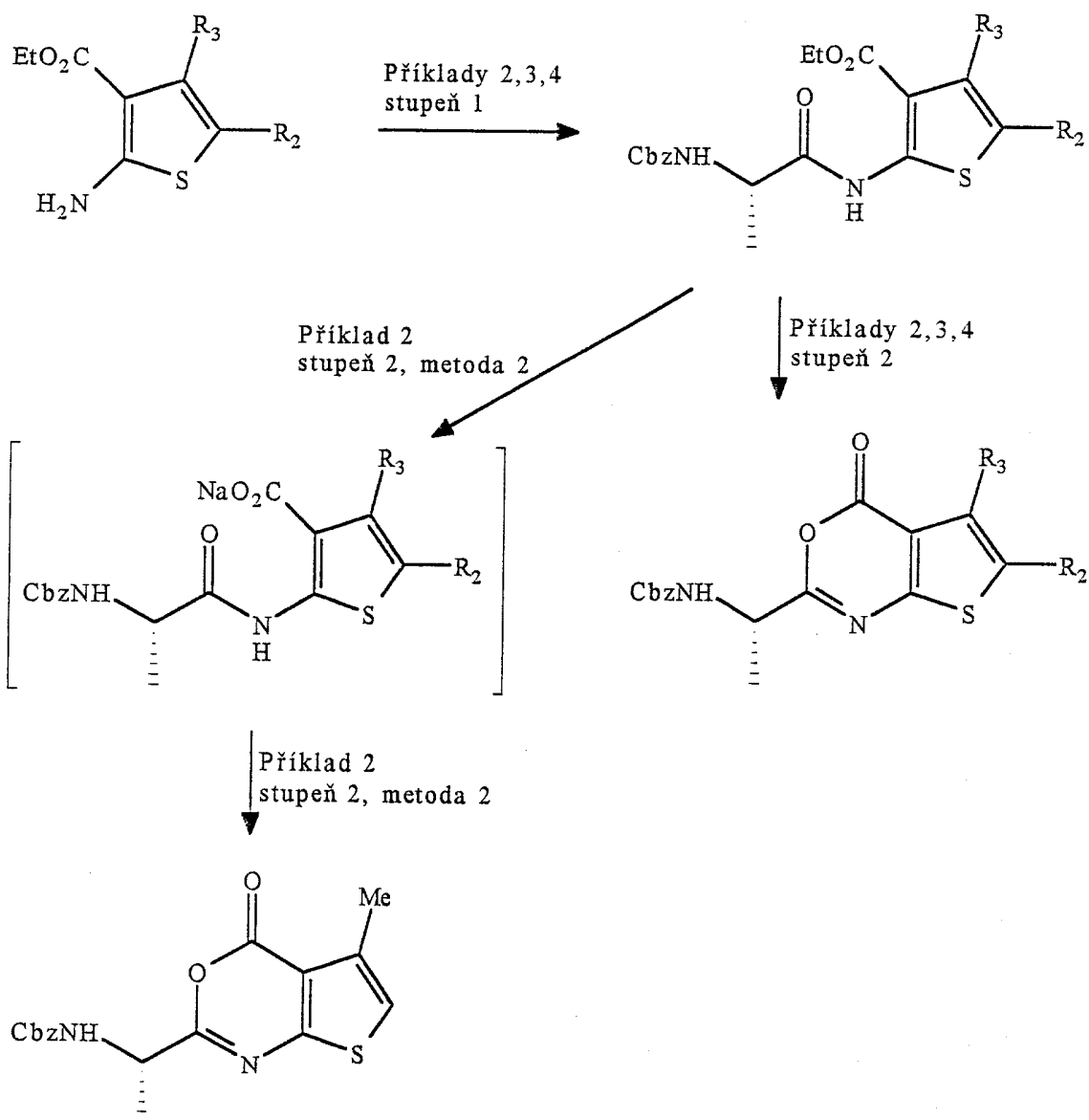
S c h e m a 1



07.01.98

S c h e m a 2

Postup syntézy podle příkladů 2, 3 a 4 a podle příkladu 2, metoda 2.



P ř í k l a d 1

(stupeň 1)

Postup přípravy 2-aminothiofen-3-karboxylátu sodného

Podle tohoto postupu bylo použito roztoku obsahujícího methylester 2-aminothiofen-3-karboxylové kyseliny (viz *K. Gewald, Chem. Ber., 1965, 98, 3571-7*; v množství 2,5 gramu, což je 0,016 molu) v dioxanu (20 mililitrů), přičemž k tomuto roztoku byl přidán potom hydroxid sodný (0,64 gramu, ve formě 7,5 mililitru 2,13 M roztoku, což je 0,016 molu) a takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 60 °C po dobu 6 hodin, načež byl tento podíl zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno za sníženého tlaku, vzniklý zbytek byl rozpuštěn ve vodě a nezreagovaný výchozí materiál byl extrahován za použití dichlormethanu (tři podíly po 50 mililitrech). Z takto získaného produktu byla potom odstraněna voda, načež byl tento produkt usušen oxidem fosforečným při teplotě 60 °C. Výtěžek : 1,56 gramu, což je 59 %.

 $\delta_H [(CD_3)_2SO]$:

5,95 (1H, d, J 5,5 Hz, thiofenový proton),

6,75 (3H, m, thiofenový proton a NH₂).

P ř í k l a d 1

(stupeň 2)

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Podle tohoto postupu bylo použito roztoku, který obsahoval N-benzyloxykarbonyl-L-alanin (v množství 1,68 gramu, což je 7,51 mmolu) v tetrahydrofuranu (50 mililitrů), ke kterému byl při teplotě -10 °C přidán N-methylmorfolin

(0,82 mililitru, což je 0,76 gramu, neboli 7,51 mmolu)
a isobutylchlormravenčan (v množství 0,974 mililitru, což je 1,025 gramu neboli 7,51 mmolu), přičemž tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 0,5 hodiny. Potom byl k této směsi přidán roztok obsahující 2-aminothiofen-3-karboxylát sodný (v množství 1,25 gramu, což je 7,51 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (30 mililitrů), přičemž tento přídavek byl proveden po kapkách, a takto získaná reakční směs byla promíchávána po dobu dalších 18 hodin. Přebytkové rozpouštědlo bylo potom odstraněno za sníženého tlaku a získaný zbytek byl vyčištěn v chromatografické koloně (jako eluční činidlo bylo použito 10 %-ního methanolu v dichlormethanu, který obsahoval 0,5 % kyseliny octové), čímž byla získána

2-[(N-benzyloxykarbonyl-L-alaninyl)amino]-thiofen-3-karboxylová kyselina (v množství 1,77 gramu). K roztoku této látky v DMF (50 mililitrů) byl při teplotě 0 °C přidán hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (v množství 0,979 gramu, což je 5,07 mmolu) a tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 2,5 hodiny. Přebytečné rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a takto získaný zbytek byl potom přečištěn v chromatografické koloně (jako elučního činidla bylo zde použito 5 %-ního ethylacetátu v dichlormethanu). Tímto způsobem byl získán znečištěný produkt, který byl potom opět přechištěn (eluční činidlo 10 %-ní isopropylalkohol v hexanu), čímž byl získán (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-4H-thieno-[2,3-d][1,3]oxazin-4-on,

Výtěžek : 23 miligramů,

Teplota tání : 140 - 144 °C;

$\nu_{\max}$ (KBr) : 3286, 1758, a 1686 cm^{-1} ;

δ_{H} [(CD₃)₂SO] :

07.01.98

1,44 (3H, d, J 7Hz, CH₃), 4,6 (1H, m, CH),
 5,05 (2H, m, CH₂), 7,3 (5H, m, C₆H₅),
 7,45 (1H, d, J 5Hz, thiofenový proton),
 7,7 (1H, d, J 5Hz, thiofenový proton), a
 8,04 (1H, d, J 7Hz, NH).

Analýza pro C₁₆H₁₄N₂O₄S :

vypočteno :	58,17 % C	4,27 % H	8,48 % N
nalezeno :	57,84 % C	4,47 % H	8,57 % N.

P ř í k l a d y 2 a 3

(obecná metoda pro stupeň 1)

Postup přípravy 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-L-alaniny]-
 aminothiofen-3-karboxylátů

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující
 N-(benzyloxykarbonyl)alanin (3 mmoly) v suchém
 tetrahydrofuranu (25 mililitrů) o teplotě -5 °C, přičemž
 k tomuto roztoku byl přidán 4-methylmorfolin (3 mmoly),
 načež následoval přídavek isobutylchlormravenčanu (3 mmoly).
 Po 5 minutách byl přidán vhodný aminothiofenester (3 mmoly)
 a takto získaná reakční směs byla promíchávána při teplotě
 -5 °C po dobu 30 minut a potom při teplotě místnosti po dobu
 52 až 60 hodin. Tímto způsobem vznikla sraženina, která byla
 odfiltrována, promyta suchým tetrahydrofuranem (dva podíly
 po 10 mililitrech), filtráty byly spojeny a tento spojený
 podíl filtrátů a promývacích podílů byl potom odpařen do
 sucha a získaný zbytek byl současně odpařován s toluenem
 (dva podíly po 50 mililitrech). Získaný produkt byl potom
 přečištěn v chromatografické koloně na silikagelu, přičemž
 jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu
 a hexanu.

07.01.98

P ř í k l a d 2

(stupeň 1)

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[N-(benzyloxy-karbonyl)-L-alaninyl]amino-4-methylthiofen-3-karboxylové.

Výtěžek : 73 %;

$\nu_{\max}$ (KBr) 3305, 1696, 1670, 1551, 1521, a 1452 cm^{-1} ;

δ_{H} [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] :

1,17 (6H, m, 2 x CH_3), 2,32 (3H, d, $J = 1,1\text{Hz}$, CH_3),
4,29 (3H, m, CH a CH_2), 5,08 (2H, m, C_2Ph),
6,71 (1H, d, $J = 1,1\text{Hz}$, 5-H), 7,36 (5H, m, aromatické
protony), 8,15 (H, d, $J = 6,32\text{ Hz}$, D_2O vyměnitelný, NH),
a 11,58 (H, s, D_2O vyměnitelný, NH).

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$

vypočteno :	58,45 % C	5,68 % H	7,17 % N
nalezeno :	58,34 % C	5,67 % H	7,65 % N.

P ř í k l a d 3

(stupeň 1)

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[(N-benzyloxy-karbonyl)-L-alaninyl]amino-4,5-dimethylthiofen-3-karboxylové.

Výtěžek : 48 %;

$\nu_{\max}$ (KBr) 3276, 2985, 1687, 1565, 1529, a 1452 cm^{-1} ;

δ_{H} [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] :

1,32 (6H, m, 2 x CH_3), 2,21 (3H, s, CH_3),
2,24 (3H, s, CH_3), 4,26 (3H, m, CH a CH_2),
5,08 (2H, m, CH_2Ph), 7,36 (5H, m, aromatické protony),
8,12 (1H, d, $J = 6,6\text{ Hz}$, D_2O vyměnitelný, NH), a
11,5 (1H, s, D_2O vyměnitelný, NH).

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$

vypočteno :	59,39 % C	5,98 % H	6,93 % N
-------------	-----------	----------	----------

nalezeno : 59,40 % C 5,98 % H 6,93 % N.

P ř í k l a d 4

(stupeň 1)

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[N-(benzyloxy-karbonyl)-L-alaninyl]amino-cyklopentan[b]thiofen-3-karboxylové.

Podle tohoto provedení byl použit roztok obsahující ethylester kyseliny 2-aminocyklopentan[b]thiofen-3-karboxylové (v množství 1 gram, což je 4,8 mmolu) v suchém N,N-dimethylformamidu (20 mililitrů), přičemž do tohoto roztoku byl přidán 1-hydroxy-7-azabenzotriazolu (v množství 5,7 mmolu), což je 0,77 gramu), N-benzyloxykarbonyl)alanin (v množství 5,7 mmolu, což je 1,27 gramu) a hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (použito 5,7 mmolu, což je 1,1 gramu). Takto získaná výsledná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 52 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno a vzniklý zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu (200 mililitrů). tento roztok byl potom promyt 10 %-ním vodným roztokem kyseliny citronové (dva podíly po 50 mililitrech), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (dva podíly po 50 mililitrech) a solankou (jeden podíl po 50 mililitrech), přičemž takto získaný podíl byl potom usušen (síranem hořečnatým). Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno a produkt byl přečištěn v chromatografické koloně na silikagelu (jako elučního činidla bylo použito 5-10 %-ního ethylacetátu v chloroformu) a tímto způsobem byl získán ethylester kyseliny 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-L-alaninyl]amino-cyklopentan[b]thiofen-3-karboxylové ve formě bezbarvé pevné látky.

Výtěžek : 0,61 gramu (31 %);

$\nu_{\max}$ (KBr) : 3286, 2976, 2934, 1700, 1670, 1559, 1527,
a 1453 cm^{-1} ;

δ_{H} [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] :

1,33 (6H, m, 2 x CH_3), 2,32 (2H, m, CH_2),
2,83 (4H, m, 2 x CH_2), 4,26 (3H, m, CH_2 a CH),
5,09 (2H, m, CH_2Ph), 7,36 (5H, m, aromatické protony),
8,14 (1H, d, $J = 6,04$ Hz, D_2O vyměnitelný, NH), a
11,36 (1H, br s, D_2O vyměnitelný, NH).

Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

vypočteno :	59,39 % C	5,85 % H	6,67 % N
nalezeno :	59,92 % C	5,79 % H	6,62 % N.

P ř í k l a d y 2, 3 a 4

(obecná metoda pro stupeň 2)

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ony.

Podle tohoto postupu byl k roztoku, který obsahoval vhodný amidothiofenový ester (použito 0,5 mmolu) v suchém dichlormethanu (10 mililitrů), přidán trifenylfosfin (2 mmoly) a chlorid uhličitý (3 mmoly). Takto získaná výsledná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem při teplotě 70 °C po dobu 3,0 až 3,5 hodiny, načež byla získaná reakční směs zředěna dichlormethanem (100 mililitrů) a potom byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (dva podíly po 20 mililitrech) a usušena (síranem hořečnatým). Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno a získaný produkt byl přečištěn v chromatografické koloně na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a hexanu.

P ř í k l a d 2

(stupeň 2)

Postu přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-4H-thieno[2,3-d] [1,3]oxazin-4-onu.

Výtěžek : 41 %;

Teplota tání : 145 - 150 °C;

$\nu_{\max}$ (KBr) : 3425, 3289, 1756, 1691, 1604, 1553, 1540, a 1453 cm^{-1} ;

δ_{H} [(CD₃)₂SO] :

1,43 (3H, d, J = 7,15Hz, CH₃), 2,42 (3H, d, J = 0,82Hz, CH₃), 4,56 (1H, m, CH), 5,06 (2H, m, CH₂Ph), 7,32 (1H, d, J = 1,1Hz 6-H), 7,36 (5H, m, aromatické protony), a 8,02 (1H, d, J = 7,15 Hz, D₂O vyměnitelný, NH).

Analýza pro C₁₇H₁₆N₂O₄S :

vypočteno :	59,29 % C	4,68 % H	8,13 % N
nalezeno :	59,20 % C	4,69 % H	8,19 % N.

P ř í k l a d 3

(stupeň 2)

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5,6-dimethyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Výtěžek : 90 %;

Teplota tání : 122 - 125 °C;

$\nu_{\max}$ (KBr) : 3413, 3302, 1757, 1724, 1685, 1601, 1539 a 1455 cm^{-1} ;

δ_{H} [(CD₃)₂SO] :

1,42 (3H, d, J = 7,15Hz, CH₃), 2,33 (3H, s, CH₃), 2,40 (3H, s, CH₃), 4,56 (1H, m, CH), 5,06 (2H, m, CH₂Ph), 7,36 (5H, m, aromatické protony), a 8,01 (1H, d, J = 7,43Hz, D₂O vyměnitelný, NH).

Analýza pro C₁₈H₁₈N₂O₄S :

vypočteno :	60,32 % C	5,06 % H	7,82 % N
nalezeno :	60,61 % C	5,29 % H	7,62 % N.

P ř í k l a d 4

(stupeň 2)

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-6,7-dihydro-4H,5H-cyklopenta[4,5]thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Výtěžek : 28 %;

$\nu_{\max}$ (KBr) : 3414, 3295, 2986, 1775, 1687, 1600, 1537
a 1453 cm^{-1} ;

δ_{H} [(CD₃)₂SO] :

1,42 (3H, d, J = 6,87Hz, CH₃), 2,43 (2H, m, CH₂),
3,1 (4H, 2 x CH₂), 4,57 (1H, m, CH), 5,06 (2H, m, CH₂Ph),
7,36 (5H, m, aromatické protony), a
8,01 (1H, d, J = 7,43Hz, D₂O vyměnitelný, NH).

P ř í k l a d 2

(stupeň 2, metoda 2)

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Podle tohoto provedení bylo použito roztoku obsahujícího ethylester kyseliny 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-L-alaninyl]amino-4-methylthiofen-3-karboxylové (v množství 0,51 mmolu, což je 0,2 gramu) v dioxanu (2 mililitry), přičemž k tomuto roztoku byl přidán 1 M vodný roztok hydroxidu sodného (použito 0,52 mililitru). Takto získaná výsledná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 87 hodin, načež byl přidán další podíl 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného (0,3 mililitru) a promíchávání této reakční směsi bylo potom prováděno dále

07.01.98

po dobu 12 hodin. Takto získaný roztok byl potom neutralizován zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, použité rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl podroben současnému odpařování s toluenem (dva podíly po 20 mililitrech). Takto získaný zbytek byl potom zpracován suchým N,N-dimethylformamidem (10 mililitrů), přičemž k výslednému takto získanému roztoku byl potom přidán hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (použit 1 mmol, což je 0,19 gramu) a tento výsledný roztok byl potom promícháván při teplotě místnosti po dobu 60 hodin. Použité rozpouštědlo bylo odstraněno, zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu (100 mililitrů), promyt 10 %-ním vodným roztokem kyseliny citronové (jeden podíl po 10 mililitrech), potom nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (jeden podíl po 10 mililitrech) a solankou (jeden podíl po 10 mililitrech), přičemž získaný produkt byl usušen (síranem hořečnatým). Tento produkt byl potom přečištěn v chromatografické koloně na silikagelu (jako elučního činidla bylo použito 20 až 25 %-ního roztoku ethylacetátu v hexanu), přičemž tímto shora uvedeným postupem byl připraven (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on. Výtěžek : 15 miligramů (8 %);

$\nu_{\max}$ (KBr) : 3417, 3288, 1756, 1691, 1604, 1553, 1539 a 1453 cm^{-1} .

δ_{H} [(CD₃)₂SO] :

1,43 (3H, d, J = 7,15Hz, CH₃), 2,42 (3H, d, J = 1,1Hz, CH₃), 4,56 (1H, m, CH), 5,05 (2H, m, CH₂Ph), 7,32 (1H, d, J = 1,1Hz, 6-H), 7,36 (5H, m, aromatické protony), a 8,02 (1H, d, J = 7,42 Hz, D₂O vyměnitelný, NH).

Analýza pro C₁₇H₁₆N₂O₄S :

vypočteno :	59,41 % C	4,76 % H	8,08 % N
nalezeno :	59,29 % C	4,68 % H	8,13 % N.

07.01.98

P ř í k l a d 5

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1]benzothieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Teplota tání : 131 - 133 °C.

P ř í k l a d 6

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-6-ethoxykarbonyl-5-methylthieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Teplota tání : 100 - 102 °C.

P ř í k l a d 7

(stupeň 1)

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-L-alaninyl]amino-4-methyl-5-nitrothiofen-3-karboxylové.

Podle tohoto provedení bylo použito promíchávaného roztoku obsahujícího ethylester kyseliny 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-L-alaninyl]amino-4-methylthiofen-3-karboxylové (použit 1 gram, což je 2,56 mmolu) v dusičnanu měďnatého (0,1 gramu) v anhydridu kyseliny octové (20 mililitrů) o teplotě 45 °C, přičemž k tomuto roztoku byl přidáván dusičnan měďnatý (0,5 gramu) během intervalu 2 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazená na teplotu místnosti, načež byla nalita na led (500 gramů) a extrahována dichlormethanem (použity tři podíly po 100 mililitrech). Rozpouštědlo bylo potom odpařeno a získaný zbytek byl podroben současnému odpařování s toluenem (dva podíly po 50 mililitrech), přičemž takto získaný zbytek byl potom přečištěn v chromatografické koloně na silikagelu, kde jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu

a dichlormethanu v poměru 2 : 98.

Výtěžek : 0,61 gramu (55 %).

δ_H (DMSO- d_6) :

1,35 (6H, m, 2 x CH_3), 2,78 (3H, s, CH_3), 4,37 (3H, m, CH a CH_2),

5,08 (2H, m, CH_2Ph), 7,14 - 7,38 (5H, m, aromatické protony),

8,18 (1H, br.d, $J = 6,6$ Hz, D_2O vyměnitelný, NH), a

11,86 (1H, br.s, D_2O vyměnitelný, NH).

Analýza pro $C_{19}H_{21}N_3O_7S$:

vypočteno : 52,41 % C 4,86 % H 9,65 % N

nalezeno : 52,29 % C 4,80 % H 9,65 % N.

P ř í k l a d 7

(stupeň 2)

Postup přípravy ethylesteru 2-[(N-benzyloxykarbonyl-L-alaninyl)amino]-4-methyl-5-aminothiofen-3-karboxylové.

Podle tohoto příkladu byla použita směs obsahující 5-nitrothiofenový derivát (použito 0,43 gramu, což je 1 mmol), železo (0,3 gramu) a 1 M roztok chloridu amonného (5 mililitrů) ve směsi dioxanu a ethanolu (20 mililitrů, jednotlivé složky v poměru 1 : 1), přičemž tato směs byla zpracovávána ultrazvukem při teplotě 40 °C po dobu 1 hodiny a 40 minut. V dalším postupu bylo železo odfiltrováno a a promyto směsí dioxanu a ethanolu (v poměru 1 : 1, použity dva podíly po 20 mililitrech). Získaný filtrát a promývací podíly byly potom spojeny a tento spojený podíl byl zkoncentrován na malý objem. K této směsi byla přidána voda (50 mililitrů) a získaný produkt byl potom extrahován dichlormethanem (pětkrát po 15 mililitrech). Spojené extrakty byly potom odpařeny a zbytek byl podroben současnému odpařování s toluenem (tři podíly po 20 mililitrech), čímž byl získán požadovaný produkt, který byl použit pro další stupeň bez dalšího čištění.

07.01.98

Výtěžek : 0,40 gramu.

δ_H (DMSO- d_6) :

1,36 (6H, m, 2 x CH_3), 2,07 (3H, s, CH_3),
4,22 (3H, m, CH a CH_2), 4,88 (2H, br.s, NH_2),
5,08 (2H, m, CH_2Ph), 7,14 - 7,39 (5H, m, aromatické protony),
8,08 (1H, d, $J = 6,6$ Hz, NH), a 11,35 (1H, s, NH).

P ř í k l a d 7

(stupeň 3)

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[(N-benzyloxykarbonyl-L-alaninyl)amino]-4-methyl-5-aminothiofen-3-karboxylové a ethylesteru kyseliny 2-[(N-benzyloxykarbonyl-L-alaninyl)amino]-4-methyl-5-acetamidothiofen-3-karboxylové.

Podle tohoto příkladu byla použita směs obsahující 5-nitrothiofenový derivát (použito 0,53 mmolu, což je 0,230 gramu) a železo (100 miligramů) v kyselině octové (15 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla zpracovávána ultrazvukem při teplotě 30 až 40 °C po dobu 30 minut. Potom byl přidán další podíl železa (100 miligramů), načež bylo zpracovávání ultrazvukem prováděno dále při teplotě 30 až 40 °C po dobu další jedné hodiny. K této reakční směsi byla potom přidána vod (50 mililitrů) a tato směs byla potom ponechána stát při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Získané produkty byly extrahovány dichlormethanem (pět podílů po 50 mililitrech), jednotlivé extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl potom odpařen a získaný zbytek byl potom podroben současnému odpařování s toluenem (tři podíly po 50 mililitrech). Takto získané produkty byly potom odděleny v chromatografické koloně na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a hexanu (v poměru 2 : 8) a tímto shora uvedeným způsobem

byl získán 5-aminothiofenový derivát (50 miligramů, což je výtěžek 23 %) a po dalším eluování směsí ethylacetátu a hexanu (v poměru 1 : 1) byl získán 5-acetamidothiofenový derivát (40 miligramů, což je výtěžek 17 %).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ :

1,30 (6H, m, 2 x CH_3), 2,06 (3H, s, CH_3),
4,23 (3H, m, CH_2 a CH), 4,88 (2H, br.s, D_2O vyměnitelný, NH_2),
5,08 (2H, m, CH_2Ph), 7,22 - 7,39 (5H, m, aromatické protony),
8,08 (1H, J = 6,32 Hz, D_2O vyměnitelný, NH),
11,34 (1H, br.s, D_2O vyměnitelný, NH).

HRMS vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 405,1358,

nalezeno : 405,1359.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ :

1,32 (6H, m, 2 x CH_3), 2,09 (3H, s, CH_3), 2,24 (3H, s, CH_3CO),
4,26 (3H, m, CH_2 a CH), 5,08 (2H, m, CH_2Ph),
7,34 - 7,39 (5H, m, aromatické protony),
8,12 (1H, J = 6,32 Hz, D_2O vyměnitelný, NH),
9,98 (1H, br.s, D_2O vyměnitelný, NH),
11,49 (1H, br.s, D_2O vyměnitelný, NH_2).

HRMS vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 447,1463,

nalezeno : 447,1464.

P ř í k l a d 7

(stupeň 4)

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
5-methyl-6-acetamido-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako je postup podle příkladu 2, stupeň 2.

Výtěžek : 16 %.

δ_{H} (DMSO- d_6) :

1,41 (3H, d, J = 7,15Hz, CH_3), 2,18 (3H, s, CH_3),

2,49 (3H, s, CH₃CO), 4,53 (1H, m, CH), 5,06 (2H, m, CH₂Ph),
7,31 - 7,36 (5H, m, aromatické protony),
8,00 (1H, J = 7,69 Hz, D₂O vyměnitelný, NH),
10,67 (1H, br.s, D₂O vyměnitelný, NH).
HRMS vypočteno pro C₁₉H₁₉N₃O₅S : 401,1046,
nalezeno : 401,1048.

P ř í k l a d 8

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
5-methyl-6-(N-isobutyrylamino)-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-
4-onu.

Tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako
je postup v příkladu 9.

δ_H (DMSO-d₆) :

1,13 (6H, d, J = 6,87Hz, 2 x CH₃), 1,42 (3H, d, J = 7,15Hz, CH₃),
2,43 (3H, s, CH₃), 2,86 (1H, q, J = 6,87 Hz, CH),
4,56 (1H, m, CH), 5,06 (2H, m, CH₂Ph),
7,13 - 7,41 (5H, m, aromatické protony),
8,0 (1H, J = 7,43Hz, D₂O vyměnitelný, NH),
10,56 (1H, s, D₂O vyměnitelný, NH).
HRMS vypočteno pro C₂₁H₂₃N₃O₅S : 429,1359,
nalezeno : 429,1359.

P ř í k l a d 9

(stupeň 1)

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[(N-benzyloxy-
karbonyl-L-alaninyl)amino]-4-methyl-5-(N-hexanoylamino)-
thiofen-3-karboxylové.

Podle tohoto postupu bylo použito roztoku, který
obsahoval ethylester kyseliny 2-[(N-benzyloxykarbonyl-L-
alaninyl)amino]-4-methyl-5-aminothiofen-3-karboxylové

(použito 0,4 gramu, což je 1 mmol), hexanoylchlorid (použito 0,17 mililitru, což je 1,2 mmolu) a 4-methylmorfolin (0,13 mililitru, což je 1,2 mmolu) v tetrahydrofuranu (8 mililitrů), přičemž tento roztok byl promícháván při teplotě v rozmezí 0 až 5 °C po dobu 1,5 hodiny. Tímto způsobem se vysrážela sraženina, která byla odfiltrována a promyta tetrahydrofuranem (dva podíly po 20 mililitrech). Jednotlivé filtráty byly spojeny a tento spojený podíl obsahující filtráty a promývací podíly byl odpařen do sucha, přičemž získaný zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu (80 mililitrů), promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (dva podíly po 20 mililitrech) a usušen (síranem hořečnatým). Použité rozpouštědlo bylo odstraněno a vzniklý zbytek byl podroben současnému odpařování s toluenem (jeden podíl po 20 mililitrech). Takto získaný produkt byl potom přečištěn v chromatografické koloně, ve které bylo jako elučního činidla použito směsi ethylacetátu a dichlormethanu v poměru 5 : 95. Tímto způsobem byl získán požadovaný produkt.

Výtěžek : 0,264 gramu (53 %).

δ_H (DMSO- d_6) :

0,88 (3H, t, $J = 6,6\text{Hz}$, CH_3),

1,22 - 1,39 (10H, m, 2 x CH_3 , 2x CH_2), 1,57 (2H, m, CH_2),

2,23 (3H, s, CH_3), 2,36 (2H, t, $J = 7,15\text{Hz}$, CH_2),

4,20 - 4,32 (3H, m, CH a CH_2), 5,08 (2H, m, CH_2Ph),

7,30 - 7,39 (5H, m, aromatické protony),

8,12 (1H, d, $J = 6,33\text{Hz}$, D_2O vyměnitelný, NH),

9,89 (1H, s, D_2O vyměnitelný, NH),

11,49 (1H, s, D_2O vyměnitelný, NH).

HRMS vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 503,209,

nalezeno : 503,2104.

P ř í k l a d 9

(stupeň 2)

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-(N-hexanoylamino)-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako je postup v příkladu 2, stupeň 2.

Výtěžek : 50 %.

δ_H (DMSO- d_6) :

0,88 (3H, t, J = 6,6Hz, CH₃), 1,30 (4H, m, 2x CH₂),
1,41 (3H, d, J = 7,15Hz, CH₃), 1,61 (2H, t, J = 7,7Hz, CH₂),
2,42 (3H, s, CH₃), 2,45 (2H, m, CH₂), 4,55 (1H, m, CH),
5,05 (2H, m, CH₂Ph), 7,13 - 7,43 (5H, m, aromatické protony),
8,00 (1H, d, J = 7,7Hz, D₂O vyměnitelný, NH),
10,6 (1H, s, D₂O vyměnitelný, NH).

HRMS vypočteno pro C₂₃H₂₇N₃O₅S : 457,1672,
nalezeno : 457,1670.

P ř í k l a d 10

(stupeň 1)

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-L-alaninyl]amino-4-methyl-5-[N-(benzyloxykarbonyl)- β -alaninyl]thiofen-3-karboxylové.

Při tomto postupu bylo použito roztoku obsahujícího N-(benzyloxykarbonyl)- β -alanin (použito 0,27 gramu, což je 1,15 mmolu) a 4-methylmorfolin (použito 0,13 mililitru, což je 1,15 mmolu) v tetrahydrofuranu (10 mililitrů) o teplotě 0 °C, přičemž k tomuto roztoku byl přidán isobutylchlormravenčan (použito 0,15 mililitru, což je 1,15 mmolu). Po 15 minutách byla takto získaná výsledná reakční směs přidávána po kapkách během intervalu 10 minut do

roztoku obsahujícího ethylester kyseliny 2-[(N-benzyloxy-karbonyl)-L-alaninyl]-amino-4-methyl-5-aminothiofen-3-karboxylové (použit 1 mmol, surový materiál) v tetrahydrofuranu (10 mililitrů) o teplotě 0 °C a takto připravená reakční směs byla potom promíchávána při teplotě v rozmezí od 0 do 5 °C po dobu 1 hodiny. K této reakční směsi byl potom přidán další podíl směsného anhydridu (1,15 mmolu v 6 mililitrech tetrahydrofuranu), který byl připraven shora uvedeným způsobem. Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 1 hodiny, načež byla vzniklá sraženina odfiltrována a promyta tetrahydrofuranem (20 mililitrů). Jednotlivé promývací podíly a filtráty byly spojeny a tento spojený podíl byl potom odpařen do sucha, přičemž získaný produkt byl přečištěn v chromatografické koloně na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a dichlormethanu v poměru 1 : 1. Tímto způsobem byl získán požadovaný produkt.

Výtěžek : 0,370 gramu (53 % po dvou stupních).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ :

1,33 (6H, m, 2 x CH_3), 2,23 (3H, s, CH_3),

2,58 (2H, t, $J = 6,9\text{Hz}$, CH_2),

3,39 (2H, t, $J = 6,9\text{Hz}$, po D_2O přeměně, CH_2)

4,27 (3H, m, CH_2 a CH), 5,05 (4H, m, 2 x CH_2Ph),

7,17 - 7,39 (11H, m, aromatické protony a D_2O vyměnitelný, NH),

8,12 (1H, br.d, $J = 5,78\text{Hz}$, D_2O vyměnitelný, NH),

9,99 (1H, br.s, D_2O vyměnitelný, NH).

HRMS vypočteno pro $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$: 611,2175,

nalezeno : 611,2175.

P ř í k l a d 10

(stupeň 2)

Postup přípravy 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-(1S)-1-(aminoethyl)]-5-methyl-6-[(N-benzyloxykarbonyl- β -alaninyl)amino]-4H-thieno-

07.01.98

[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako je postup v příkladu 2, stupeň 2.

Výtěžek : 22 %.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ :

1,41 (3H, d, $J = 6,9\text{Hz}$, CH_3), 2,49 (3H, s, CH_3),
2,68 (2H, t, $J = 6,9\text{Hz}$, CH_2), 3,32 (2H, m, CH_2),
4,55 (1H, m, CH), 5,02 (2H, m, CH_2Ph), 5,05 (2H, m, CH_2Ph),
7,33 (10H, m, aromatické protony),
7,43 (1H, D_2O vyměnitelný, NH),
8,01 (1H, br.d, D_2O vyměnitelný, NH),
10,7 (1H, s, D_2O vyměnitelný, NH).

HRMS vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$: 564,168,
nalezeno : 564,1678.

P ř í k l a d 11

Postup přípravy 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-(1S)-1-(aminoethyl)]-5-methyl-6-[[6-N-(benzyloxykarbonyl)aminohexanoyl]amino]-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako je postup podle příkladu 10.

Výtěžek : 5 %.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ :

1,23 - 1,38 (2H, m, CH_2), 1,41 (3H, d, $J = 6,88\text{Hz}$, CH_3),
1,46 - 1,63 (2H, m, CH_2), 2,42 (3H, s, CH_3),
2,49 (2H, m, CH_2), 3,01 (2H, m, CH_2), 4,55 (1H, m, CH),
5,00 (2H, m, CH_2Ph), 5,05 (2H, m, CH_2Ph),
7,25 - 7,42 (6H, m, D_2O vyměnitelný NH a aromatické protony),
8,01 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$, D_2O vyměnitelný, NH),
10,6 (1H, s, D_2O vyměnitelný, NH).

HRMS vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$: 607,2227,

07.01.98

nalezeno : 607,2230.

P ř í k l a d 12

(stupeň 1)

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[N-(benzyloxy-karbonyl)-L-alaninyl]amino-4-methyl-5-(N-benzyloxykarbonyl-amino)thiofen-3-karboxylové.

Podle tohoto postupu bylo použito promíchávaného roztoku obsahujícího ethylester kyseliny 2-[(N-benzyloxykarbonyl)-L-alaninyl]amino-4-methyl-5-aminothiofen-3-karboxylové (použito 110 miligramů, což je 0,27 mmolu) a 4-methylmorfolin (použito 0,038 mililitru, což je 0,35 mmolu) v tetrahydrofuranu (4 mililitry) o teplotě 0 °C, přičemž k tomuto roztoku byl přidán benzylochlordmravenčan (0,1 mililitru, ve formě 0,35 M roztoku v tetrahydrofuranu). Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě v rozmezí od 0 do 5 °C po dobu 1 hodiny, přičemž vzniklá sraženina byla odfiltrována a promyta tetrahydrofuranem (dva podíly po 5 mililitrech). Získaný filtrát a promývací podíly byly potom spojeny a z tohoto podílu bylo odstraněno rozpouštědlo. Takto získaný produkt byl přečištěn ve chromatografické koloně na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a dichlormethanu v poměru 11 : 89. Tímto způsobem byl získán požadovaný produkt.

Výtěžek : 85 miligramů (57 % po dvou stupních).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ:

1,32 (6H, m, 2 x CH₃), 2,16 (3H, s, CH₃),
4,26 (3H, m, CH a CH₃), 5,08 (2H, s, CH₂Ph),
7,12 - 7,51 (10H, m, aromatické protony),
8,13 (1H, d, J = 6,32Hz, NH), 9,57 (1H, s, NH),
11,55 (1H, br.s, NH).

07.01.98

Analýza pro $C_{27}H_{29}N_3O_7S$

vypočteno :	60,10 % C	5,42 % H	7,79 % N
nalezeno :	59,96 % C	5,30 % H	7,52 % N.

P ř í k l a d 12

(stupeň 2)

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-(trifenylfosforanylidenamino)-4H-thieno-[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující thiofen-5-benzylkarbamát (v množství 70 miligramů, což je 0,13 mmolu), trifenylfosfin (použito 68 miligramů, což je 0,26 mmolu) a chlorid uhličitý (použito 0,05 mililitru, což je 0,5 mmolu) v dichlormethanu (5 mililitrů), přičemž tento roztok byl zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem při teplotě 60 až 70 °C po dobu 1 hodiny. Potom byl přidán další podíl trifenylfosfinu (30 miligramů, což je 0,11 mmolu) a tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem při teplotě 60 až 70 °C po dobu další jedné hodiny. Takto získaný roztok byl potom zředěn dichlormethanem (50 mililitrů), promyt vodným nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (dva podíly po 20 mililitrech) a usušen (pomocí síranu hořečnatého). Takto získaný produkt byl potom přečištěn v chromatografické koloně na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a dichlormethanu (v poměru 1 : 9). Tímto způsobem byl připraven požadovaný produkt.

Výtěžek : 58,8 miligramu (73 %).

 1H NMR (DMSO- d_6) δ :

1,33 (3H, d, $J = 6,88\text{Hz}$, CH_3), 2,33 (3H, d, $J = 1,1\text{Hz}$, CH_3),
4,44 (1H, m, CH), 5,02 (2H, m, CH_2Ph),
7,08 - 7,31 (5H, m, aromatické protony),

7,59 - 7,80 (15H, m, aromatické protony),

7,86 (1H, d, $J = 7,70\text{Hz}$, NH).

Analýza pro $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

vypočteno : 67,84 % C 4,88 % H 6,78 % N

nalezeno : 67,12 % C 4,71 % H 6,50 % N.

P ř í k l a d 12

(stupeň 3)

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-(N-benzoylamino)-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Podle tohoto postupu bylo použito roztoku, který obsahoval iminofosforanový derivát (použito 0,230 gramu, což je 0,37 mmolu), benzoylchlorid (0,05 mililitru, což je 0,45 mmolu) a triethylamin (použito 0,1 mililitru, což je 0,74 mmolu) v dichlormethanu (5 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 3 dní. Takto získaná reakční směs byla potom zředěna dichlormethanem (80 mililitrů), promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (použity dva podíly po 10 mililitrech) a nakonec byl tento podíl usušen (síranem hořečnatým). Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno a zbytek byl přečištěn ve chromatografické koloně na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a dichlormethanu (v poměru 35 : 65), přičemž tímto způsobem byl získán požadovaný produkt.

Výtěžek : 45 miligramů (26 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ :

1,44 (3H, d, $J = 6,87\text{Hz}$, CH_3), 2,51 (3H, s, CH_3),

4,58 (1H, m, CH), 5,07 (2H, m, CH_2Ph),

7,30 - 7,42 (5H, m, aromatické protony),

7,54 - 7,69 (3H, m, aromatické protony),

7,98 - 8,04 (3H, D₂O vyměnitelný NH a aromatické protony),
10,93 (1H, s, D₂O vyměnitelný, NH).
HRMS vypočteno pro C₂₄H₂₁N₃O₅S : 463,1202,
nalezeno : 463,1202.

P ř í k l a d 13

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-(N-isopropoxykarbonyl)amino]-4H-thieno-[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Podle tohoto příkladu byl ethylester kyseliny 2-[N-(benzyloxykarbonyl-L-alaninyl)amino-4-methyl-5-(N-isopropoxykarbonylamino)thiofen-3-karboxylové připraven podobným způsobem jako je postup v příkladu 12, stupeň 1, přičemž tento produkt byl potom cyklizován podobným způsobem jako je postup podle příkladu 2, stupeň 2.

Výtěžek : 48 %.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ:

1,28 (6H, d, J = 6,05Hz, 2 x CH₃),
1,41 (3H, d, J = 7,15Hz, CH₃),
2,33 (3H, s, CH₃) 4,54 (1H, m, CH),
4,95 (1H, q, J = 6,05Hz, CH), 5,05 (2H, m, CH₂Ph),
7,14 - 7,63 (5H, aromatické protony),
8,00 (1H, d, J = 7,42Hz, D₂O vyměnitelný, NH),
10,34 (1H, s, D₂O vyměnitelný, NH).

HRMS vypočteno pro C₂₁H₂₃N₃O₆S : 445,1308,
nalezeno : 445,1310.

P ř í k l a d 14

Postup přípravy 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-[(N-isobutoxykarbonyl)amino]-4H-thieno-[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako je postup podle příkladu 13.

Výtěžek : 48 %.

δ_H (DMSO- d_6) :

0,94 (6H, d, $J = 6,6$ Hz, 2 x CH_3),

1,41 (3H, d, $J = 6,88$ Hz, CH_3),

1,96 (1H, m, CH), 2,34 (3H, s, CH_3),

3,94 (2H, d, $J = 6,7$ Hz, CH_2), 4,55 (1H, m, CH),

5,05 (2H, m, CH_2Ph), 7,30 - 7,36 (5H, m, aromatické protony),

8,0 (1H, d, $J = 7,69$ Hz, D_2O vyměnitelný, NH),

10,32 (1H, br.s, D_2O vyměnitelný, NH).

HRMS vypočteno pro $C_{22}H_{25}N_3O_6S$: 459,1464,

nalezeno : 459,1474.

Obecná metoda pro příklady 15 až 22

Při provádění těchto postupů byl použit roztok obsahující (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-(trifenylfosforanylidenamino)-4H-thieno-[2,3-d][1,3]-oxazin-4-on (použito 0,16 mmolu) a vhodný isokyanát (použito 5,0 až 5,6 ekvivalentu) v dichlormethanu (3 mililitry) nebo směs dichlormethanu a acetonitrilu (v poměru 1 : 1, použito 5 mililitrů), přičemž tento roztok byl promícháván při teplotě okolí po dobu 3 až 64 hodin.

(a) Alkylmočoviny :

Použité rozpouštědlo bylo odstraněno, přičemž získaný zbytek byl podroben současnému odpařování s toluenem (dva podíly po 5 mililitrech) a potom byl tento produkt zpracován směsí dioxanu a 10 %-ního vodného roztoku kyseliny citronové (v poměru 2 : 1, použito 5 mililitrů) při teplotě místnosti po dobu 6 hodin. Tato směs byla potom zkoncentrována na malý

07.01.98

objem a získaný produkt byl extrahován dichlormethanem (čtyři podíly po 15 mililitrech). Jednotlivé extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (síranem hořečnatým) a potom zkoncentrován. Takto připravený zbytek byl potom přečištěn v chromatografické koloně na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a dichlormethanu. V některých případech byla tato reakční směs zkoncentrována, získaný zbytek byl podroben současnému odpařování s toluenem (dva podíly po 5 mililitrech) a takto vzniklý produkt byl přečištěn ve chromatografické koloně na silikagelu, čímž byly získány thiofendiimidy a/nebo thiofenmočoviny. Tyto diimidy byly potom zpracovány ledovou kyselinou octovou v dichlormethanu (v poměru 1 : 9, použity 2 mililitry) při teplotě místnosti a po dobu v rozmezí od 45 minut do 130 minut. Použité rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl podroben současnému odpařování s toluenem (dva podíly po 5 mililitrech). Alkylmočoviny byly potom přečištěny v chromatografické koloně na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a hexanu nebo směsi ethylacetátu a dichlormethanu.

(b) Arylmočoviny :

Použité rozpouštědlo bylo odstraněno a získaný zbytek byl podroben současnému odpařování s toluenem (dva podíly po 5 mililitrech), čímž byl získán požadovaný surový produkt. V některých případech byla reakční směs zředěna dichlormethanem (50 mililitrů), promyta 10 %-ním vodným roztokem kyseliny citronové (dva podíly po 10 mililitrech), vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (jeden podíl po 10 mililitrech, získaný produkt byl usušen (síranem hořečnatým) nebo byla reakční směs zkoncentrována, a zbytek

byl podroben současnému odpařování s toluenem (dva podíly po 5 mililitrech), přičemž získaný produkt byl rozpuštěn v dichlormethanu (50 mililitrů) a zpracován dále stejným způsobem jako je uvedeno shora. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno a každý zbytek byl přečištěn ve chromatografické koloně na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a dichlormethanu.

P ř í k l a d 15

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-(3-isopropylureido)-4H-thieno[2,3-d][1,3]-oxazin-4-onu.

Výtěžek : 42 %.

δ_H [(CD₃)SO] :

1,12 (6H, d, J = 6,6Hz, 2 x CH₃), 1,41 (3H, d, J = 7,15Hz, CH₃), 2,31 (3H, s, CH₃), 3,77 (1H, m, CH), 4,54 (1H, m, CH), 5,05 (2H, m, CH₂Ph), 6,49 (1H, d, J = 7,42Hz, D₂O vyměnitelný, NH₂), 7,30 - 7,39 (5H, m, aromatické protony), 7,98 (1H, d, J = 7,7Hz, D₂O vyměnitelný, NH), a 9,04 (1H, s, D₂O vyměnitelný, NH).

FABMS (pozitivní ion): 445 (MH⁺), 467 (MNa⁺).

P ř í k l a d 16

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-(3-butylureido)-4H-thieno[2,3-d][1,3]-oxazin-4-onu.

Výtěžek : 44 %;

δ_H [(CD₃)SO] :

0,9 (3H, t, J = 7,3Hz, CH₃), 1,27 - 1,36 (4H, m, 2 x CH₂), 1,40 (3H, d, J = 6,88Hz, 3H), 2,31 (3H, s, CH₃), 3,13 (2H, m, CH₂), 4,54 (1H, m, CH), 5,05 (2H, m, CH₂Ph),

6,56 (1H, t, J = 5,4Hz, D₂O vyměnitelný, NH₂),
7,30 - 7,40 (5H, m, aromatické protony),
7,98 (1H, d, J = 7,14Hz, D₂O vyměnitelný, NH), a
9,14 (1H, s, D₂O vyměnitelný, NH).
HRMS vypočteno pro C₂₂H₂₆N₄O₅S : 459,1702,
nalezeno : 459,1722.

P ř í k l a d 17

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
5-methyl-6-(3-buty lureido)-4H-thieno[2,3-d][1,3]-
oxazin-4-onu.

Výtěžek : 19 %;

δ_H [(CD₃)SO] :

1,52 (3H, d, J = 6,87Hz, CH₃), 2,20 (3H, br.s, CH₃),
4,45 (2H, br.s, CH₂Ph), 4,65 (1H, m, CH), 5,10 (2H, m, CH₂Ph),
5,51 - 5,56 (2H, m, 2 x NH), 6,92 - 7,19 (1H, v.br.s, NH),
a 7,26 - 7,43 (10H, d, m, aromatické protony), NH).
HRMS vypočteno pro C₂₅H₂₄N₄O₅S : 493,1546,
nalezeno : 493,1544.

P ř í k l a d 18

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
5-methyl-6-(3-fenylureido)-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Výtěžek : 40 %;

δ_H [(CD₃)SO] :

1,41 (3H, d, J = 6,87Hz, CH₃), 2,39 (3H, s, CH₃),
4,56 (1H, m, CH), 5,05 (2H, m, CH₂Ph),
7,03 (1H, t, J = 7,7Hz, aromatické protony),
7,29 - 7,36 (7H, m, aromatické protony),
7,47 (2H, d, J = 7,7Hz, aromatické protony),
8,01 (1H, d, J = 7,15Hz, D₂O vyměnitelný, NH),

07.01.98

9,02 (1H, s, D₂O vyměnitelný, NH),
9,40 (1H, s, D₂O vyměnitelný, NH),
HRMS vypočteno pro C₂₄H₂₂N₄O₅S : 478,1311,
nalezeno : 478,1316.

P ř í k l a d 19

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-[3-(4-chlorfenyl)ureido]-4H-thieno[2,3-d][1,3]-oxazin-4-onu.

Výtěžek : 30 %;

δ_H [(CD₃)SO] :

1,42 (3H, d, J = 6,87Hz, CH₃), 2,38 (3H, s, CH₃),
4,56 (1H, m, CH), 5,06 (2H, m, CH₂Ph),
7,17 - 7,48 (7H, m, aromatické protony),
7,51 (2H, d, J = 8,80Hz, aromatické protony),
8,01 (1H, d, J = 7,15Hz, NH), 9,15 (1H, s, NH),
9,45 (1H, s, NH),

HRMS vypočteno pro C₂₄H₂₁N₄O₅SCl : 512,0922,
nalezeno : 512,0928.

P ř í k l a d 20

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-[3-(4-methoxyfenyl)ureido]-4H-thieno[2,3-d][1,3]-oxazin-4-onu.

Výtěžek : 18 %;

δ_H [(CD₃)SO] :

1,42 (3H, d, J = 7,15Hz), 2,38 (3H, s, CH₃),
3,73 (3H, s, CH₃O), 4,55 (1H, m, CH), 5,06 (2H, m, CH₂Ph),
6,91 (2H, d, J = 9,07Hz, aromatické protony),
7,17 - 7,41 (7H, m, aromatické protony),
8,00 (1H, d, J = 7,4Hz, D₂O vyměnitelný, NH),

07.01.98

8,84 (1H, s, D₂O vyměnitelný, NH),

9,34 (1H, s, D₂O vyměnitelný, NH).

HRMS vypočteno pro C₂₅H₂₄N₄O₆S : 508,1417,

nalezeno : 508,1416.

P ř í k l a d 21

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-[3-(2-methoxykarbonylphenyl)ureido]-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Výtěžek : 14 %;

δ_H [(CD₃)SO] :

1,42 (3H, d, J = 7,15Hz, CH₃), 2,44 (3H, s, CH₃),

3,90 (3H, s, CH₃O), 4,55 (1H, m, CH), 5,06 (2H, m, CH₂Ph),

7,15 (1H, dt, aromatické protony),

7,36 (5H, m, aromatické protony),

7,61 (1H, dt, aromatický proton),

7,96 (1H, dd, aromatický proton),

8,01 (1H, d, J = 7,7Hz, D₂O vyměnitelný, NH),

8,25 (1H, dd, aromatický proton),

10,18 (1H, s, D₂O vyměnitelný, NH),

10,53 (1H, s, D₂O vyměnitelný, NH).

FABMS (pozitivní ion): 537 (MH⁺), 559 (MNa⁺).

P ř í k l a d 22

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-(3-acetyl,3-benzylureido)-4H-thieno[2,3-d][1,3]-oxazin-4-onu.

Výtěžek : 42 %;

δ_H [(CD₃)SO] :

1,41 (3H, d, J = 7,15Hz, CH₃), 2,18 (3H, s, CH₃CO),

2,43 (3H, s, CH₃), 4,55 (1H, m, CH), 4,59 (2H, a, CH₂Ph),

07.01.98

5,05 (2H, m, CH₂Ph), 7,28-7,43 (10H, m, aromatické protony), 7,99 (1H, d, J = 5,91Hz, NH), 10,68 (1H, s, NH).

HRMS vypočteno pro C₂₇H₂₆N₄O₆S : 535,1652,
nalezeno : 535,1652.

P ř í k l a d 23

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-amino-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Podle tohoto příkladu byl použit roztok obsahující ethylester kyseliny 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-L-alaninyl]-amino-4-methyl-5-[N-(benzyloxykarbonyl)-3-aminobutyryl]-thiofen-3-karboxylové (tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako je postup podle příkladu 10, stupeň 1, (použito 0,35 gramu, což je 0,56 mmolu), trifenylfosfin (použito 0,32 gramu, což je 1,23 mmolu) a chlorid uhličitý (použito 0,3 mililitru, což je 3,1 mmolu) v dichlormethanu (10 mililitrů), přičemž tento roztok byl zahříván pod zpětným chladičem při teplotě 60 až 70 °C po dobu 3 hodin. V dalším postupu byl přidán další podíl trifenylfosfinu (0,16 gramu, což je 0,6 mmolu) a chloridu uhličitého (0,15 mililitru, což je 1,5 mmolu) a toto zahřívání při teplotě varu pod zpětným chladičem bylo prováděno po dobu další 2 hodiny. Takto připravená reakční směs byla potom ponechána stát při teplotě místnosti po dobu 53 hodin, načež byla zředěna dichlormethanem (80 mililitrů), promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (dva podíly po 15 mililitrech) a vodou (15 mililitrů), načež byl tento produkt usušen (síranem draselným). Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno a získaný zbytek byl přečištěn ve chromatografické koloně, přičemž jako elučního činidla bylo použito 6 až 9 %-ní směsi ethylacetátu v dichlormethanu, čímž byl získán požadovaný produkt.

Výtěžek : 0,10 gramu (50 %).

δ_H (DMSO- d_6) :

1,38 (3H, d, $J = 6,88\text{Hz}$, CH_3), 2,16 (3H, s, CH_3),

4,51 (1H, m, CH), 5,06 (2H, m, CH_2Ph),

5,95 (2H, s, D_2O vyměnitelný, NH_2),

7,31 - 7,41 (5H, m, aromatické protony),

7,93 (1H, $J = 7,7\text{Hz}$, D_2O vyměnitelný, NH).

HRMS vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 359,094,

nalezeno : 359,0941.

P ř í k l a d 24

(stupeň 1)

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[N-(benzyloxy-karbonyl)-L-alaninyl]amino-4-methyl-5-(N,N-dimethylamino)-thiofen-3-karboxylové.

Podle tohoto postupu byl k promíchávanému roztoku, který obsahoval ethylester kyseliny 2-[N-(benzyloxy-karbonyl)-L-alaninyl]amino-4-methyl-5-aminothiofen-3-karboxylové (použito 0,2 gramu, což je 0,5 mmolu) a 37 %-ní vodný roztok formaldehydu (0,2 mililitru) v acetonitrilu (5 mililitrů), při teplotě místnosti přidán kyanoborohydrid sodný (50 miligramů, což je 0,8 mmolu) v acetonitrilu (2 mililitry). Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 15 minut a potom byla neutralizována přidavkem ledové kyseliny octové. Potom byla tato reakční směs promíchávána při teplotě místnosti po dobu dalších 45 minut. Takto získaná reakční směs byla potom nalita do diethyletheru (50 mililitrů), načež byla promyta vodným 1 N roztokem hydroxidu draselného (tři podíly po 10 mililitrech), solankou (jeden podíl po 10 mililitrech) a vodou (jeden podíl po 10 mililitrech). Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno, čímž byl získán požadovaný produkt, který byl potom použit pro

další postup v následujícím stupni bez čištění.

Výtěžek : 0,2 gramu.

δ_H (DMSO- d_6) :

1,31 (6H, m, 2 x CH_3), 2,20 (3H, s, CH_3), 2,61 (6H, s, $(CH)_3N_2$),

4,27 (3H, m, CH a CH_2), 5,07 (2H, m, CH_2Ph),

7,33 - 7,39 (5H, m, aromatické protony),

8,12 (1H, v.br.d, D_2O vyměnitelný, NH),

11,58 (1H, br.s, D_2O vyměnitelný, NH).

HRMS vypočteno pro $C_{21}H_{27}N_3O_5S$: 434,1750,

nalezeno : 434,1758.

P ř í k l a d 24

(stupeň 2)

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-(N,N-dimethylamino)-4H-thieno[2,3-d][1,3]-oxazin-4-onu.

Tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako je postup podle příkladu 2, stupeň 2.

Výtěžek : 36 %.

δ_H (DMSO- d_6) :

1,39 (3H, d, $J = 7,15\text{Hz}$, CH_3), 2,28 (3H, s, CH_3),

2,69 (6H, s, $(CH)_3N_2$), 4,50 (1H, m, CH), 5,07 (2H, m, CH_2Ph),

7,10 - 7,39 (5H, m, aromatické protony),

8,00 (1H, br.d, D_2O vyměnitelný, NH).

HRMS vypočteno pro $C_{19}H_{21}N_3O_4S$: 387,1253,

nalezeno : 387,1253.

P ř í k l a d 25

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-(N,N-dipropylamino)-4H-thieno[2,3-d][1,3]-oxazin-4-onu.

Tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako je postup podle příkladu 24.

Výtěžek : 50 %.

δ_H (DMSO- d_6) :

0,86 (3H, t, $J = 7,15\text{Hz}$, 2 x CH_3), 1,40 (7H, m, 2 x CH_2 a CH_3),

2,30 (3H, s, CH_3), 2,86 (3H, t, $J = 7,15\text{Hz}$, 2 x CH_2),

4,52 (1H, m, CH), 5,07 (2H, m, CH_2Ph),

7,11 - 7,41 (5H, m, aromatické protony),

8,03 (1H, d, $J = 7,42\text{Hz}$, D_2O vyměnitelný, NH).

HRMS vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 443,1879,

nalezeno : 443,1881.

P ř í k l a d 26

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-(N-benzyl-N-methylamino)-4H-thieno[2,3-d][1,3]-oxazin-4-onu.

Tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako je postup podle příkladu 24.

Výtěžek : 40 %.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ :

1,39 (3H, d, $J = 6,87\text{Hz}$, CH_3), 2,31 (3H, s, CH_3),

2,70 (3H, s, CH_3), 4,09 (2H, s, CH_2Ph), 4,51 (1H, m, CH),

5,04 (2H, m, CH_2Ph), 7,26-7,40 (10H, m, aromatické protony),

7,98 (1H, d, $J = 7,42\text{Hz}$, D_2O vyměnitelný, NH).

HRMS vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 464,1644,

nalezeno : 464,1661.

P ř í k l a d 27

(stupeň 1)

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[(N-benzyloxykarbonyl)-L-alaninyl]amino-4-methyl-5-bromthiofen-3-karboxylové.

07.01.98

Podle tohoto příkladu bylo použito roztoku, který obsahoval ethylester kyseliny 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-L-alaniny]amino-4-methylthiofen-3-karboxylové (použito 0,61 gramu, což je 1,56 mmolu) ve směsi dioxanu a vody (v poměru 5 : 1, použito 18 mililitrů) o teplotě 55 °C, přičemž do tohoto roztoku byl po kapkách přidáván roztok bromu (0,25 gramu) v dioxanu (30 mililitrů), což bylo provedeno v intervalu 2,5 hodiny. Takto připravený roztok byl potom neutralizován na pH 7,0 pomocí Amberlitu IR-45(OH), přičemž tato pryskyřice byla odfiltrována a promyta dioxanem (tři podíly po 50 mililitrech). Použité filtráty a promývací podíly byly potom spojeny a tento podíl byl odpařen do sucha, čímž byl získán požadovaný produkt.

Výtěžek : 0,71 gramu (97 %).

δ_H (DMSO- d_6) :

1,33 (6H, m, 2 x CH_3), 2,30 (3H, s, CH_3), 4,31 (3H, m, CH, CH_2), 5,09 (2H, m, CH_2Ph), 7,35-7,39 (5H, m, aromatické protony), 8,15 (1H, d, $J = 6,32\text{Hz}$, NH) 11,62 (1H, s, NH).

Analýza pro $C_{19}H_{21}N_2O_5SBr$:

vypočteno :	48,62 % C	4,51 % H	5,97 % N
nalezeno :	49,23 % C	4,51 % H	5,88 % N

HRMS vypočteno pro $C_{19}H_{21}N_2O_5SBr$: 468,0355,
nalezeno : 468,0357.

P ř í k l a d 27

(stupeň 2)

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-brom-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu

Tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako je postup podle příkladu 2, stupeň 2.

Výtěžek : 47 %.

δ_H (DMSO- d_6) :

1,42 (3H, d, $J = 7,15\text{Hz}$, CH_3), 2,38 (3H, s, CH_3),
4,56 (1H, m, CH), 5,05 (2H, m, CH_2Ph),
7,14 - 7,41 (5H, m, aromatické protony),
8,04 (1H, d, $J = 7,42\text{Hz}$, D_2O vyměnitelný, NH).

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{SBr}$:

vypočteno :	48,24 % C	3,57 % H	6,62 % N
nalezeno :	48,59 % C	3,57 % H	6,23 % N.

P ř í k l a d 28

(stupeň 1)

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-L-alaninyl]amino-4-methyl-5-fenylthiofen-3-karboxylové.

Podle tohoto příkladu byla použita směs obsahující ethylester kyseliny 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-L-alaninyl]-amino-4-methyl-5-bromthiofen-3-karboxylové (použito 0,150 gramu, což je 0,320 gramu), kyselinu fenylborovou (použito 70 miligramů, což je 0,57 mmolu) a bis(trifenylfosfin)paladiumchlorid (použito 10 miligramů) v tetrahydrofuranu a 2 M roztoku uhličitanu sodného (2 mililitry-0,3 mililitru), přičemž tato reakční směs byla promíchávána po dobu 2 hodin a 15 minut. Takto připravená reakční směs byla potom zředěna dichlormethanem (50 mililitrů), načež byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (20 mililitrů) a usušena (síranem hořečnatým). Použité rozpouštědlo bylo odstraněno a získaný produkt byl přečištěn ve chromatografické koloně na silikagelu (jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a dichlormethanu (v poměru 2 : 98). Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina.

Výtěžek : 74,5 miligramu (50 %).

δ_H (DMSO- d_6) :

1,34 (6H, m, 2 x CH₃), 2,34 (3H, s, CH₃), 4,43 (3H, m, CH₂ a CH),
5,10 (2H, m, CH₂Ph), 7,30-7,51 (10H, m, aromatické protony),
8,17 (1H, d, J = 5,22Hz, D₂O vyměnitelný, NH),
11,63 (1H, s, D₂O vyměnitelný, NH).
HRMS vypočteno pro C₂₅H₂₆N₂O₅S : 466,1563,
nalezeno : 466,1565.

P ř í k l a d 28

(stupeň 2)

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-L-aminoethyl]-
5-methyl-6-fenyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako
je postup podle příkladu 2, stupeň 2.

Výtěžek : 43 %.

δ_H (DMSO-d₆) :

1,47 (3H, d, J = 7,06Hz, CH₃), 2,49 (3H, s, CH₃),
4,58 (1H, m, CH), 5,07 (2H, m, CH₂Ph),
7,13 - 7,39 (5H, m, aromatické protony),
7,46 - 7,55 (5H, m, aromatické protony),
8,04 (1H, d, J = 6,61 Hz, D₂O vyměnitelný, NH).

HRMS vypočteno pro C₂₃H₂₀N₂O₄S : 420,1144,
nalezeno : 420,1148.

P ř í k l a d 29

(stupeň 1)

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[N-(benzyloxy-
karbonyl)-L-alaninyl]amino-4-methyl-5-jodthiofen-3-
karboxylové.

Podle tohoto provedení byl ethylester kyseliny
2-[N-(benzyloxykarbonyl)-L-alaninyl]amino-4-methylthiofen-
3-karboxylové jodován přizpůsobenou metodou, která je jinak

běžně známá z dosavadního stavu techniky, viz Y. Kobayashi, I. Kumadaki a T. Yoshida [*J Chem Res (S)*, 1977, 215].

Teplota tání : 104 - 105 °C;

δ_H (CDCl₃) :

1,35 (3H, t, J = 7Hz, CH₂CH₃), 1,5 (3H, d, J = 7Hz, CH₃CH),
2,35 (3H, s, CH₃), 4,3 (2H, q, J = 7Hz, CH₂CH₃),
4,5 (1H, m, CH₃CH), 5,15 (2H, s, CH₂Ph), 5,5 (1H, br, NH), a
7,3 (5H, br, C₆H₅), 11,8 (1H, br, NH).

Analýza pro C₁₉H₂₁N₂O₅SI :

vypočteno :	44,20 % C	4,10 % H	5,43 % N
nalezeno :	44,35 % C	3,87 % H	5,21 % N.

P ř í k l a d 29

(stupeň 2)

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-jod-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Podle tohoto příkladu byl ethylester kyseliny 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-L-alaninyll]amino-4-methyl-5-jod-thiofen-3-karboxylové cyklizován podobným způsobem jako je postup v příkladu 2, stupeň 2.

Teplota tání : 142 - 144 °C

δ_H (CDCl₃) :

1,55 (3H, d, J = 7Hz, CH₃CH), 2,5 (3H, s, CH₃),
4,75 (1H, m, CH₃CH), 5,1 (2H, s, CH₂Ph), 5,45 (1H, br, NH),
a 7,35 (5H, br s, C₆H₅).

(Nalezeno: M⁺ 469,9797.

C₁₇H₁₅N₂O₄SI vypočteno 469,9798.)

P ř í k l a d 30

(stupeň 1)

Postup přípravy methylesteru kyseliny 2-amino-4-ethyl-5-methylthiofen-3-karboxylové.

Tato sloučenina byla připravena metodou podle publikace : K. Gewald, E. Schinke a H. Bottcher [Chem. Berichte, 1966, 99, 94-100].

P ř í k l a d 30

(stupeň 2)

Postup přípravy methylesteru kyseliny 2-[N-(benzyloxy-karbonyl)-L-alaninyl]amino-4-ethyl-5-methylthiofen-3-karboxylové.

Podle tohoto příkladu bylo použito roztoku, který obsahoval N-(benzyloxykarbonyl)-L-alanin (použito 1,12 gramu, což je 5 mmolů) v suchém DMF (10 mililitrů) při teplotě 0 až 5 °C, přičemž k tomuto roztoku byl přidán N-methylmorfolin (použito 0,5 mililitru, což je 5 mmolů), načež následoval přídavek isobutylchlormravenčanu (0,65 mililitru, což je 5 mmolů), který byl proveden po kapkách a za míchání. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 15 minut. V dalším postupu byl k této reakční směsi přidán methylester kyseliny 2-amino-4-ethyl-5-methylthiofen-3-karboxylové (použit 1,0 gram, což je 5 mmolů), což bylo provedeno při teplotě v rozmezí od 0 do 5 °C a teplota takto získané reakční směsi byla potom ponechána stoupnout na teplotu místnosti, načež byla tato směs promíchávána po dobu 18 hodin. Použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku, přičemž zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát (50 mililitrů) a vodu (tři podíly po 20 mililitrech) a organická vrstva byla usušena (síranem hořečnatým), zfiltrována a odpařena za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl potom přečištěn ve chromatografické koloně na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi 20 %-ního diethyletheru v hexanu, načež

následovala krystalizace ze směsi acetonu a hexanu, a tímto shora uvedeným postupem byl získán požadovaný produkt ve formě bezbarvé látky.

Výtěžek : 1,1 gramu (55 %).

P ř í k l a d 30

(stupeň 3)

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-ethyl-6-methyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Podle tohoto příkladu byl methylester kyseliny 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-L-alaninyl]amino-4-ethyl-5-methylthiofen-3-karboxylové cyklizován podobným způsobem jako je postup v příkladu 2, stupeň 2.

Teplota tání : 90 - 92 °C.

δ_H (DMSO- d_6) :

1,08 (3H, t, $J = 7,4\text{Hz}$, CH_3CH_2), 1,42 (3H, d, $J = 7,2\text{Hz}$, CH_3CH), 2,42 (3H, s, CH_3), 2,79 (2H, q, $J = 7,4\text{Hz}$, CH_3CH_2), 4,55 (1H, chin, $J = 7,2\text{Hz}$, CH_3CHNH), 5,06 (2H, m, CH_2Ph), 7,25 - 7,40 (5H, m, C_6H_5), a 8,01 (1H, d, $J = 7,4\text{Hz}$, NH).

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

vypočteno :	61,27 % C	5,41 % H	7,52 % N
nalezeno :	61,53 % C	5,52 % H	7,45 % N.

P ř í k l a d 31

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-isopropyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako je postup podle příkladu 30.

Teplota tání : 139 - 141 °C.

δ_H (DMSO- d_6) :

1,24 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1,43 (3H, d, $J = 7,2\text{Hz}$, CH_3CH),

3,41 (1H, sept, $J = 6,6\text{Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$),
 4,57 (1H, chin, $J = 7,2\text{Hz}$, CH_3CHNH), 5,00 - 5,20 (2H, m, CH_2Ph),
 7,25 - 7,50 (6H, m, C_6H_5 a 6-H), a 8,03 (1H, d, $J = 7,1\text{Hz}$, NH).

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

vypočteno :	61,27 % C	5,41 % H	7,52 % N
nalezeno :	61,19 % C	5,29 % H	6,99 % N.

P ř í k l a d 32

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
 5-isobutyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu

Tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako
 je postup podle příkladu 30.

Teplota tání : 137 - 139 °C.

δ_{H} (DMSO- d_6) :

0,88 (6H, d, $J = 6,6\text{Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$),
 1,43 (3H, d, $J = 7,2\text{Hz}$, CH_3CH),
 1,90 (1H, sept, $J = 6,6\text{Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$),
 2,70 (2H, d, $J = 6,2\text{Hz}$, CH_2CH),
 4,56 (1H, chin, $J = 7,2\text{Hz}$, CH_3CHNH),
 5,00-5,15 (2H, m, CH_2Ph), 7,25-7,50 (6H, m, C_6H_5 a 6-H),
 a 8,02 (1H, d, $J = 7,15\text{Hz}$, NH).

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

vypočteno :	62,16 % C	5,74 % H	7,25 % N
nalezeno :	62,08 % C	5,82 % H	7,35 % N.

P ř í k l a d 33

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
 5-cyklopropyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako
 je postup podle příkladu 30.

Teplota tání : 138 - 140 °C.

δ_H (DMSO- d_6) :

0,70 (2H, m, CH_2), 0,95 (2H, m, CH_2),
 1,43 (3H, d, $J = 7,1\text{Hz}$, CH_3CH), 2,41 (1H, m, CH),
 4,56 (1H, chin., $J = 6,0\text{Hz}$, CH_3CHNH),
 5,06 (2H, d, $J = 2,5\text{Hz}$, CH_2Ph), 7,12 (1H, s, 6-H),
 7,35 (5H, m, 9 C_6H_5) a 8,03 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$, NH).

Analýza pro $C_{19}H_{18}N_2O_4S$:

vypočteno :	61,61 % C	4,90 % H	7,56 % N
nalezeno :	61,46 % C	4,90 % H	7,50 % N.

P ř í k l a d 34

(stupeň 1)

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-amino-4-methoxythiofen-3-karboxylové.

Podle tohoto příkladu byl použit roztok, který obsahoval ethylester kyseliny 2-amino-4-hydroxythiofen-3-karboxylové (použito 750 miligramů, což jsou 4,0 mmoly) v suchém dichlormethanu, přičemž tento roztok byl zpracován trimethyloxoniumtetrafluorboritanem (použito 882 miligramů, což je 6,0 mmolů) a tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno za sníženého tlaku, přičemž získaný zbytek byl přečištěn v chromatografické koloně na silikagelu, kde jako elučního činidla bylo použito 2 %-ního methanolu v dichlormethanu, načež potom následovala krystalizace takto získaného produktu z acetonu, a tímto shora uvedeným postupem byl získán požadovaný produkt ve formě žlutých krystalků.

Teplota tání : 103 - 105 °C.

δ_H (DMSO- d_6) :

1,22 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$, CH_3CH_2), 3,64 (3H, s, OCH_3),
 4,15 (2H, q, $J = 6,8\text{Hz}$, CH_2CH_3), 5,29 (1H, s, 5-H),

7,34, (2H, s, NH₂).

Analýza pro C₈H₁₁NO₃S :

vypočteno :	47,75 % C	5,51 % H	6,96 % N
nalezeno :	47,43 % C	5,42 % H	6,90 % N.

P ř í k l a d 34

(stupeň 2)

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[N-(benzyloxy-karbonyl)-L-alaniny]amino-4-methoxythiofen-3-karboxylové.

Podle tohoto příkladu byl ethylester kyseliny 2-amino-4-hydroxythiofen-3-karboxylové acylován podobným způsobem jako je postup v příkladu 30, stupeň 2.

P ř í k l a d 34

(stupeň 3)

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methoxy-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Podle tohoto příkladu byl ethylester kyseliny 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-L-alaniny]amino-4-methoxythiofen-3-karboxylové cyklizován podobným způsobem jako je postup podle příkladu 2, stupeň 2.

Teplota tání : 173 - 175 °C.

δ_H (DMSO-d₆) :

1,42 (3H, d, J = 7,2Hz, CH₃CH), 3,85 (3H, s, OCH₃), (1H, m, CH₃CHNH), 5,05 (2H, m, CH₂Ph), 6,72 (1H, s, 6-H), 7,25 - 7,50 (5H, m, C₆H₅), a 8,04 (1H, d, J = 7,4Hz, NH)

Analýza pro C₁₇H₁₆N₂O₅S :

vypočteno :	56,66 % C	4,48 % H	7,77 % N
nalezeno :	56,67 % C	4,32 % H	7,69 % N.

07.01.98

P ř í k l a d 35

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)aminomethyl]-5-methyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Podle tohoto příkladu byl použit roztok, který obsahoval N-(benzyloxykarbonyl)glycin (v množství 209 miligramů, což je 1 mmol) v suchém DMF (10 mililitrů), o teplotě v rozmezí 0 až -5 °C, přičemž tento roztok byl zpracován 1-hydroxybenzotriazolem (použito 148 miligramů, což je 1,1 mmolu) a hydrochloridem 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (použito 210 miligramů, což je 1,1 mmolu), přičemž tato reakční směs byla promíchávána po dobu 15 minut. V dalším postupu byla přidána 2-amino-4-methylthiofen-3-karboxylová kyselina (v množství 157 miligramů, což je 1 mmol) a teplota této reakční směs byla potom ponechána stoupnout na teplotu okolí, načež byla tato reakční směs promíchávána po dobu 18 hodin. V dalším postupu byl přidán další podíl DEC (210 miligramů, což je 1,1 mmolu) a tato reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno za sníženého tlaku a získaný zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát (50 mililitrů) a vodu (tři podíly po 20 mililitrech), čímž vznikla organická vrstva, která byla usušena (síranem hořečnatým), zfiltrována a odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl potom přečištěn ve chromatografické koloně naplněné silikagelem, kde jako elučního činidla bylo použito 50 %-ní směsi ethylacetátu a hexanu, načež potom následovala krystalizace ze směsi acetonu a hexanu, přičemž tímto shora uvedeným postupem byl získán požadovaný produkt ve formě bezbarvých jehliček.

Výtěžek : 130 miligramů (39 %).

Teplota tání : 120 - 122 °C.

δ_H (DMSO- d_6) :

2,42 (3H, d, $J = 1,1\text{Hz}$, CH_3), 4,22 (2H, d, $J = 6,05\text{ Hz}$, CH_2NH),
5,08 (2H, s, CH_2Ph), 7,25-7,50 (6H, m, C_6H_5 a 6-H),
7,97 (1H, t, $J = 6,1\text{Hz}$, NH).

Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

vypočteno :	58,17 % C	4,27 % H	8,48 % N
nalezeno :	58,19 % C	4,26 % H	8,50 % N.

P ř í k l a d 36

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminopropyl]-5-methyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako je postup podle příkladu 35.

Teplota tání : 129 - 130 °C.

δ_H (DMSO- d_6) :

0,94 (3H, t, $J = 7,4\text{Hz}$, CH_3CH_2), 1,70-1,90 (2H, m, CH_2CH_3),
2,42 (3H, s, CH_3), 4,35 (1H, m, CHCH_2), 5,04 (2H, m, CH_2Ph),
7,25 - 7,50 (5H, m, C_6H_5), 7,32 (1H, s, 6-H),
8,00 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$, NH).

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

vypočteno :	60,32 % C	5,06 % H	7,82 % N
nalezeno :	60,15 % C	5,13 % H	7,68 % N.

P ř í k l a d 37

(stupeň 1)

Podle tohoto příkladu byl (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-amino-2-(t-butoxy)ethyl]-4,5-dimethyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on připraven podobným způsobem jako je postup podle příkladu 30, stupeň 2.

P ř í k l a d 37

(stupeň 2)

Postup přípravy (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-amino-2-hydroxyethyl]-4,5-dimethyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Podle tohoto provedení bylo použito roztoku, který obsahoval (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-amino-2-(t-butoxy)ethyl]-4,5-dimethyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]-oxazin-4-on (v množství 300 miligramů, což je 0,69 mmolu) v suchém dichlormethanu (5 mililitrů), přičemž tento roztok byl zpracován kyselinou trifluoroctovou (1 mililitr) a potom byl ponechán stát při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno za sníženého tlaku a vzniklý zbytek byl zpracován za azeotropických podmínek s toluenem (dva podíly po 50 mililitrech). Takto získaný zbytek byl přečištěn chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 30 %-ního ethylacetátu v hexanu, přičemž tímto shora popsaným postupem byl získán požadovaný produkt ve formě světlé gumovité látky.

δ_H (DMSO- d_6) :

2,33 (3H, s, CH_3), 2,40 (3H, s, CH_3), 3,75 (2H, m, CH_2), 4,50 (1H, m, CH), 5,05 (3H, m, CH_2Ph a OH), 7,25 - 7,50 (5H, m, C_6H_5), a 7,85 (1H, d, $J = 7,7Hz$, NH).

P ř í k l a d 38

Postup přípravy (S)-2-[N-(butoxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako je postup podle příkladu 35.

Teplota tání : 109 - 111 °C.

δ_H (DMSO- d_6) :

1,38 (12H, m, $(CH_3)_3C + CH_3CH$), 2,42 (3H, s, CH_3),
4,46 (1H, m, $CHCH_3$), 7,30 (1H, s, 6-H), a
7,54 (1H, d, $J = 7,4\text{Hz}$, NH).

Analýza pro $C_{14}H_{18}N_2O_4S$:

vypočteno :	54,18 % C	5,85 % H	9,03 % N
nalezeno :	53,81 % C	5,74 % H	8,90 % N.

P ř í k l a d 39

Postup přípravy soli (S)-2-(1-aminoethyl]-5-methyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu s trifluoroctovou kyselinou.

Podle tohoto příkladu bylo použito roztoku, který obsahoval (S)-2-[N-(t-butoxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on (v množství 200 miligramů, což je 0,61 mmolu) v suchém dichlormethanu (10 mililitrů), přičemž tento roztok byl zpracován anisolem (použito 0,075 mililitru, což je 0,73 mmolu) a kyselinou trifluoroctovou (1,0 mililitr) a tato reakční směs byla potom ponechána stát při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno za sníženého tlaku a získaný zbytek byl zpracováván za azeotropických podmínek s toluenem (dva podíly po 50 mililitrech). Vzniklý zbytek byl potom přečištěn ve chromatografické koloně na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 3 %-ního methanolu v dichlormethanu, a tímto shora popsáním způsobem byl získán požadovaný produkt ve formě světlého gumovitého materiálu.

δ_H (DMSO- d_6) :

1,54 (3H, d, $J = 6,9\text{Hz}$, CH_3CH), 2,45 (3H, d, $J = 1,4\text{Hz}$, CH_3),
4,52 (1H, m, $CHCH_3$), 7,42 (1H, d, $J = 1,1\text{Hz}$, 6-H),
a 8,60-8,80 (3H, v. pás, NH_3^+);
FABMS (pozitivní ion) 211 (MH^+).

P ř í k l a d 40

Postup přípravy (S)-2-[N-(4-methoxyfenoxycarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující sůl (S)-2-(1-aminoethyl)-5-methyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onu a trifluoroctové kyseliny (v množství 100 miligramů, což je 0,37 mmolu) v suchém dichlormethanu, přičemž tento roztok byl zpracován N,N-diisopropylethylaminem (0,065 mililitru, což je 0,37 mmolu) a 4-methoxyfenylchlormravenčanem (0,56 mililitru, což je 0,37 mmolu), a tento roztok byl potom promícháván při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno za sníženého tlaku a získaný zbytek byl přečištěn v chromatografické koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito 20 %-ního ethylacetátu v hexanu, načež potom následovala krystalizace ze směsi acetonu a hexanu, čímž byl získán požadovaný produkt ve formě bezbarvých krystalků.

Teplota tání : 173 - 175 °C;

δ_H (DMSO- d_6) :

1,49 (3H, d, $J = 6,9\text{Hz}$, CH_3CH), 2,43 (3H, d, $J = 0,8\text{Hz}$, CH_3), 3,37 (3H, s, OCH_3), 4,61 (1H, m, CHCH_3), 6,90 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$, 2 x ArH), 7,02 (2H, d, $J = 9,1\text{Hz}$, 2 x ArH), 7,33 (1H, $J = 1,1\text{Hz}$, 6-H), a 8,42 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$, NH).

Analýza pro $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$:

vypočteno :	56,66 % C	4,48 % H	7,77 % N
nalezeno :	56,75 % C	4,25 % H	7,45 % N.

Rovněž byly připraveny následující sloučeniny podle předmětného vynálezu :

07.01.98

Sloučenina, ve které R_3 znamená methylovou skupinu, substituent R_2 v poloze 6 je Cbz-Ala-NH- a substituent v poloze 2 je CHMeNHCbz.

Peptidolytický test na proteázy.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu byly testovány následujícím způsobem :

Roztok inhibitoru byl přidán do roztoku enzymu (0,5 až 1 μ M) zředěného v pufru (50 mM roztok fosforečnanu sodného, 150 mM roztok chloridu sodného, 0,001 mM roztok EDTA, 0,01 %-ní PEG 3400; pH 8,0), tak aby byla dosažena konečná koncentrace inhibitoru 0,01 až 300 μ M v celkovém objemu 25 mikrolitrů. Po 15-ti minutovém předběžném inkubačním intervalu bylo přidáno 15 mikrolitrů roztoku 14-mer peptidového substrátu, Ac-HTYLQASEKFKMWG, přičemž bylo dosaženo finální koncentrace substrátu 250 μ M. Tento vzorek byl potom inkubován při teplotě 27 °C po dobu 1 hodiny, načež následoval přídavek 40 mikrolitrů 5 %-ního roztoku kyseliny trifluoroctové ve vodě. Tento vzorek byl potom analyzován vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (metoda HPLC) ke kvantifikování množství substrátového peptidu a N-koncových a C-koncových štěpících fragmentů. Dále bylo vyhodnoceno procentuální rozštěpení a tato hodnota byla vyjádřena jako zlomek hodnoty získané pro ne-inhibovaný kontrolní vzorek.

Enzym použitý pro testování HSV-2 sestával z proteolyticky aktivní oblasti HSV-2 UL26 homologového proteinu (aminokyselinové zbytky 1 až 247) s přídavkem amino-koncového MGHHHHHHSSA. V mezinárodní patentové přihlášce WO 95/06055 (přihlašovatel SmithKline Beecham

07.01.98

Corp.) se popisuje tato HSV-2 proteázová sekvence.

Enzym použitý v tomto testu na CMV sestával z proteolyticky aktivní oblasti CMV UL80 proteinu (aminokyselinové zbytky 1 až 256) s přidavkem amino-koncového MGHHHHHHHHSSGHIDDDDK. Tento polypeptid byl rozštěpen v oblasti mezi A143 a A144 (přírodní UL 80 číslování), čímž byl získán aktivní heterodimer.

Enzym použitý pro testování VZV sestával z proteolyticky aktivní oblasti VZV genového 33 proteinu (aminokyselinové zbytky 1 až 237).

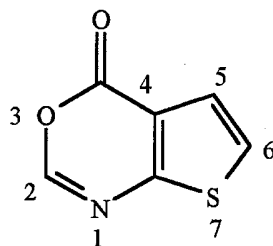
Získané výsledky byly následující :

Sloučeniny podle uvedených příkladů vykazovaly účinnost v jednom nebo ve více výše uvedených testech při koncentraci 10 μ M nebo 1 μ M. Sloučeniny podle příkladů 1-4, 7-10, 12-18, 21-22, 24-29 a 35 vykazovaly > 50 %-ní inhibici jedné nebo více proteáz při koncentraci 1 μ M, přičemž sloučeniny podle příkladů 10, 17, 18, 21, 27; 2, 3, 15, 21, 28; a 8, 15, 21, 28; vykazovaly přednostně účinnost pro HSV-2, resp. CMV a VZV.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Herpesvirus proteázový inhibitor 4H-thieno-[2,3-d][1,3]oxazin-4-onový derivát obecného vzorce I, který je substituován v poloze 2 skupinou $X(Y)NH-CHR_1-$, kde
 X znamená atom vodíku nebo blokující skupinu,
 Y představuje případně přítomnou aminokyselinu a
 R_1 znamená atom vodíku nebo aminokyselinový postranní řetězec.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde tento 4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onový kruhový systém je číslován následujícím způsobem :



přičemž na tomto kruhovém systému mohou být případně přítomny substituenty v 5 a 6 poloze, označované jako R_3 a R_2 , a rovněž tak substituent v poloze 2.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde R_3 a R_2 jestliže jsou přítomny jsou zvoleny ze souboru zahrnujícího halogeny, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxy skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aminoskupiny případně substituované jedním nebo dvěma alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku nebo případně substituované benzylové skupiny, hydroxyalkylové

skupiny, alkylkarbonylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny, případně substituovaná fenylová skupina nebo R_4ZCONH , ve které Z znamená vazbu, kyslík, skupinu NH nebo skupinu $NCOCH_3$, a R_4CO představuje acylovou skupinu, kde zbytek R_4 může znamenat arylovou skupinu, alkylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu, nebo R_3 a R_2 mohou být navzájem spojeny a vytvořit polymethylenovou skupinu obsahující 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku.

4. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 3, ve které X je zvolen ze souboru zahrnujícího arylovou skupinu, alkanoylovou skupinu, (aryl)alkoxykarbonylovou skupinu, (aryl)alkylaminokarbonylovou skupinu, aroylovou skupinu nebo arylsulfonylovou skupinu.

5. Sloučenina podle nároku 4, ve které X je zvolen ze souboru zahrnujícího benzyloxykarbonylovou skupinu, t-butoxykarbonylovou skupinu a případně substituovanou fenylovou skupinu.

6. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 5, ve které Y jestliže je přítomen znamená alanin, asparagin, valin nebo podobnou jinou aminokyselinu.

7. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 6, ve které aminoacylové části $-NH-CHR_1-CO-$, resultující na $NH-CHR_1$ ve sloučenině obecného vzorce I, zahrnují alanin ($R_1 = CH_3$), asparagin, methionin, fenylalanin, serin ($R_1 = CH_2OH$), valin a α -aminomáselnou skupinu ($R_1 = CH_2CH_3$).

8. (S)-2-[N-benzyloxykarbonyl]-1-aminoethyl]-5-methyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

9. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5,6-dimethyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on
10. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-6,7-dihydro-4H,5H-cyklopenta[4,5]thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.
11. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4H[1]benzothieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.
12. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-6-ethoxy-karbonyl-5-methylthieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.
13. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-acetamido-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.
14. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-(N-isobutyrylamino)-4H-thieno[2,3-d][1,3]-oxazin-4-on.
15. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-(N-hexanoylamino)-4H-thieno[2,3-d][1,3]-oxazin-4-on.
16. 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-(1S)-1-(aminoethyl)]-5-methyl-6-[(N-benzyloxykarbonyl-β-alaninyl)amino]-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.
17. 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-(1S)-1-(aminoethyl)]-5-methyl-6-[[6-N(benzyloxykarbonyl)amino]hexanoyl]amino]-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.
18. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-

07.01.98

5-methyl-6-(trifenylfosforanylidenamino)-4H-thieno-
[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

19. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
5-methyl-6-(N-benzoylamino)-4H-thieno[2,3-d][1,3]-
oxazin-4-on.

20. (S)-2-[N(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
5-methyl-6-[(N-isopropoxycarbonyl)amino]-4H-thieno-
[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

21. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
5-methyl-6-[(N-isobutoxykarbonyl)amino]-4H-thieno-
[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

22. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
5-methyl-6-(3-isopropylureido)-4H-thieno[2,3-d][1,3]-
oxazin-4-on.

23. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
5-methyl-6-(3-butylureido)-4H-thieno[2,3-d][1,3]-
oxazin-4-on.

24. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
5-methyl-6-(3-benzylureido)-4H-thieno[2,3-d][1,3]-
oxazin-4-on.

25. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
5-methyl-6-(3-fenylureido)-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-
4-on.

26. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
5-methyl-6-[3-(4-chlorfenyl)ureido]-4H-thieno[2,3-d][1,3]-

07.01.98

oxazin-4-on.

27. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-[3-(4-methoxyfenyl)ureido]-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

28. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-[3-(2-methoxykarbonylfenyl)ureido]-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

29. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-(3-acetyl-3-benzylureido)-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

30. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-amino-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

31. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-(N,N-dimethylamino)-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

32. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-(N,N-dipropylamino)-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

33. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-(N-benzyl-N-methylamino)-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

34. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-6-brom-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

35. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-

5-methyl-6-fenyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

36. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
5-methyl-6-jód-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

37. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
5-ethyl-6-methyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

38. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
5-isopropyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

39. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
5-isobutyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

40. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-5-
cyklopropyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

41. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
5-methoxy-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

42. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)aminomethyl]-
5-methyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

43. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-aminopropyl]-
5-methyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

44. (S)-2-[N-(benzyloxykarbonyl)-1-amino-2-
hydroxyethyl]-4,5-dimethyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-
4-on.

45. (S)-2-[N-(t-butoxykarbonyl)-1-aminoethyl]-
5-methyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

07.01.98

46. (S)-2-(1-aminoethyl)-5-methyl-4H-thieno-[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

47. (S)-2-[N-(4-methoxyfenoxycarbonyl)-1-aminoethyl]-5-methyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on.

48. Farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny podle některého z nároků 8 až 47.

49. Sloučenina podle nároku 1, v podstatě popsaná v tomto textu a s odkazem na příklady.

50. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 49, a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

51. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 49 pro použití jako účinná terapeutická látka.

52. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 49 pro použití při léčení virových onemocnění.

53. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 až 49 pro přípravu léčiva pro použití při léčení virových onemocnění způsobených herpesviry.

54. Způsob léčení virových onemocnění způsobených herpesviry u savců, vyznačující se tím, že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle některého z nároků 1 až 49 tomuto savci, potřebujícímu toto léčení

Zastupuje :

Dr. Pavel Zelený