

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.03.2001**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.03.2000**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/187750**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.01.2003**
(Věstník č. 1/2003)
(86) PCT číslo: **PCT/US01/07452**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/066553**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 3018

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷ :

C 07 F 9/655
C 07 F 9/6558
C 07 F 9/38
C 07 F 9/6539
A 61 K 31/66
A 61 P 3/10

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

(72) Původce:
Bookser Brett C., San Diego, CA, US;
Dang Qun, San Diego, CA, US;
Reddy K. Raja, San Diego, CA, US;

(74) Zástupce:
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Nové inhibitory fruktóza-1,6-bisfosfatázy
obsahující arylovou skupinu

(57) Anotace:
Arylové sloučeniny obecného vzorce I, obsahující fosfonátovou nebo fosforamidátovou skupinu, které jsou účinné jako inhibitory fruktóza-1,6-bisfosfatázy. Popisuje se způsob přípravy a použití těchto sloučenin pro léčení diabetu a dalších onemocnění, při kterém je výhodná inhibice glukoneogeneze, kontrola hladiny glukózy v krvi, snížení ukládání glykogenu nebo snížení hladiny insulinu.

Nové inhibitory fruktóza-1,6-bisfosfatázy obsahující arylovou skupinuOblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových sloučenin obsahujících arylovou skupinu, které obsahují fosfonátovou skupinu a jsou inhibitory fruktóza-1,6-bisfosfatázy. Vynález se také týká způsobu přípravy a použití těchto sloučenin pro léčení diabetu a dalších onemocnění, při kterých je výhodná inhibice glukoneogeneze, kontrola hladiny glukózy v krvi, snížení ukládání glykogenu nebo snížení hladiny insulinu.

Dosavadní stav techniky

Následující popis dosavadního stavu techniky se uvádí za účelem lepšího porozumění předmětu vynálezu, ale nelze jej považovat za úplný popis stavu techniky. Všechny citované publikace jsou zde uvedeny formou odkazu jako celek.

Diabetes mellitus (nebo diabetes) je jedno z nejčastějších onemocnění dnešního světa. Diabetičtí pacienti se dělí do dvou skupin, a to na pacienty s diabetem mellitem typu I (závislým na insulinu) a na pacienty s diabetem mellitem typu II, který není závislý na insulinu (NIDDM). NIDDM tvoří asi 90 % všech diabetiků a odhaduje se, že postihuje 12 až 14 milionů dospělých, a to jenom v USA (6,6 % populace). NIDDM se vyznačuje jak trvalou hyperglykemií, tak nadbytečným postprandiálním vzrůstem hladiny glukózy v krvi. NIDDM je spojen s různými dlouhodobými komplikacemi, včetně mikrovaskulárních onemocnění, jako je retinopathie, nefropatie a neuropatie a makrovaskulárních onemocnění, jako jsou koronární onemocnění srdce. Mnohé studie na zvířatech ukazují, že existuje blízký vztah mezi dlouhodobou hyperglykemií a komplikacemi. Test

kontroly a komplikací diabetu (DCCT) a Stockholmská studie demonstrují poprvé tento vztah u člověka tím, že prokazují, že diabetici závislí na insulinu s přísnější glykemickou kontrolou jsou podstatně méně ohroženi vývojem a postupem těchto komplikací. Očekává se také, že přísnější kontrola bude výhodná také pro pacienty s NIDDM.

Současná léčba používaná pro léčení NIDDM pacientů zahrnuje jak kontrolu ohrožujících faktorů souvisejících s životním stylem, tak farmaceutickou léčbu. Prvním způsobem léčby pacientů s NIDDM je obvykle přísně kontrolovaný režim diety a cvičení, protože velký počet pacientů s NIDDM má nadváhu nebo je obézních (67 %) a protože úbytek hmotnosti může zlepšit vylučování insulinu, citlivost na insulin a vést k normoglykémii. Kvůli špatnému dodržování a špatné odezvě se normalizace hladiny glukózy v krvi vyskytuje u méně, než 30 % těchto pacientů. Pacienti s hyperglykemií nekontrolovanou pouze dietou se následně léčí orálními hypoglykemiky nebo insulinem. Do nedávné doby byly sulfonfylmočoviny jedinou třídou orálních hypoglykemických činidel vhodných pro NIDDM. Léčba sulfonfylmočoviny vede k účinnému snížení hladiny glukózy v krvi pouze u 70 % pacientů a pouze u 40 % pacientů po 10 letech léčby. Aby se dosáhlo odpovídající glykemické kontroly, pacienti, kteří nemají odezvu na dietu a sulfonfylmočoviny se potom léčí denním injekčním podáváním insulinu.

Ačkoli představují sulfonfylmočoviny pro pacienty s NIDDM hlavní způsob léčby, omezují úspěch této léčby čtyři faktory. Jak bylo uvedeno výše, prvním faktorem je to, že velká část NIDDM populace nemá odpovídající odezvu na léčbu sulfonfylmočoviny (tj. primární neúspěch) nebo se stane vůči této léčbě odolnými (tj. sekundární neúspěch). K tomuto dochází zejména u NIDDM

pacientů s pokročilým NIDDM, protože tito pacienti mají závažně zhoršenou sekreci insulinu. Za druhé je léčba sulfonylmočoviny spojena se zvýšeným nebezpečím vážných hypoglykemických příhod. Za třetí je chronická hyperinsulinémie spojená se zvýšením výskytu kardiovaskulárního onemocnění, ačkoli se tento vztah považuje za sporný a neověřený. Za čtvrté jsou sulfonylmočoviny spojené se zvýšením hmotnosti, což vede ke zhoršení periferní citlivosti k insulinu a může se tedy urychlit průběh onemocnění.

Výsledky studie diabetu ve Velké Británii také ukazují, že u pacientů, u kterých je prováděna maximální terapie sulfonylmočovinou, metforminem nebo kombinací těchto dvou látek, nebylo možné udržet trvale normální glykémii po dobu šesti let trvání studie. U.K. Prospective Diabetes Study 16, Diabetes, 44:1249-158 (1995). Z těchto výsledků dále vyplývá nutnost nalézt alternativní způsoby léčby.

Glukoneogeneze z pyruvátu a dalších tříuhlíkatých prekurzorů je vysoce regulovanou biosyntetickou cestou, při které se využívá jedenáct enzymů. Sedm enzymů katalyzuje vratné reakce a jsou společné pro glukoneogenezi a glykolýzu. Čtyři enzymy katalyzují reakce jediné pro glukoneogenezi. Jedná se konkrétně o pyruvátkarboxylázu, fosfoenolpyruvátkarboxykinázu, fruktóza-1,6-bisfosfatázu a glukóza-6-fosfatázu. Celkový tok této cesty se kontroluje specifickými aktivitami těchto enzymů, enzymů, které katalyzují odpovídající kroky řízení glykolýzy a prostřednictvím dostupnosti substrátu. Dietetické faktory (glukóza, tuk) a hormony (insulin, glukagon, glukokortikoidy, epinefrin) současně regulují aktivity enzymů při glukoneogenezi a glykolytické cestě prostřednictvím genové exprese a posttranslačních mechanismů.

Ze čtyř enzymů specifických pro glukoneogenezi je nejvhodnějším cílem pro inhibitor glukoneogeneze založeným na účinnosti a bezpečnosti fruktóza-1,6-bisfosfatáza (dále označovaná jako „FBPáza“). Studie naznačují, že příroda využívá cyklu FBPáza/PFK jako hlavního kontrolního bodu (metabolického spínače) zodpovědného za určení toho, zda metabolický tok probíhá ve směru glykolýzy nebo glukoneogeneze. Claus, a kol., *Mechanisms of Insulin Action*, Belfrage, P. vyd., str. 305-321, Elsevier Science 1992; Regen, a kol. *J. Theor. Biol.* 111: 635-658 (1984); Pilkis, a kol. *Annu. Rev. Biochem.*, 57: 755-783 (1988). FBPáza se v buňkách inhibuje fruktóza-2,6-bisfosfátem. fruktóza-2,6-bisfosfát se váže k substrátovému vazebnému místu enzymu. AMP se váže k allosterickému vazebnému místu enzymu.

Jsou také popsány syntetické inhibitory FBPázy. McNiel uvádí, že analoga fruktóza-2,6-bisfosfátu inhibují FBPázu vazbou k substrátovému místu. *J. Am. Chem. Soc.*, 106: 7851-7853 (1984); U.S. patent č. 4,968,790 (1984). Tyto sloučeniny jsou však relativně slabé a neinhibují vznik glukózy v hepatocytech pravděpodobně následkem špatné penetrace do buněk.

Gruber uvádí, že některé nukleosidy mohou snížit hladinu glukózy v krvi u živočichů prostřednictvím inhibice FBPázy. Tyto sloučeniny projevují svou aktivitu nejprve tím, že se fosforylují na odpovídající monofosfát. EP 0 427 799 B1.

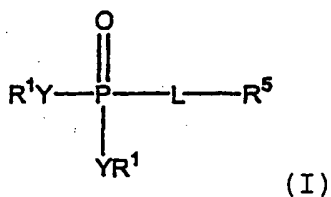
Gruber a kol. U.S. patent č. 5,658,889 popisuje použití inhibitorů AMP místa FBPázy pro léčení diabetu. Mezinárodní patentové přihlášky WO 98/39344, WO/39343, WO 98/39342 a WO 00/14095 popisují specifické inhibitory FBPázy pro léčení diabetu.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká nových arylových sloučenin obsahujících fosfonátovou nebo fosforamidátovou skupinu, které jsou účinnými inhibitory FBPázy. V jiném aspektu se předkládaný vynález týká způsobu přípravy tohoto typu sloučenin a *in vitro* a *in vivo* inhibiční aktivity těchto sloučenin vůči FBPáze. V dalším aspektu předkládaný vynález nabízí klinické použití těchto inhibitorů FBPázy jako způsob léčení nebo prevence onemocnění citlivých na inhibici glukoneogeneze a onemocnění citlivých na snížení hladiny glukózy v krvi.

V dalším aspektu jsou sloučeniny také vhodné při léčení nebo prevenci chorobného nadbytečného ukládání glykogenu a onemocnění, jako jsou kardiovaskulární onemocnění, včetně ateroskleróza, ischemické příhody myokardu a onemocnění, jako jsou metabolické poruchy, jako je hypercholesterolémie, hyperlipidemie, která se vyvolají hyperinsulinmií a hyperglykemií.

Předkládaný vynález se také týká nových sloučenin a způsobů jejich použití, jak je definováno níže ve vzorci I. Vynález také zahrnuje předléčiva sloučenin vzorce I.



Protože tyto sloučeniny mohou obsahovat asymetrická centra, předkládaný vynález se týká nejen racemických směsí těchto sloučenin, ale také jednotlivých stereoizomerů. Předkládaný vynález také zahrnuje farmaceuticky přijatelné a/nebo využitelné soli sloučenin vzorce I, včetně kyselých adičních solí.

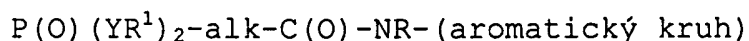
Předkládaný vynález také zahrnuje předléčiva sloučenin vzorce I.

Podrobný popis vynálezu

Definice

Pokud není uvedeno jinak, používají se v celém rozsahu předkládaného vynálezu termíny definované dále.

Nomenklatura skupiny L ve vzorci I začíná skupinou vázanou k atomu fosforu a končí skupinou vázanou k arylovému kruhu. Například pokud L je skupina -alkylkarbonylamino-, míní se tím následující struktura:



Pro J^2 , J^3 , J^4 , J^5 a J^6 a další substituenty aromatického kruhu R^5 jsou substituenty popsány takovým způsobem, že končí skupinou vázanou k aromatickému kruhu. Obecně jsou substituenty popsány tak, že končí skupinou v místě připojení. Například pokud J^2 je alkylarylová skupina, uvažovanou strukturou je skupina alkyl-aryl- G^2 v kruhu.

Termín „arylová skupina“ znamená aromatické skupiny, které obsahují 5 až 14 atomů v kruhu a nejméně jeden kruh obsahuje konjugovaný π -elektronový systém a zahrnují karbocyklickou arylovou skupinu, heterocyklickou arylovou skupinu a biarylovou skupinu, přičemž všechny tyto skupiny mohou být substituované. Mezi vhodné arylové skupiny patří fenylová skupina a furan-2,5-diylová skupina.

Karbocyklické arylové skupiny jsou skupiny, kde kruhovými atomy aromatického kruhu jsou atomy uhlíku. Karbocyklické arylové skupiny zahrnují monocyklické karbocyklické arylové skupiny a

polycyklické nebo kondenzované sloučeniny, jako jsou popřípadě substituované naftylové skupiny.

Heterocyklická arylová skupina nebo heteroarylová skupina jsou skupiny obsahující 1 až 4 heteroatomy jako kruhové atomy v aromatickém kruhu a zbývající kruhové atomy jsou atomy uhlíku. Mezi vhodné heteroatomy patří atom kyslíku, atom síry, atom dusíku a atom selenu. Mezi vhodné heteroarylové skupiny patří furanylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina, pyrrolylová skupina, N-alkylpyrrolylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, pyridyl-N-oxidová skupina, pyrimidylová skupina, pyrazinylová skupina, imidazolylová skupina a podobně, přičemž všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované.

Termín „biarylová skupina“ znamená arylovou skupinu obsahující více, než jeden aromatický kruh obsahující jak kondenzované kruhové systémy, tak arylové skupiny substituované jinými arylovými skupinami. Tyto skupiny mohou být popřípadě substituované. Mezi vhodné biarylové skupiny patří naftylová skupina a bifenylová skupina.

Termín „alicyklický“ znamená sloučeniny, ve kterých jsou kombinované vlastnosti alifatických a cyklických sloučenin. Mezi tyto cyklické sloučeniny patří aromatické, cykloalkylové a přemostěné cykloalkylové skupiny, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady. Cyklická sloučenina zahrnuje heterocykly. Vhodnými alicyklickými skupinami jsou cyklohexenylethylová skupina a cyklohexylethylová skupina. Tyto skupiny mohou být popřípadě substituované.

Termín „popřípadě substituovaný“ nebo „substituovaný“ zahrnuje skupiny substituované jedním až čtyřmi substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová sku-

pina, nižší arylová skupina, nižší arylalkylová skupina, nižší alicyklická skupina, heterocyklická alkylová skupina, hydroxylová skupina, nižší alkoxy skupina, nižší aryloxy skupina, perhalogenalkoxy skupina, arylalkoxy skupina, heteroarylová skupina, heteroaryloxy skupina, heteroarylalkylová skupina, heteroarylalkoxy skupina, azidoskupina, aminoskupina, guanidinoskupina, amidinoskupina, atom halogenu, nižší alkylthioskupina, oxoskupina, acylalkylová skupina, karboxyesterová skupina, karboxylová skupina, karboxamidoskupina, nitroskupina, acyloxy skupina, aminoalkylová skupina, alkylaminoarylová skupina, alkylarylová skupina, alkylaminoalkylová skupina, alkoxyarylová skupina, arylaminoskupina, arylalkylaminoskupina, fosfonoskupina, sulfonylová skupina, -karboxamidoalkylarylová skupina, -karboxamidoarylová skupina, hydroxyalkylová skupina, halogenalkylová skupina, alkylaminoalkylkarboxy skupina, amino-karboxamidoalkylová skupina, kyanoskupina, nižší alkoxyalkylová skupina, nižší perhalogenalkylová skupina a arylalkyloxyalkylová skupina. Tyto případné substituenty nemohou být popřípadě substituované. „Substituovaná arylová skupina“ a „substituovaná heteroarylová skupina“ jsou arylová skupina a heteroarylová skupina substituovaná 1 až 3 substituenty. V jednom aspektu jsou vhodné substituenty vybrány ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová skupina, nižší alkoxy skupina, nižší perhalogenalkylová skupina, atom halogenu, hydroxylová skupina a aminoskupina. Termín „substituovaný“ při popisu skupiny R^5 nezahrnuje anelaci.

Termín „arylalkylová skupina“ znamená alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou. Mezi vhodné arylalkylové skupiny patří benzylová skupina, pikolylová skupina a podobně a tyto skupiny mohou být popřípadě substituované. Termín „arylalkyl“ znamená tedy totéž, jako termín „aryl-alkylen“. „Heteroarylal-

kylová skupina" je alkylenová skupina substituovaná heteroarylovou skupinou.

Termín „-alkylryl-“ znamená skupinu -alk-aryl-, kde „alk“ je alkylenová skupina. Tedy termín „-alkylaryl“ znamená totéž, jako termín „-alkylenaryl-“. „Nižší -alkylaryl-“ je skupina, která obsahuje nižší alkylenovou skupinu.

Termín „nižší“ znamená podle předkládaného vynálezu v souvislosti s organickou skupinou nebo sloučeninou to, že tato skupina nebo sloučenina obsahuje až 10, s výhodou až 6 a výhodněji jeden až čtyři atomy uhlíku. Tyto skupiny mohou být přímé, rozvětvené nebo cyklické.

Termíny „arylamínoskupina“ (a) a „arylalkylamínoskupina“ (b) znamenají v tomto pořadí skupinu -NRR', kde (a) R je arylová skupina a R' je atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina nebo arylová skupina a (b) R je arylalkylová skupina a R' je atom vodíku nebo arylalkylová skupina, arylová skupina, alkylová skupina.

Termín „acylová skupina“ znamená skupinu -C(O)R, kde R je alkylová skupina nebo arylová skupina.

Termín „estery karboxylových kyselin nebo karboxyestery“ znamená skupinu -C(O)OR, kde R je alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina, kdy všechny tyto skupiny mohou být popřípadě substituované.

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

Termín „oxoskupina“ znamená skupinu =O na alkylové skupině.

Termín „amínoskupina“ znamená skupinu -NRR', kde R a R' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodí-

ku, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku mohou být popřípadě substituované; a R a R' mohou tvořit cyklický kruhový systém.

Termín „karbonylaminoskupina“ a „-karbonylaminoskupina-“, znamenají v tomto pořadí skupinu RCONR- a -CONR-, kde každá skupina R je nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina.

Termín „atom halogenu“ nebo „halogen“ znamená atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu.

Termín „-oxyalkylamino-“, znamená skupinu -O-alk-NR-, kde „alk“ je alkylenová skupina a R je atom vodíku nebo alkylová skupina. Tedy „-oxyalkylamino-“ znamená totéž, jako „-oxyalkylenamino-“.

Termín „-alkylaminoalkylkarboxy-“, znamená skupinu -alk-NR-alk-C(O)-O-, kde „alk“ je alkylenová skupina a R je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina. Tedy „-alkylaminoalkylkarboxy-“ znamená totéž, jako „-alkylenaminoalkylenkarboxy-“.

Termín „-alkylaminokarbonyl-“, znamená skupinu -alk-NR-C(O)-, kde „alk“ je alkylenová skupina a R je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina. Tedy „-alkylaminokarbonyl-“ je totéž, jako „-alkylenaminokarbonyl-“.

Termín „-oxyalkyl-“, znamená skupinu -O-alk-, kde „alk“ je alkylenová skupina. Tedy „-oxyalkyl-“ znamená totéž, jako „-oxyalkylen-“.

Termín „-alkylkarboxyalkyl-“, znamená skupinu -alk-C(O)-O-alk-, kde každá skupina „alk“ je nezávisle alkylenová skupina. Tedy „-alkylkarboxyalkyl-“ znamená totéž, jako „-alkylenkarboxyalkylen-“.

Termín „alkylová skupina“ znamená nasycenou alifatickou skupinu zahrnující přímé, rozvětvené a cyklické skupiny. Alkylová skupina může být popřípadě substituovaná. Mezi vhodné alkylové skupiny patří methylová skupina, isopropylová skupina a cyklopropylová skupina.

Termín „cyklická alkylová skupina“ nebo „cykloalkylová skupina“ znamená alkylovou skupinu, která je cyklická a obsahuje 3 až 6 nebo 3 až 10 atomů. Mezi vhodné cyklické skupiny patří norbornylová skupina a cyklopropylová skupina. Tyto skupiny mohou být substituované.

Termín „heterocyklická“ a „heterocyklická alkylová skupina“ znamená cyklické skupiny obsahující 3 až 6 atomů, nebo 3 až 10 atomů, obsahující nejméně jeden heteroatom. V jednom aspektu tyto skupiny obsahují 1 až 3 heteroatomy. Mezi vhodné heteroatomy patří atom kyslíku, atom síry a atom dusíku. Heterocyklické skupiny mohou být vázány prostřednictvím atomu dusíku nebo prostřednictvím kruhových atomů uhlíku. Mezi vhodné heterocyklické skupiny patří pyrrolidinylová skupina, morfolinoskupina, morfolinoethylová skupina a pyridylová skupina. Tyto skupiny mohou být substituované.

Termín „fosfonoskupina“ znamená skupinu $-\text{PO}_3\text{R}_2$, kde R je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina.

Termín „sulfonylová skupina“ znamená skupinu $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}$, kde R je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina.

Termín „alkenylová skupina“ znamená nenasycenou skupinu, která obsahuje nejméně jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík a zahrnuje přímé, rozvětvené nebo cyklické skupiny. Alkenylová skupina

může být popřípadě substituovaná. Mezi vhodné alkenylové skupiny patří allylová skupina. „1-alkenylová skupina“ znamená alkenylovou skupinu, kde se dvojná vazba vyskytuje mezi prvním a druhým atomem uhlíku. Pokud je 1-alkenylová skupina vázána k jiné skupině, například je to substituent W vázaný k cyklickému fosfonátu nebo fosforamidátu, je vázaná k prvnímu uhlíku.

Termín „alkynylová skupina“ znamená nenasycenou skupinu, která obsahuje nejméně jednu trojnou vazbu uhlík-uhlík a zahrnuje přímé, rozvětvené a cyklické skupiny. Alkynylové skupiny mohou být popřípadě substituované. Vhodnou alkynylovou skupinou je ethynylová skupina. „1-alkynylová skupina“ znamená alkynylovou skupinu, kde se trojná vazba vyskytuje mezi prvním a druhým atomem uhlíku. Pokud je 1-alkynylová skupina vázána k jiné skupině, například je to substituent W vázaný k cyklickému fosfonátu nebo fosforamidátu, je vázaná k prvnímu uhlíku.

Termín „alkylenová skupina“ znamená dvouvaznou přímou, rozvětvenou nebo cyklickou nasycenou alifatickou skupinu.

Termín „-cykloalkylen-COOR³“ znamená dvouvaznou cyklickou alkylovou skupinu nebo heterocyklickou skupinu obsahující 4 až 6 atomů v kruhu, s 0 až 1 heteroatomem vybraným ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry. Cyklická alkylová skupina nebo heterocyklická skupina je substituovaná skupinou -COOR³.

Termín „acyloxyskupina“ znamená esterovou skupinu -O-C(O)R, kde R je atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina nebo alicyklická skupina.

Termín „aminoalkyl-“ znamená skupinu $\text{NR}_2\text{-alk-}$, kde „alk“ je alkylenová skupina a R je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina.

Termín „alkylaminoalkyl-“ znamená skupinu alkyl-NR-alk- , kde každá skupina „alk“ je nezávisle alkylenová skupina a R je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina. Tedy „-alkylaminoalkyl-“ znamená totéž, jako „alkylaminoalkylen-“. „Nižší alkylaminoalkyl-“ znamená skupinu, kde každá alkylenová skupina je nižší alkylenová skupina.

Termín „arylaminoalkyl-“ znamená skupinu aryl-NR-alk- , kde „alk“ je alkylenová skupina a R je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina. Tedy „arylaminoalkyl-“ znamená totéž, jako „arylaminoalkylen-“. V „nižší arylaminoalkyl-“ je alkylenovou skupinou nižší alkylenová skupina.

Termín „alkylaminoaryl-“ znamená skupinu alkyl-NR-aryl- , kde „aryl“ je dvouvazná skupina a R je atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina. V „nižší alkylaminoaryl-“ je alkylenovou skupinou nižší alkylová skupina.

Termín „alkyloxyaryl-“ znamená arylovou skupinu substituovanou alkyloxyskupinou. Ve skupině „nižší alkyloxyaryl-“ je alkylovou skupinou nižší alkylová skupina.

Termín „aryloxyalkyl-“ znamená alkylovou skupinu substituovanou aryloxyskupinou. Tedy „aryloxyalkyl-“ znamená totéž, jako „aryloxyalkylen-“.

Termín „arylalkyloxyalkyl-“ znamená skupinu aryl-alk-O-alk- , kde „alk“ je alkylenová skupina. Tedy „arylalkyloxyalkyl-“ znamená totéž, jako „arylalkyloxyalkylen-“. „Nižší arylalkyl-

oxyalkylová skupina" znamená takovou skupinu, kde alkylenové skupiny jsou nižší alkylenové skupiny.

Termín „-alkoxyskupina-" nebo „-alkyloxyskupina-" znamená skupinu -alk-O-, kde „alk" je alkylenová skupina. Tedy "-alkoxy-" a "-alkyloxy-" znamená totéž, jako "-alkylenoxy-". Termín „alkoxy-" znamená skupinu alkyl-O-.

Termín „-alkoxyalkyl-" nebo „-alkyloxyalkyl-" znamená skupinu -alk-O-alk-, kde každá skupina „alk" je nezávisle vybraná z alkylenových skupin. Tedy "-alkoxyalkyl-" a "-alkyloxyalkyl-" znamenají totéž, jako "-alkylenoxyalkylen-". Ve skupině „nižší -alkoxyalkyl-" je každá alkylenová skupina nižší alkylenová skupina.

Termíny „alkylthio-" a „-alkylthio-" znamenají skupiny alkyl-S- a -alk-S-, v tomto pořadí, kde „alk" je alkylenová skupina. Tedy "-alkylthio-" znamená totéž, jako "-alkylenthio-".

Termín „-alkylthioalkyl-" znamená skupinu -alk-S-alk-, kde každá skupina „alk" je nezávisle vybraná z alkylenových skupin. Tedy "-alkylthioalkyl-" znamená totéž, jako "-alkylen-thioalkylen-". Ve skupině „nižší -alkylthioalkyl-" je každá alkylenová skupina nižší alkylenová skupina.

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

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

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

Termín „-alkoxykarbonylamino-" znamená skupinu -alk-O-C(O)-NR¹-, kde „alk" je alkylenová skupina a R¹ je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a aryl-

alkylová skupina. Tedy "-alkoxykarbonylamino-" znamená totéž, jako "-alkylenoxykarbonylamino-".

Termín „-alkylaminokarbonylamino-“, znamená skupinu $-\text{alk}-\text{NR}^1-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^1-$, kde „alk“ je alkylenová skupina a R^1 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina. Tedy "-alkylaminokarbonylamino-" znamená totéž, jako "-alkylenaminokarbonylamino-".

Termíny „amidoskupina“ nebo „karboxamidoskupina“ znamenají skupinu $\text{NR}_2-\text{C}(\text{O})-$ a $\text{RC}(\text{O})-\text{NR}^1-$, kde R a R^1 jsou atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina. Termíny nezahrnují močovinu, $-\text{NRC}(\text{O})-\text{NR}-$.

Termíny „karboxamidoalkylarylová skupina“ a „karboxamidoarylová skupina“ znamenají skupinu $\text{aryl}-\text{alk}-\text{NR}^1-\text{C}(\text{O})-$, a $-\text{NR}^1-\text{C}(\text{O})-$, v tomto pořadí, kde „aryl“ je arylová skupina a „alk“ je alkylenová skupina, R^1 je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina. Tedy „karboxamidoalkylaryl“ znamená totéž, jako „karboxamidoalkylenaryl“.

Termín „-alkylkarboxamido-“, nebo „-alkylkarbonylamino-“, znamenají skupinu $-\text{alk}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$, kde „alk“ je alkylenová skupina a R je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina. Tedy "-alkylkarboxamido-" a "-alkylkarbonylamino-" znamenají totéž, jako "-alkylenkarboxamido-" a "-alkylenkarbonylamino-" v tomto pořadí.

Termín „-alkylaminokarbonyl-“, znamená skupinu $-\text{alk}-\text{NR}-\text{C}(\text{O})-$, kde „alk“ je alkylenová skupina a R je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina. Tedy „alkylaminokarbonyl-“ znamená totéž, jako "-alkylenaminokarbonyl-".

Termín „aminokarboxamidoalkyl-“, znamená skupinu $\text{NR}_2\text{-C(O)-N(R)-alk-}$, kde R je alkylová skupina nebo atom vodíku a „alk“ je alkylenová skupina. Tedy „aminokarboxaminoalkyl-“ znamená totéž, jako „aminokarboxamidoalkylen-“. „Nižší aminokarboxamidoalkyl-“, znamená takové skupiny, kde „alk“ je nižší alkylenová skupina.

Termín „thiokarbonátová skupina“ znamená skupinu -O-C(S)-O- buď v řetězci nebo v cyklické skupině.

Termín „hydroxyalkylová skupina“ znamená alkylovou skupinu substituovanou jednou hydroxylovou skupinou.

Termín „halogenalkylová skupina“ znamená alkylovou skupinu substituovanou jedním atomem halogenu vybraným ze skupiny, kterou tvoří atom jodu, atom chloru, atom bromu, atom fluoru.

Termín „kyanoskupina“ znamená skupinu $\text{-C}\equiv\text{N}$.

Termín „nitroskupina“ znamená skupinu -NO_2 .

Termín „acylalkylová skupina“ znamená skupinu alkyl-C(O)-alk- , kde „alk“ je alkylenová skupina. Tedy „acylalkylová skupina“ znamená totéž, jako „acylalkylenová skupina“.

Termín „heteroarylalkylová skupina“ znamená alkylovou skupinu substituovanou heteroarylovou skupinou.

Termín „perhalogeno“ znamená skupiny, kde každá vazba C-H v alifatické nebo aromatické skupině je nahrazena vazbou C-halogen. Mezi vhodné perhagenoskupiny patří skupina -CF_3 a skupina -CFCl_2 .

Termín „guanidinoskupina“ znamená skupinu -NR-C(NR)-NR_2 a také skupinu $\text{-N=C(NR}_2)_2$, kde každá skupina R je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylo-

vá skupina, alkynylová skupina, arylová skupina a alicyklická skupina, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku jsou popřípadě substituované.

Termín „amidinoskupina“ znamená skupinu $-C(NR)-NR_2$, kde každá skupina R je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, arylová skupina a alicyklická skupina, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku jsou popřípadě substituované.

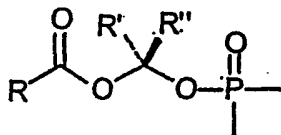
Termín „farmaceuticky přijatelná sůl“ zahrnuje soli sloučenin vzorce I a jejich předléčiv odvozených od kombinace sloučeniny podle předkládaného vynálezu a organické nebo anorganické kyseliny nebo báze. Mezi vhodné kyseliny patří kyselina chlorvodíková, kyselina bromvodíková, kyselina octová, kyselina trifluorctová, kyselina methansulfonová, kyselina p-toluen-sulfonová a kyselina maleinová.

Termín „předléčivo“ znamená podle předkládaného vynálezu jakoukoli sloučeninu, která po podávání do biologického systému generuje „léčebnou“ látku (biologicky aktivní sloučeninu) jako výsledek spontánní chemické reakce (reakcí), enzymově katalyzované chemické reakce (reakcí), a/nebo metabolické chemické reakce (reakcí). Standardní předléčiva vznikají za použití skupin vázaných k funkčním skupinám, například k hydroxylové skupině, thiolové skupině, karboxylové skupině nebo skupině R_2N- , asociovaným s inhibitorem FBPázy a štěpí se *in vivo*. Předléčiva těchto skupin jsou odborníkům v této oblasti známa a často se používají pro zlepšení orální biologické využitelnosti nebo jiných vlastností výhodných pro formulování, doručení nebo aktivitu léčiv. Mezi standardní předléčiva patří estery karboxylátu, kde skupinou je alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, acyloxyalkylová skupina,

alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a také estery hydroxylu, thiolu a aminů, kde vázanou skupinou je acylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, fosfát nebo sulfát, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady. Vynález zahrnuje také standardní předléčiva fosfonových kyselin a mohou představovat R^1 ve vzorci I. Tyto skupiny jsou uvedeny pouze formou příkladů a odborník v této oblasti může připravit další známé varianty těchto předléčiv. Tato předléčiva sloučenin vzorce I jsou součástí předkládaného vynálezu. Předléčiva musí podléhat určité formě chemické transformace za vzniku sloučeniny, která je biologicky aktivní. V některých případech je předléčivo biologicky aktivní, obvykle méně, než léčivo samotné a slouží pro zlepšení účinnosti nebo bezpečnosti prostřednictvím zlepšené orální biologické využitelnosti, farmakodynamický poločas rozpadu, a tak dále.

Termín „esterové předléčivo“ znamená podle vynálezu estery fosfonových kyselin nebo fosforamových kyselin a zahrnuje následující skupiny a kombinace těchto skupin, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady:

[1] Acyloxyalkylestery, které jsou popsány v literatuře (Farquhar a kol., J. Pharm. Sci. 72, 324-325 (1983)) a mají vzorec A

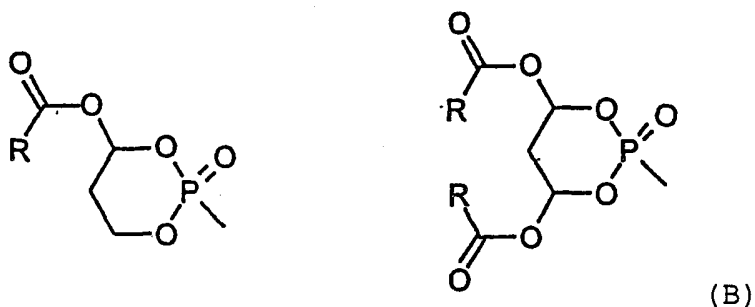


(A)

kde R, R' a R'' jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, alkylarylová skupina a alicyklická

skupina; (viz. Mezinárodní patentové přihlášky WO 90/08155; WO 90/10636).

[2] Dalšími acyloxyalkylestery jsou takové sloučeniny, ve kterých je alicyklický kruh tvořen tak, jak je uvedeno ve vzorci B. Ukázalo se, že tyto estery generují nukleotidy obsahující fosfor uvnitř buněk prostřednictvím předpokládané posloupnosti reakcí začínající deesterifikací s pokračující sérií eliminačních reakcí (například Freed a kol., Biochem. Pharm. 38: 3193-3198 (1989)).

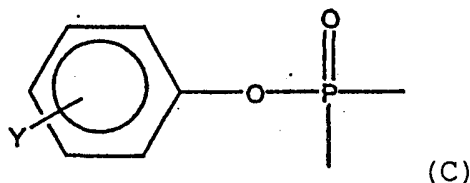


kde R je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, alkylarylová skupina, alkoxy skupina, aryloxy skupina, alkylthio skupina, arylthio skupina, alkylamino skupina, arylamino skupina, cykloalkylová skupina nebo alicyklická skupina.

[3] Další třída těchto dvojnásobných esterů je známá jako alkyloxykarbonyloxymethylestery, jak je uvedeno ve vzorci A, kde R je alkoxy skupina, aryloxy skupina, alkylthio skupina, arylthio skupina, alkylamino skupina a arylamino skupina; R' a R'' jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, alkylarylová skupina a alicyklická skupina, a byla studována v oblasti β -laktamových antibiotik (Tatsuo Nishimura a kol. J. Antibiotics, 1987, 40(1), 81-90; přehled viz. Ferrer, H., Drugs of Today, 1983, 19, 499). V nedávné době Cathy, M. S., a kol. (abstrakt z AAPS Western Regional Meeting, du-

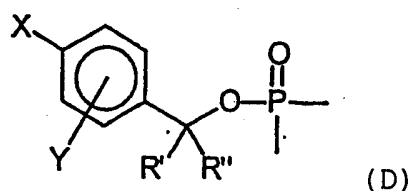
ben, 1997) prokázal, že tato alkyloxykarbonyloxymethylesterová předléčiva na (9-[(R)-2-fosfonomethoxy)propyl]adeninu (PMPA) jsou u psů biologicky využitelná až do 30 %.

[4] Arylestery se také používají jako fosfonátová předléčiva (například Erion, DeLambert a kol., J. Med. Chem. 37: 498, 1994; Serafinowska a kol., J. Med. Chem. 38: 1372, 1995). Fenylové a také mono- a poly-substituované fenylové proestery generují mateřskou fosfonovou kyselinu při studiích prováděných na zvířatech a člověku (vzorec C). Je popsán další přístup, kde Y je ester karboxylové skupiny v poloze ortho vzhledem k fosfonátu. Khamnei a Torrence, J. Med. Chem.; 39: 4109-4115 (1996).



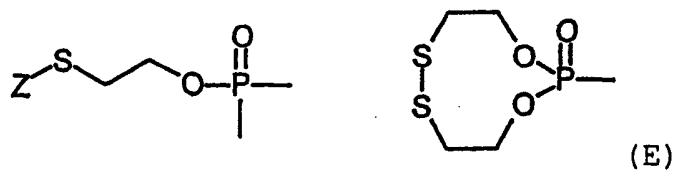
kde Y je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, alkylarylová skupina, alkoxy skupina, acyloxy skupina, atom halogenu, aminoskupina, alkoxykarbonylová skupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina a alicyklická skupina.

[5] Uvádí se také, že benzylestery generují mateřskou fosfonovou kyselinu. V některých případech, za použití substituentů v poloze para, se může urychlit hydrolýza. Benzylové analogy s 4-acyloxy nebo 4-alkyloxy skupinami [vzorec D, X = H, OR nebo O(CO)R nebo O(CO)OR] mohou generovat 4-hydroxysloučeninu působením enzymů, například oxidáz, esteráz a tak dále, snadněji. Příklady této třídy předléčiv jsou popsány v Mitchell a kol., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345 (1992); Brook, a kol. WO 91/19721.



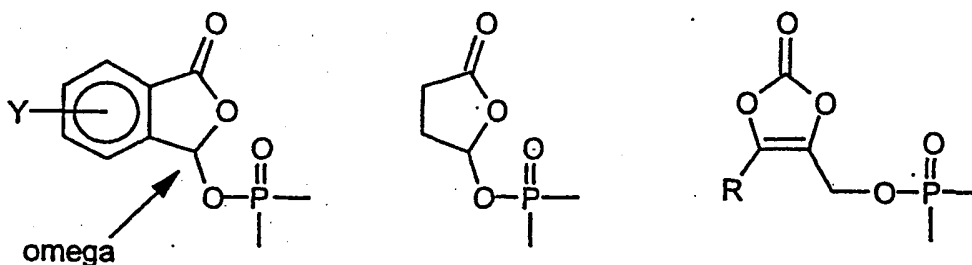
kde X a Y jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, alkylarylová skupina, alkoxy skupina, acyloxy skupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, perhalogenalkylová skupina, atom halogenu nebo alkyloxykarbonylová skupina; a R' a R'' jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, alkylarylová skupina, atom halogenu a alicyklická skupina.

[6] Jsou popsány fosfonátové proestery obsahující thioskupinu, které jsou vhodné pro doručení inhibitorů FBPázy do hepatocytů. Jak je zřejmé ze vzorce E, obsahují tyto proestery chráněnou thioethylovou skupinu. Může být esterifikován jeden nebo více atomů kyslíku fosfonátu. Protože mechanismus, který vede k deesterifikaci vyžaduje vznik volného thiolátu, je možné použít různé chránící skupiny. Disulfid se například redukuje procesem zprostředkovaným reduktázou (Puech a kol., Antiviral Res., 22: 155-174 (1993)). Thioestery budou také po hydrolýze zprostředkované esterázou generovat volné thioláty. Benzaria, a kol., J. Med. Chem., 39:4958 (1996). Jsou také možné cyklické analogy a ukázalo se, že uvolňují fosfonát v izolovaných hepatocytech krys. Tyto cyklické disulfidy uvedené níže nebyly dříve popsány a jsou nové.



kde Z je alkylkarbonylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina nebo alkylthioskupina.

Mezi další příklady vhodných předléčiv patří třída proesterů, jejíž příklady jsou uvedeny v Biller a Magnin (U.S. Patent č. 5,157,027); Serafinowska a kol. (J. Med. Chem. 38, 1372 (1995)); Starrett a kol. (J. Med. Chem. 37, 1857 (1994)); Martin a kol. J. Pharm. Sci. 76, 180 (1987); Alexander a kol., Collect. Czech. Chem. Commun, 59, 1853 (1994)); a EPO patentové přihlášce 0 632 048 A1. Některé popsané strukturní třídy jsou popřípadě substituované, a patří mezi ně kondenzované laktony vázané v poloze omega (vzorce E-1 a E-2) a popřípadě substituované 2-oxo-1,3-dioxoleny vázané prostřednictvím methylenové skupiny k atomu kyslíku na fosforu (vzorec E-3), jako jsou:



3-fthalidyl
E-1

2-oxotetrahydrofu-
ran-5-yl
E-2

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

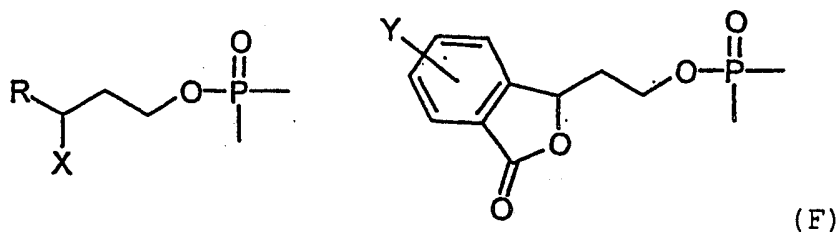
kde R je atom vodíku, alkylová skupina, cykloalkylová skupina nebo alicyklická skupina; a

kde Y je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, alkylarylová skupina, kyanoskupina, alkoxy skupina, acyloxy skupi-

na, atom halogenu, aminoskupina, alicyklická skupina a alkoxykarbonylová skupina.

Předléčiva vzorce E-3 jsou příkladem „popřípadě substituované alicyklické skupiny, kde cyklická skupina obsahuje karbonát nebo thiokarbonát“.

[7] Pro doručení inhibitorů FBPázy do hepatocytů se mohou také použít proestery propylfosfonátu. Tyto proestery obsahují hydroxylovou skupinu a hydroxylové deriváty v poloze 3 propylové skupiny jsou uvedeny ve vzorci F. Skupiny R a X mohou tvořit cyklický kruhový systém, jak je uvedeno ve vzorci F. Může být esterifikováno jeden nebo více atomů kyslíku.



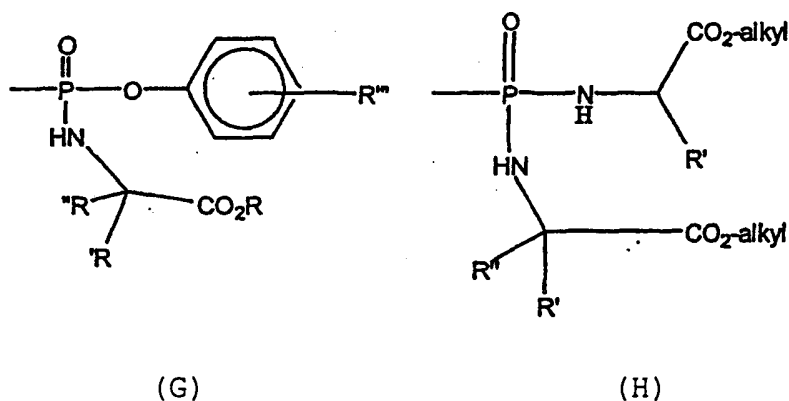
kde R je alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina;

X je atom vodíku, alkylkarbonyloxyskupina, alkyloxykarbonyloxyskupina; a

Y je alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, alkoxyskupina, alkylaminoskupina, alkylthioskupina, atom halogenu, atom vodíku, hydroxylová skupina, acyloxy skupina, aminoskupina.

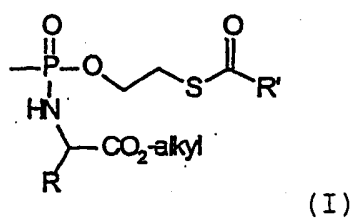
[8] Jako fosfátová předléčiva byly nalezeny deriváty fosforamidátu (například McGuigan a kol., J. Med. Chem., 1999, 42: 393 a odkazy zde citované) a fosfonátová předléčiva (Bi-

schofberger a kol., US 5,798,340 a odkazy zde citované) a mají vzorce G a H.



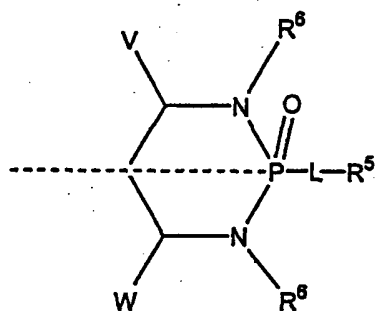
Jako fosfonátová předléčiva byly také studovány cyklické fosforamidáty, protože se předpokládá, že budou stabilnější ve srovnání s necyklickými fosforamidáty (například Starrett a kol., J. Med. Chem., 1994, 37: 1857).

Další typ nukleotidového předléčiva je uveden jako kombinace S-acyl-2-thioethylesteru a fosforamidátu (Egdon a kol., Nucleosides & Nucleotides, 1999, 18, 981), jak je uvedeno ve vzorci I.



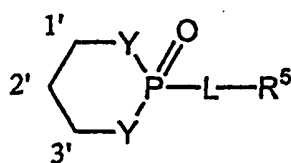
Další předléčiva mohou být založena na sloučeninách známých z literatury a jsou to například substituované ethyly, například bis(trichlorethyl)estery jak je uvedeno v McGuigan, a kol. Bioorg Med. Chem. Lett., 3: 1207-1210 (1993), a fenylové a benzylové kombinované nukleotidestery, jak je uvedeno v Meier, C. a kol. Bioorg. Med. Chem. Lett., 7:99-104 (1997).

Struktura

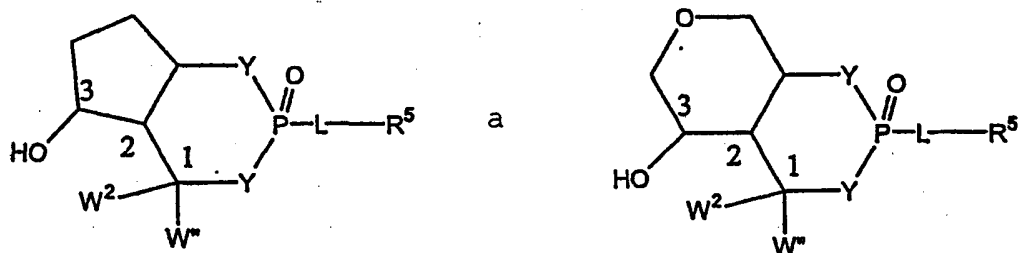


má rovinovou symetrii procházející přes dvojnou vazbu fosfor-kyslík, když $R^6=R^6$, $V=W$, a V a W jsou buď obě otočeny nahoru nebo obě otočeny dolů. Totéž platí o strukturách, kde každá skupina $-NR^6$ je nahrazena skupinou $-O-$. Předpokládá se stereochemie, kde V je trans vzhledem ke dvojně vazbě fosfor-kyslík.

Termíny „cyklický 1',3'-propanester“, „cyklický 1,3-propanester“, „cyklický 1',3'-propanylester“ a „cyklický 1,3-propanylester“ znamenají následující strukturu:

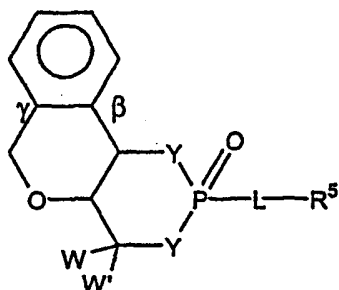


Výraz „ V^2 a Z^2 jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů, popřípadě obsahující 1 heteroatom, substituované hydroxylovou skupinou, acyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou nebo aryloxykarbonyloxyskupinou vázanou k atomu uhlíku, který je tři atomy od obou skupin Y vázaných k fosforu“ zahrnuje následující skupiny:

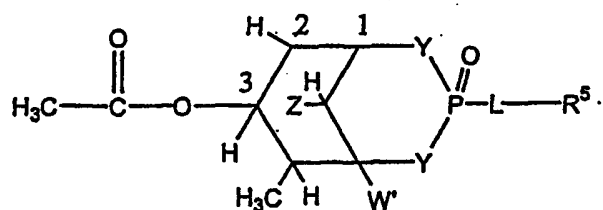


Struktura uvedená výše (vlevo) obsahuje další 3 atomy uhlíku, které tvoří pětičlennou cyklickou skupinu. Tyto cyklické skupiny musí mít popsanou substituci, aby se mohly oxidovat.

Výraz „V a Z jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující jeden heteroatom, kdy jmenovaná cyklická skupina je kondenzovaná k arylové skupině vázané v beta a gama poloze k Y sousedící s V“ zahrnuje následující skupinu:

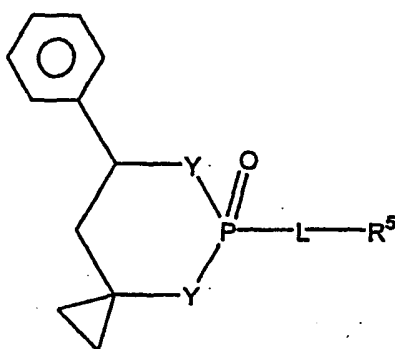


Výraz „V a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 atomů uhlíku za vzniku popřípadě substituované cyklické skupiny obsahující 6 atomů uhlíku a substituované jedním substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkylthiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, vázané k jednomu ze jmenovaných dalších atomů uhlíku, který je tři atomy od Y vázané k fosforu“ zahrnuje následující skupinu:



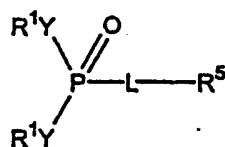
Struktura uvedená výše má acyloxysubstituent, který je tři atomy uhlíku od Y a případný substituent, skupinu CH_3 , na novém, šestičlenném kruhu. V každé z následujících poloh musí být přítomen nejméně jeden atom vodíku: uhlík vázaný k Z; oba atomy uhlíku v poloze alfa vzhledem k uhlíku označenému číslem „3“; a atom uhlíku vázaný k „ $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ “ výše.

Výraz „W a W' jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 2 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 0 až 2 heteroatomy a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina“ zahrnuje následující strukturu:

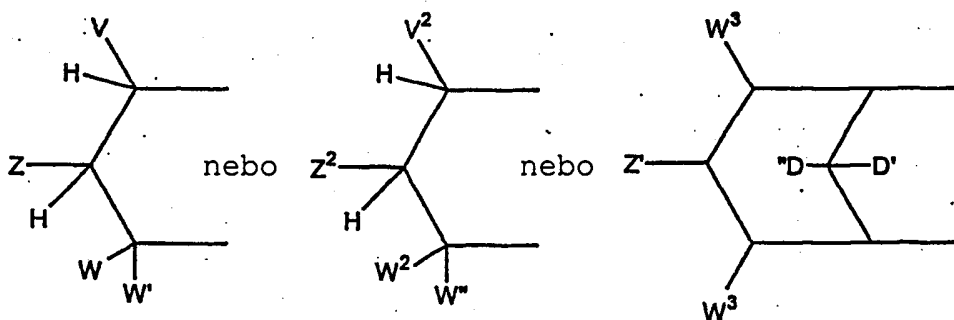


Struktura výše obsahuje jako V arylovou skupinu a spiro-kondenzovanou cyklopropylovou skupinu jako W a W' a Z je atom vodíku.

Termín „cyklický fosfonát“ nebo „cyklický fosforamidát“ znamená skupinu



kde R^1 a R^1 jsou dohromady



kde Y je nezávisle skupina $-O-$ nebo skupina $-NR^6-$. Atom uhlíku vázaný k Z' musí obsahovat C-H vazbu.

Termín „zlepšující“ znamená zvyšující nebo zlepšující specifickou vlastnost.

Termín „zlepšená orální biologická využitelnost“ znamená zvýšení absorpce dávky mateřského léčiva nebo předléčiva (které není podle vynálezu) nejméně o 50 % z gastrointestinálního traktu. V některých případech je tato hodnota nejméně 100 %. Měření orální biologické využitelnosti znamená obvykle měření hladiny předléčiva, léčiva nebo metabolitu léčiva v krvi, tkáni nebo moči po orálním podání v porovnání s měřeními provedenými po systémovém podávání.

Termín „mateřské léčivo“ znamená jakoukoli sloučeninu, která poskytuje stejnou biologicky aktivní sloučeninu. Formou mateřského léčiva je $P(O)(OH)_2-L-R^5$ a standardní předléčiva, jako jsou estery.

Termín „metabolit léčiva“ znamená jakoukoli sloučeninu produkovanou *in vivo* nebo *in vitro* z mateřského léčiva, která může obsahovat biologicky aktivní léčivo.

Termín „metabolit léčiva“ znamená jakoukoli sloučeninu produkovanou *in vivo* nebo *in vitro* z mateřského léčiva, kdy tato sloučenina může zahrnovat biologicky aktivní léčivo.

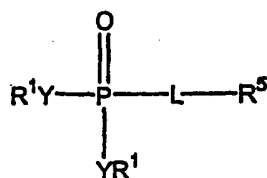
Termín „biologicky aktivní léčivo nebo činidlo“ znamená chemický objekt, který poskytuje biologický účinek. Aktivní léčiva nebo činidla tedy zahrnují sloučeniny, které jsou jako $P(O)(OH)_2-L-R^5$ biologicky aktivní.

Termín „terapeuticky účinné množství“ znamená množství, které má jakýkoli výhodný účinek při léčení onemocnění nebo stavu.

Sloučeniny obecného vzorce I

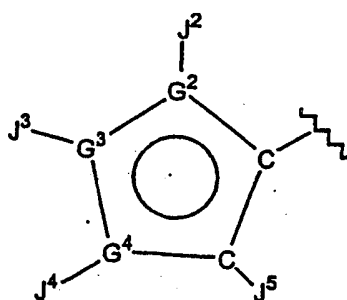
Vhodné alkylové skupiny zahrnují skupiny obsahující 1 až 20 atomů uhlíku. Vhodné arylové skupiny zahrnují skupiny obsahující 1 až 20 atomů uhlíku. Vhodné arylalkylové skupiny zahrnují skupiny, které obsahují 2 až 21 atomů uhlíku. Vhodné acyloxyskupiny zahrnují skupiny obsahující 1 až 20 atomů uhlíku. Vhodné alkylenové skupiny zahrnují skupiny obsahující 1 až 20 atomů uhlíku. Vhodné alicyklické skupiny zahrnují skupiny obsahující 3 až 20 atomů uhlíku. Vhodné heteroarylové skupiny zahrnují skupiny obsahující 1 až 20 atomů uhlíku a 1 až 4 heteroatomy, s výhodou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku, atom fosforu a atom síry. Vhodné heteroalicyklické skupiny zahrnují skupiny obsahující 2 až 20 atomů uhlíku a 1 až 5 heteroatomů, s výhodou nezávisle na sobě vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku, atom fosforu a atom síry.

Ve způsobových nárocích patří mezi reprezentativní příklady následující sloučeniny obecného vzorce I:



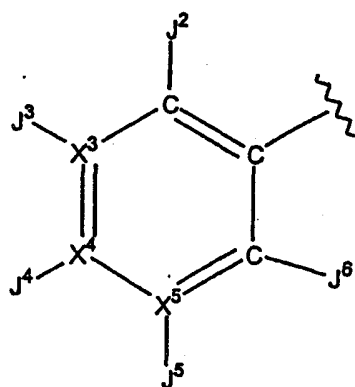
(I)

kde R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří



I(a)

a



I(b)

kde

G^2 Je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku, atom kyslíku a atom síry;

G^3 a G^4 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku, atom dusíku, atom kyslíku a atom síry;

kde a) ne více, než jedna skupina G^2 , G^3 , a G^4 může být atom kyslíku nebo atom síry; b) pokud G^2 je atom kyslíku nebo atom síry, ne více, než jedna skupina G^3 a G^4 je atom dusíku; c) nejméně jedna skupina G^2 , G^3 a G^4 je atom uhlíku; a d) G^2 , G^3 a G^4 nejsou všechny atom uhlíku;

X^3 , X^4 , a X^5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku a atom dusíku, kde ne více, než dvě skupiny X^3 , X^4 a X^5 mohou být atom dusíku;

J^2 , J^3 , J^4 , J^5 a J^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, skupina $-S(O)_2NR^4_2$, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-SO_2R^3$, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, alkylarylová skupina, perhalogenalkylová skupina, halogenalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, skupina alkylen-OH, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-OR^{11}$, skupina alkylen- $-NR^4_2$, skupina -alkylen-CN, skupina -CN, skupina $-C(S)NR^4_2$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-N_3$, skupina $-NO_2$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$ a skupina $-NR^{18}COR^2$;

L je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:

i) můstkující skupina obsahující 2 až 4 atomy měřeno přes nejmenší počet atomů spojujících atom uhlíku aromatického kruhu a atom fosforu a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -furanyl-, skupina -thienyl-, skupina -pyridyl-, skupina -oxazolyl-, skupina -imidazolyl-, skupina -fenyl-, skupina -pyrimidinyl-, skupina -pyrazinyl- a skupina -alkynyl-, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované; a

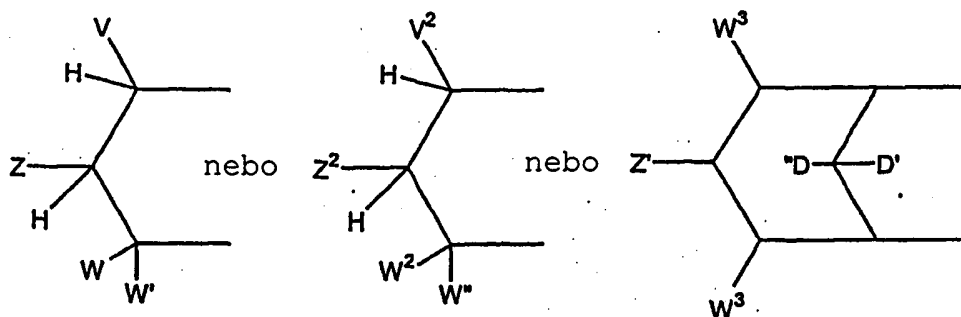
ii) můstkující skupina obsahující 3 až 4 atomy měřeno přes nejmenší počet atomů spojujících atom uhlíku aromatického kruhu a atom fosforu a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -alkoxy-, skupina -alkylthio-, skupina -alkylkarbonyloxy-, skupina -alkyl-S(O)-, skupina -alkyl-S(O)₂- a skupina -alkoxyalkyl-, kdy všechny tyto skupiny, jsou popřípadě substituované;

Y je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -O- a skupina -NR⁶-;

pokud Y je skupina -O-, potom R¹ vázaná k -O- je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát nebo thiokarbonát, popřípadě substituovaná skupina -arylalkylen-, skupina -C(R²)₂OC(O)NR²₂, skupina -NR²-C(O)-R³, skupina -C(R²)₂-OC(O)R³, skupina -C(R²)₂-O-C(O)OR³, skupina -C(R²)₂OC(O)SR³; skupina -alkyl-S-C(O)R³, skupina -alkyl-S-S-alkylhydroxy, a skupina -alkyl-S-S-S-alkylhydroxy;

pokud jedna skupina Y je skupina -NR⁶-, a R¹ k ní vázaná je skupina -(CR¹²R¹³)_nC(O)-R¹⁴, potom druhá skupina -YR¹ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina NR¹⁵R¹⁶, skupina -OR⁷ a skupina NR⁶-(CR¹²R¹³)_n-C(O)R¹⁴;

nebo pokud každá skupina Y je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -O- a skupina -NR⁶-, potom R¹ a R¹ jsou dohromady skupina -alkyl-S-S-alkyl- za vzniku cyklické skupiny, nebo R¹ a R¹ jsou dohromady skupina



kde

a) V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substi-

tuovaná heteroarylová skupina, 1-alkynylová skupina a 1-alkenylová skupina;

Z je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{SR}^2$, skupina $-\text{CHR}^2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2$ arylová skupina, skupina $-\text{CH}(\text{aryl})\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{C}=\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{NR}^2_2$, skupina $-\text{OCOR}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{SCOR}^3$, skupina $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ arylová skupina, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^{19}$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^{19}$; nebo

V a Z jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, kdy jmenovaná cyklická skupina je kondenzovaná k arylové skupině v poloze beta a gamma vzhledem k Y sousedící s V; nebo

Z a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

W a W' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina a skupina R^9 ; nebo

W a W' jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 2 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 0 až 2 heteroatomy a V musí být arylová skupina, substituovaná arylo-

vá skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

b) V^2 , W^2 a W'' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina;

Z^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2OC(O)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)R^3$, skupina $-CHR^2OCO_2R^3$, skupina $-CHR^2OC(O)SR^3$, skupina $-CHR^2OC(S)OR^3$, skupina $-CH(aryl)OH$, skupina $-CH(CH=CR^2_2)OH$, skupina $-CH(C\equiv CR^2)OH$, skupina $-SR^2$; $-CH_2NH$ -arylová skupina, $-CH_2$ arylová skupina; nebo

V^2 a Z^2 jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů v kruhu, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a substituované skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, nebo aryloxykarbonyloxyskupina vázanou k atomu uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k fosforu;

c) Z' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OCO_2R^3$, a skupina $-OC(O)SR^3$;

D' je atom vodíku;

D'' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, skupina $-OR^2$, skupina $-OH$, a skupina $-OC(O)R^3$;

každá skupina W^3 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina,

heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina, a 1-alkynylová skupina;

p je celé číslo 2 nebo 3;

s podmínkami, že:

a) V, Z, W, W' nejsou všechny atom vodíku a V^2 , Z^2 , W^2 , W'' nejsou všechny atom vodíku; a

R^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina R^3 a atom vodíku;

R^3 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, -alkylenarylová skupina a arylová skupina, nebo jsou R^4 a R^4 dohromady vázány prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě zahrnujících jeden heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

R^6 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižší acylová skupina, nebo je dohromady s R^{12} vázána prostřednictvím 1 až 4 atomů uhlíku za vzniku cyklické skupiny;

R^7 je nižší skupina R^3 ;

každá skupina R^9 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina, nebo R^9 a R^9 dohromady tvoří cyklickou alkylovou skupinu;

R^{11} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2$, a skupina $-OR^2$; a

každá skupina R^{12} a R^{13} je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší arylová skupina, nižší arylalkylová skupina, kdy všechny jsou popřípadě substituované, nebo R^{12} a R^{13} jsou dohromady vázány prostřednictvím řetězce 2 až 6 atomů, popřípadě zahrnujících 1 heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry, za vzniku cyklické skupiny;

každá skupina R^{14} je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^{17}$, skupina $-N(R^{17})_2$, skupina $-NHR^{17}$, skupina $-SR^{17}$, a skupina NR^2OR^{20} ;

R^{15} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší arylalkylová skupina, nižší arylová skupina, nižší arylalkylová skupina, nebo je dohromady s R^{16} vázána prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě zahrnujících 1 heteroatom vybraný z atomu kyslíku, atomu dusíku a atomu síry;

R^{16} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$, atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší arylová skupina, nižší arylalkylová skupina, nebo dohromady s R^{15} je vázána prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě včetně jednoho heteroatomu vybraného ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

každá skupina R^{17} je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová skupina, nižší arylová skupina, a nižší arylalkylová skupina, nebo jsou R^{17} a R^{17} na atomu dusíku dohromady vázány prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě včetně 1 heteroatomu vybraného ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

R^{18} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší skupina R^3 ;

R^{19} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší acylová skupina;

R^{20} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší skupina R^3 , a skupina $-C(O)-(R^3)$ obsahující nižší skupinu R^3 ;

n je celé číslo 1 až 3;

s podmínkami, že:

1) pokud X^3 , X^4 , nebo X^5 je atom dusíku, potom příslušná skupina J^3 , J^4 , nebo J^5 je nula;

2) pokud G^2 , G^3 , nebo G^4 je atom kyslíku nebo atom síry, potom příslušná skupina J^2 , J^3 , nebo J^4 je nula;

3) pokud G^3 nebo G^4 je atom dusíku, potom příslušná skupina J^3 nebo J^4 není atom halogenu nebo skupina přímo vázaná k G^3 nebo G^4 prostřednictvím heteroatomu;

4) pokud obě skupiny Y jsou skupina $-NR^6-$ a R^1 a R^1 nejsou vázány za vzniku cyklického fosforamidátu, potom nejméně jedna skupina R^1 je skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$;

5) R^1 může být vybrána z nižší alkylové skupiny pouze pokud druhá skupina YR^1 je skupina $NR^6-C(R^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$;

a jejich farmaceuticky přijatelná předléčiva a soli.

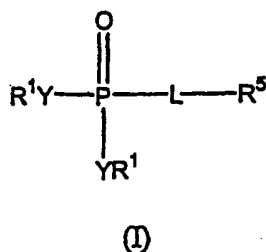
Ve způsobových nárocích patří mezi vhodné skupiny L

i) můstkující skupina obsahující 2 až 4 atomy měřeno přes nejmenší počet atomů spojujících atom uhlíku aromatického kruhu a atom fosforu a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří sku-

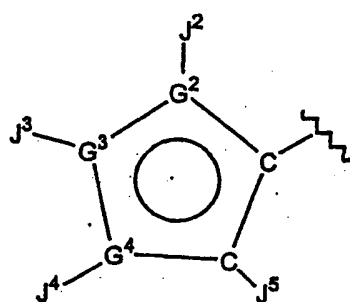
pina -furanyl-, skupina -thienyl-, skupina -pyridyl-, skupina -oxazolyl-, skupina -imidazolyl-, skupina -pyrimidinyl-, skupina -pyrazinyl- a skupina -alkynyl-, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované; a

ii) můstkující skupina obsahující 3 až 4 atomy měřeno přes nejmenší počet atomů spojujících atom uhlíku aromatického kruhu a atom fosforu a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -alkoxy-, skupina -alkylthio-, skupina -alkylkarbonyloxy-, skupina -alkyl-S(O)-, skupina -alkyl-S(O)₂- a skupina -alkoxyalkyl-, kdy všechny tyto skupiny, jsou popřípadě substituované.

V jednom aspektu podle předkládaného vynálezu ve způsobových nárocích a v nárocích vedených na sloučeniny jsou předmětem podle vynálezu následující sloučeniny obecného vzorce I:

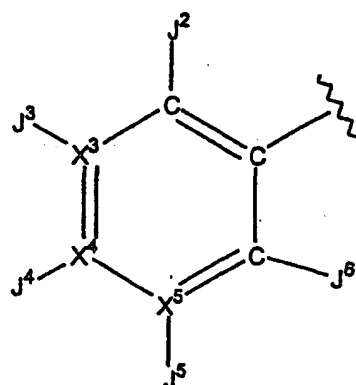


kde R⁵ je vybrána ze skupiny, kterou tvoří



I(a)

a



I(b)

kde

G^2 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku, atom kyslíku a atom síry;

G^3 a G^4 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku, atom dusíku, atom kyslíku a atom síry;

kde a) ne více, než jedna skupina G^2 , G^3 , a G^4 může být atom kyslíku nebo atom síry; b) pokud G^2 je atom kyslíku nebo atom síry, ne více, než jedna skupina G^3 a G^4 je atom dusíku; c) nejméně jedna skupina G^2 , G^3 a G^4 je atom uhlíku; a d) G^2 , G^3 a G^4 nejsou všechny atom uhlíku;

X^3 , X^4 a X^5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku a atom dusíku, kde ne více, než dvě skupiny X^3 , X^4 a X^5 mohou být atom dusíku;

J^2 , J^3 , J^4 , J^5 a J^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, skupina $-S(O)_2NR^4_2$, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-SO_2R^3$, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, alkylarylová skupina, perhalogenalkylová skupina, halogenalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová

skupina, skupina alkylen-OH, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-OR^{11}$, skupina alkylen- NR^4_2 , skupina -alkylen-CN, skupina -CN, skupina $-C(S)NR^4_2$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-N_3$, skupina $-NO_2$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$ a skupina $-NR^{18}COR^2$;

L je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:

i) můstkující skupina obsahující 2 až 4 atomy měřeno přes nejmenší počet atomů spojujících atom uhlíku aromatického kruhu a atom fosforu a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -furanyl-, skupina -thienyl-, skupina -pyridyl-, skupina -oxazolyl-, skupina -imidazolyl-, skupina -fenyl-, skupina -pyrimidinyl-, skupina -pyrazinyl- a skupina -alkynyl-, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované; a

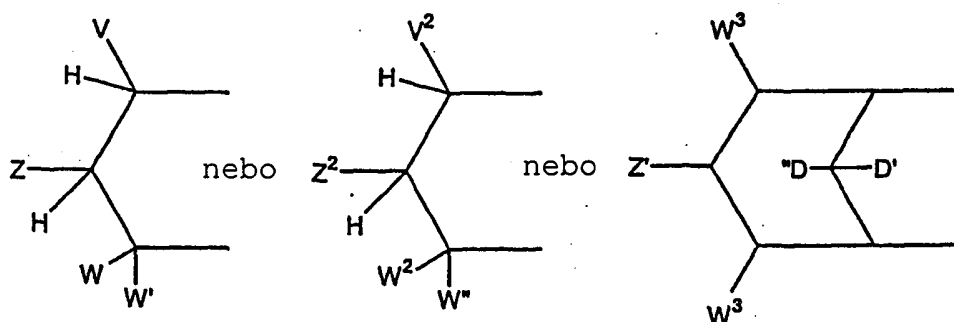
ii) můstkující skupina obsahující 3 až 4 atomy měřeno přes nejmenší počet atomů spojujících atom uhlíku aromatického kruhu a atom fosforu a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -alkoxy- a skupina -alkoxyalkyl-, kdy všechny tyto skupiny, jsou popřípadě substituované;

Y je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -O- a skupina $-NR^6-$;

pokud Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná k -O- je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát nebo thiokarbonát, popřípadě substituovaná skupina -arylalkylen-, skupina $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$, skupina $-NR^2-C(O)-R^3$, skupina $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$, skupina $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$, skupina $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$; skupina -alkyl-S-C(O) R^3 , skupina -alkyl-S-S-alkylhydroxy a skupina -alkyl-S-S-S-alkylhydroxy;

pokud jedna skupina Y je skupina $-NR^6-$ a R^1 k ní vázaná je skupina $-(CR^{12}R^{13})_nC(O)-R^{14}$, potom druhá skupina $-YR^1$ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-NR^{15}R^{16}$, skupina $-OR^7$ a skupina $NR^6-(CR^{12}R^{13})_nC(O)R^{14}$;

nebo pokud každá skupina Y je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-O-$ a skupina $-NR^6-$, potom R^1 a R^1 jsou dohromady skupina $-alkyl-S-S-alkyl-$ za vzniku cyklické skupiny, nebo R^1 a R^1 jsou dohromady skupina



kde

a) V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkynylová skupina a 1-alkenylová skupina;

Z je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2OC(O)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)OR^3$, skupina $-CHR^2OC(O)SR^3$, skupina $-CHR^2OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-CHR^2N_3$, $-CH_2$ arylová skupina, skupina $-CH(aryl)OH$, skupina $-CH(CH=CR^2_2)OH$, skupina $-CH(C=CR^2)OH$, skupina $-R^2$, skupina $-NR^2_2$, skupina $-OCOR^3$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina $SCOR^3$, skupina $-SCO_2R^3$, skupina $-NHCOR^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, $-CH_2NH$ -arylová skupina, skupina $-(CH_2)_p-OR^{19}$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^{19}$; nebo

V a Z jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, kdy jmenovaná cyklická skupina je kondenzovaná k arylové skupině v poloze beta a gamma vzhledem k Y sousedící s V; nebo

Z a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

W a W' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina a skupina R⁹; nebo

W a W' jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 2 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 0 až 2 heteroatomy a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

b) V², W² a W'' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina;

Z² je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -CHR²OH, skupina -CHR²OC(O)R³, skupina -CHR²OC(S)R³, skupina -CHR²OCO₂R³, skupina -CHR²OC(O)SR³, skupina -CHR²OC(S)OR³, skupina -CH(aryl)OH, sku-

pína $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{SR}^2$; $-\text{CH}_2\text{NH}$ -arylová skupina, $-\text{CH}_2$ arylová skupina; nebo

V^2 a Z^2 jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů v kruhu, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a substituované skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina nebo aryloxykarbonyloxyskupina vázanou k atomu uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k fosforu;

c) Z' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ a skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$;

D' je atom vodíku;

D'' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{OH}$ a skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$;

každá skupina W^3 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina;

p je celé číslo 2 nebo 3;

s podmínkami, že:

a) V , Z , W , W' nejsou všechny atom vodíku a V^2 , Z^2 , W^2 , W'' nejsou všechny atom vodíku; a

R^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina R^3 a atom vodíku;

R^3 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, -alkylenarylová skupina a arylová skupina, nebo jsou R^4 a R^4 dohromady vázány prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě zahrnujících jeden heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

R^6 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižší acylová skupina, nebo je dohromady s R^{12} vázána prostřednictvím 1 až 4 atomů uhlíku za vzniku cyklické skupiny;

R^7 je nižší skupina R^3 ;

každá skupina R^9 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina, nebo R^9 a R^9 dohromady tvoří cyklickou alkylovou skupinu;

R^{11} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2_2$, a skupina $-OR^2$; a

každá skupina R^{12} a R^{13} je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší arylová skupina, nižší arylalkylová skupina, kdy všechny jsou popřípadě substituované, nebo R^{12} a R^{13} jsou dohromady vázány prostřednictvím řetězce 2 až 6 atomů, popřípadě zahrnujících 1 heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry, za vzniku cyklické skupiny;

každá skupina R^{14} je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^{17}$, skupina $-N(R^{17})_2$, skupina $-NHR^{17}$, skupina $-SR^{17}$, a skupina NR^2OR^{20} ;

R^{15} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší arylalkylová skupina, nižší arylová skupina, nižší arylalkylová skupina, nebo je dohromady s R^{16} vázána prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě zahrnujících 1 heteroatom vybraný z atomu kyslíku, atomu dusíku a atomu síry;

R^{16} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$, atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší arylová skupina, nižší arylalkylová skupina, nebo dohromady s R^{15} je vázána prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě včetně jednoho heteroatomu vybraného ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

každá skupina R^{17} je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová skupina, nižší arylová skupina, a nižší arylalkylová skupina, nebo jsou R^{17} a R^{17} na atomu dusíku dohromady vázány prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě včetně 1 heteroatomu vybraného ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

R^{18} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší skupina R^3 ;

R^{19} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší alkylová skupina;

R^{20} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší skupina R^3 , a skupina $-C(O)-(R^3)$ obsahující nižší skupinu R^3 ;

n je celé číslo 1 až 3;

s podmínkami, že:

1) pokud X^3 , X^4 nebo X^5 je atom dusíku, potom příslušná skupina J^3 , J^4 , nebo J^5 je nula;

2) pokud L je substituovaná furanylová skupina, potom nejméně jedna skupina J^2 , J^3 , J^4 a J^5 není atom vodíku nebo nula;

3) pokud L není substituovaná furanylová skupina, potom nejméně dvě skupiny J^2 , J^3 , J^4 a J^5 ve vzorci Ia nebo J^2 , J^3 , J^4 a J^5 ve vzorci Ib nejsou atom vodíku nebo nula;

4) pokud G^2 , G^3 , nebo G^4 je atom kyslíku nebo atom síry, potom příslušná skupina J^2 , J^3 , nebo J^4 je nula;

5) pokud G^3 nebo G^4 je atom dusíku, potom příslušná skupina J^3 nebo J^4 není atom halogenu nebo skupina přímo vázaná k G^3 nebo G^4 prostřednictvím heteroatomu;

6) pokud obě skupiny Y jsou skupina $-NR^6-$ a R^1 a R^1 nejsou vázány za vzniku cyklického fosforamidátu, potom nejméně jedna skupina R^1 je skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$;

7) pokud L je skupina -alkylkarbonylamino- nebo skupina -alkylaminokarbonyl-, potom X^3 , X^4 a X^5 nejsou všechny atom uhlíku;

8) pokud L je skupina -alkoxyalkyl- a X^3 , X^4 a X^5 jsou všechny atom uhlíku, potom ani J^3 , ani J^5 nemůže být substituovaná acylovaným aminem;

9) pokud R^5 je substituovaná fenylová skupina, potom J^3 , J^4 a J^5 není purinylová skupina, purinylalkylenová skupina, deaza-purinylová skupina nebo deazapurinylalkylenová skupina;

10) R^1 může být vybrána z nižší alkylové skupiny pouze pokud druhá skupina YR^1 je skupina $NR^6-C(R^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$;

11) pokud R^5 je substituovaná fenylová skupina a L je 1,2-ethylnylová skupina, potom J^3 nebo J^5 není heterocyklická skupina;

12) pokud L je 1,2-ethylnylová skupina, potom X^3 nebo X^5 nemůže být atom dusíku;

a jejich farmaceuticky přijatelná předléčiva a soli.

V jednom aspektu se předkládaný vynález týká sloučenin obecného vzorce Ia.

V jednom aspektu se předkládaný vynález týká sloučenin obecného vzorce Ib.

V jednom aspektu se předkládaný vynález týká sloučenin obecného vzorce I s další podmínkou, že pokud L je skupina -alkoxyalkyl- a R^5 je substituovaná thienylová skupina, substituovaná furanylová skupina nebo substituovaná fenylová skupina, potom J^3 , J^4 nebo J^5 není atom halogenu nebo alkenylová skupina.

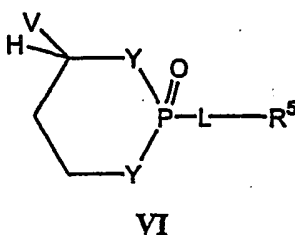
V jiném aspektu jsou předmětem podle vynálezu sloučeniny obecného vzorce I s další podmínkou, že pokud L je skupina -alkoxyalkyl-, potom R^5 není substituovaná thienylová skupina, substituovaná furanylová skupina nebo substituovaná fenylová skupina.

V dalším aspektu jsou předmětem podle předkládaného vynálezu sloučeniny obecného vzorce I s další podmínkou, že pokud L je skupina -alkoxykarbonyl- a X^3 , X^4 a X^5 jsou všechny atom uh-

líku, potom ani J^2 , ani J^6 není skupina vázaná prostřednictvím atomu dusíku.

V dalším aspektu se předkládaný vynález týká sloučenin obecného vzorce I s další podmínkou, že pokud L je skupina -alkoxyalkyl- nebo skupina -alkoxykarbonyl-, potom R^5 není substituovaná fenylová skupina.

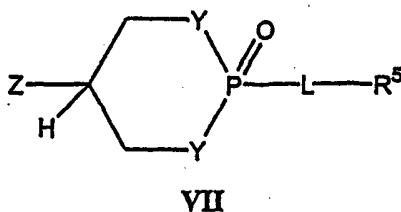
Podle jednoho aspektu se předkládaný vynález týká sloučenin obecného vzorce I, kde jmenovaným předléčivem je sloučenina obecného vzorce VI:



kde

V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina. V dalším aspektu se vynález týká těchto sloučenin, kde V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří fenylová skupina a substituovaná fenylová skupina. V dalším aspektu se vynález týká těchto sloučenin, kde V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří 3,5-dichlorfenylová skupina, 3-brom-4-fluorfenylová skupina, 3-chlorfenylová skupina, 2-bromfenylová skupina, 3-bromfenylová skupina a 4-pyridylová skupina.

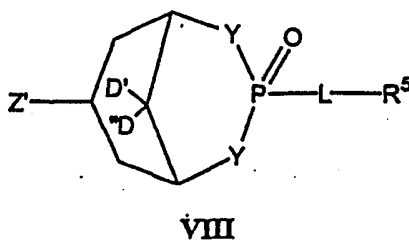
V jednom aspektu se předkládaný vynález týká sloučenin obecného vzorce I, kde jmenovaným předléčivem je sloučenina obecného vzorce VII:



kde

Z^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$ a $-\text{CH}_2$ arylová skupina. V dalším aspektu jsou těmito sloučeninami sloučeniny, kde Z^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ a skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$. V dalším aspektu jsou těmito sloučeninami sloučeniny, kde R^2 je atom vodíku.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem podle předkládaného vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde jmenovaným předléčivem je sloučenina obecného vzorce VIII

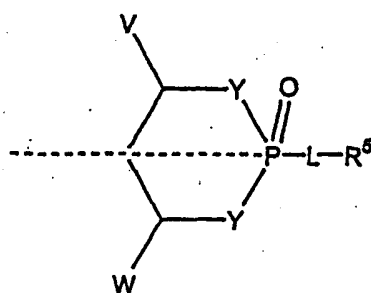


kde Z' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{OH}$, skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ a skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$;

D' je atom vodíku; a

D'' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, skupina $-\text{OH}$, a skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$.

Podle dalšího aspektu se předkládaný vynález týká sloučenin, kde W' a Z jsou atom vodíku, W a V jsou obě stejná arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, nebo substituovaná heteroarylová skupina; a obě skupiny Y jsou stejná skupina $-NR^6-$, tak, že skupina fosfonátového nebo fosforamidátového předléčiva:

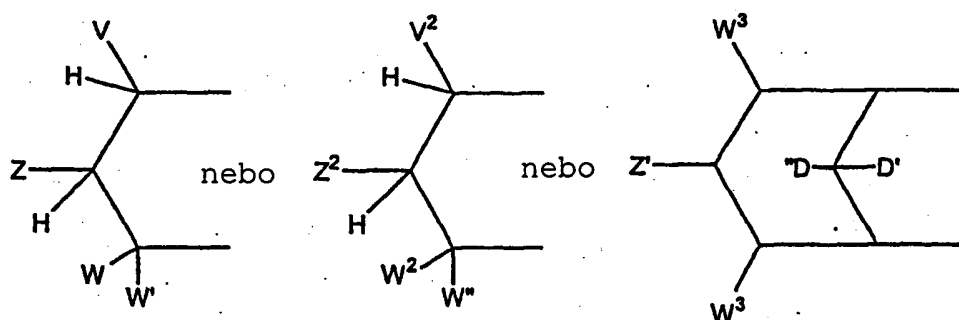


má rovinnou symetrii, kdy rovina prochází dvojnou vazbou fosfor-kyslík.

V jednom aspektu se předkládaný vynález týká sloučenin obecného vzorce I, kde pokud Y je skupina $-O-$, potom R^1 vázaná ke skupině $-O-$ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát nebo thiokarbonát, popřípadě substituovaná skupina arylalkylen-, skupina $-C(R^2)_2OC(O)R^3$, skupina $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$, skupina $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$, skupina $-alkyl-S-C(O)R^3$, a $-alkyl-S-S-alkylhydroxylová$ skupina;

pokud Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 vázaná ke skupině $-NR^6-$ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a skupina $-(CR^{12}R^{13})_nC(O)R^{14}$;

nebo pokud každá skupina Y je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-O-$ a skupina $-NR^6-$, potom R^1 a R^1 jsou dohromady skupina



kde

a) V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkynylová skupina a 1-alkenylová skupina;

Z je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{SR}^2$, skupina $-\text{CHR}^2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2$ arylová skupina, skupina $-\text{CH}(\text{aryl})\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{NR}^2_2$, skupina $-\text{OCOR}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{SCOR}^3$, skupina $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ arylová skupina, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^{19}$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^{19}$; nebo

V a Z jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, kdy jmenovaná cyklická skupina je kondenzovaná k arylové skupině v poloze beta a gamma vzhledem k Y sousedící s V; nebo

Z a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová

skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

W a W' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina a skupina R⁹; nebo

W a W' jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 2 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 0 až 2 heteroatomy a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

b) V², W² a W'' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina;

Z² je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -CHR²OH, skupina -CHR²OC(O)R³, skupina -CHR²OC(S)R³, skupina -CHR²OCO₂R³, skupina -CHR²OC(O)SR³, skupina -CHR²OC(S)OR³, skupina -CH(aryl)OH, skupina -CH(CH=CR²)OH, skupina -CH(C≡CR²)OH, skupina -SR²; -CH₂NH-arylová skupina, -CH₂arylová skupina; nebo

V² a Z² jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů v kruhu, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a substituované skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxykupina, alkoxykarbonyloxykupina nebo aryloxykarbonyloxykupina vázanou k atomu uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k fosforu;

c) Z' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OCO_2R^3$ a skupina $-OC(O)SR^3$;

D' je atom vodíku;

D'' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, skupina $-OR^2$, skupina $-OH$ a skupina $-OC(O)R^3$;

každá skupina W^3 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina;

p je celé číslo 2 nebo 3;

s podmínkami, že:

a) V , Z , W , W' nejsou všechny atom vodíku a V^2 , Z^2 , W^2 , W'' nejsou všechny atom vodíku; a

b) obě skupiny Y nejsou skupina $-NR^6-$;

R^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina R^3 a atom vodíku;

R^3 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

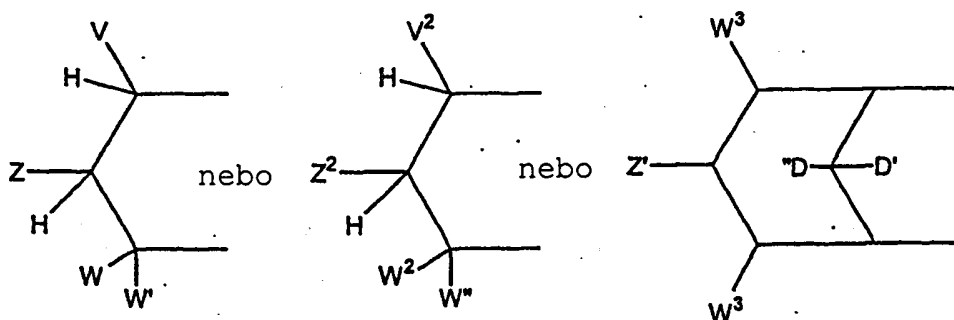
R^6 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší alkylová skupina.

V dalším aspektu se předkládaný vynález týká sloučeniny, kde pokud obě skupiny Y jsou skupina $-O-$, potom R^1 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná benzylová skupina,

skupina $-C(R^2)_2OC(O)R^3$, skupina $-C(R^2)_2OC(O)OR^3$, a atom vodíku; nebo

pokud Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 vázaná ke jmenované skupině $-NR^6-$ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^4)_2C(O)OR^3$, a skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$; nebo druhá skupina Y je $-O-$ a potom R^1 vázaná ke jmenované skupině $-O-$ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří popřípadě substituovaná arylová skupina, skupina $-C(R^2)_2OC(O)R^3$, a skupina $-C(R^2)_2OC(O)OR^3$. Do této skupiny patří sloučeniny, kde obě skupiny Y jsou skupina $-O-$ a R^1 je atom vodíku.

V dalším aspektu se předkládaný vynález týká sloučenin, kde nejméně jedna skupina Y je $-O-$ a R^1 a R^1 jsou dohromady



kde

a) V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkynylová skupina a 1-alkenylová skupina;

Z je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2OC(O)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)OR^3$, skupina $-CHR^2OC(O)SR^3$, skupina $-CHR^2OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-CHR^2N_3$, $-CH_2$ arylová skupina, skupina -

CH(aryl)OH, skupina $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{NR}^2$, skupina $-\text{OCOR}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{SCOR}^3$, skupina $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ arylová skupina, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^{19}$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^{19}$; nebo

V a Z jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, kdy jmenovaná cyklická skupina je kondenzovaná k arylové skupině v poloze beta a gamma vzhledem k Y sousedící s V; nebo

Z a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

W a W' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina a skupina R^9 ; nebo

W a W' jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 2 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 0 až 2 heteroatomy a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

b) V^2 , W^2 a W'' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná

arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina;

Z^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CH}(\text{aryl})\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{SR}^2$; $-\text{CH}_2\text{NH}$ -arylová skupina, $-\text{CH}_2$ arylová skupina; nebo

V^2 a Z^2 jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů v kruhu, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a substituované skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina nebo aryloxykarbonyloxyskupina vázanou k atomu uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k fosforu;

c) Z' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ a skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$;

D' je atom vodíku;

D'' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{OH}$ a skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$;

každá skupina W^3 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina;

p je celé číslo 2 nebo 3;

s podmínkami, že:

a) V, Z, W, W' nejsou všechny atom vodíku a V^2 , Z^2 , W^2 , W'' nejsou všechny atom vodíku; a

b) obě skupiny Y nejsou skupina $-NR^6-$;

R^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina R^3 a atom vodíku;

R^3 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

R^6 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší alkylová skupina.

Podle dalšího aspektu se předkládaný vynález týká sloučenin, kde jedna skupina Y je $-O-$, a R^1 je popřípadě substituovaná arylová skupina; a druhá skupina Y je skupina $-NR^6-$, kde R^1 vázaná ke jmenované skupině $-NR^6-$ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^4)_2C(O)OR^3$, a skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$. Podle dalšího aspektu se předkládaný vynález týká těchto sloučenin, kde R^1 vázaná k $-O-$ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří fenylová skupina, a fenylová skupina substituovaná 1 až 2 substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina $-NHC(O)CH_3$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, skupina $-C(O)OCH_2CH_3$, a skupina $-CH_3$; a kde R^1 vázaná ke skupině $-NR^6-$ je skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$; každá skupina R^2 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-CH_3$, skupina $-CH_2CH_3$ a atom vodíku. Mezi těmito sloučeninami se vynález týká sloučenin, kde substituenty jmenované substituované fenylové skupiny jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří skupina 4- $NHC(O)CH_3$, $-Cl$, $-Br$, skupina 2- $C(O)OCH_2CH_3$ a skupina $-CH_3$.

Podle dalšího aspektu se vynález týká sloučenin obecného vzorce I, kde

J^2 , J^3 , J^4 , J^5 a J^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, skupina $-S(O)_2NR^4_2$, nižší alkylová skupina, nižší alkenylová skupina, nižší alkylarylová skupina, nižší alkynylová skupina, nižší perhalogenalkylová skupina, nižší halogenalkylová skupina, nižší arylová skupina, skupina nižší alkylen-OH, skupina $-OR^{11}$, skupina $-CR^2_2NR^4_2$, skupina $-CN$, skupina $-C(S)NR^4_2$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-N_3$, skupina $-NO_2$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$, skupina $-NR^{18}COR^2$, skupina $-CR^2_2CN$;

L je vybrána ze skupiny, kterou tvoří

i) 2,5-furanylová skupina, 2,5-thienylová skupina, 1,3-fenylová skupina, 2,6-pyridylová skupina, 2,5-oxazolylová skupina, 5,2-oxazolylová skupina, 2,4-oxazolylová skupina, 4,2-oxazolylová skupina, 2,4-imidazolylová skupina, 2,6pyrimidinylová skupina, 2,6 pyrazinylová skupina;

ii) 1,2-ethynylová skupina; a

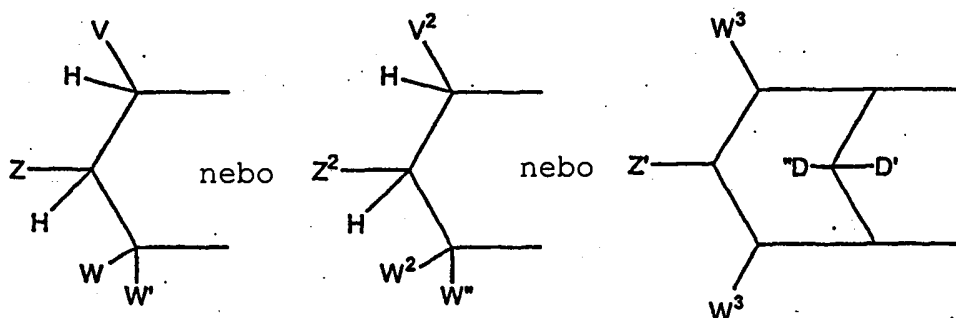
iii) můstkující skupina obsahující 3 atomy měřeno přes nejmenší počet atomů spojujících atom uhlíku aromatického kruhu a atom fosforu a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkoxykarbonyl-, a skupina -alkoxyalkyl-;

pokud obě skupiny Y jsou skupina $-O-$; potom R^1 je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná benzylová skupina, skupina $-C(R^2)_2OC(O)R^3$, skupina $-C(R^2)_2OC(O)OR^3$, a atom vodíku; nebo

pokud jedna skupina Y je $-O-$, potom R^1 vázaná k $-O-$ je popřípadě substituovaná arylová skupina; a druhá skupina Y je

skupina $-\text{NR}^6-$, potom R^1 vázaná k $-\text{NR}^6-$ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, a skupina $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$; nebo

pokud Y je skupina $-\text{O}-$ nebo skupina $-\text{NR}^6-$, potom R^1 a R^1 jsou dohromady



kde

a) V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkynylová skupina a 1-alkenylová skupina;

Z je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{SR}^2$, skupina $-\text{CHR}^2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2$ arylová skupina, skupina $-\text{CH}(\text{aryl})\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{NR}^2_2$, skupina $-\text{OCOR}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{SCOR}^3$, skupina $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ arylová skupina, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^{19}$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^{19}$; nebo

V a Z jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, kdy jmenovaná cyklická skupina je kondenzovaná k ary-

lové skupině v poloze beta a gamma vzhledem k Y sousedící s V; nebo

Z a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

W a W' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina a skupina R⁹; nebo

W a W' jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 2 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 0 až 2 heteroatomy a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

b) V², W² a W'' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina;

Z² je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -CHR²OH, skupina -CHR²OC(O)R³, skupina -CHR²OC(S)R³, skupina -CHR²OCO₂R³, skupina -CHR²OC(O)SR³, skupina -CHR²OC(S)OR³, skupina -CH(aryl)OH, skupina -CH(CH=CR²)OH, skupina -CH(C≡CR²)OH, skupina -SR²; -CH₂NH-arylová skupina, -CH₂arylová skupina; nebo

V^2 a Z^2 jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů v kruhu, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a substituované skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina nebo aryloxykarbonyloxyskupina vázanou k atomu uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k fosforu;

c) Z' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OCO_2R^3$ a skupina $-OC(O)SR^3$;

D' je atom vodíku;

D'' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, skupina $-OR^2$, skupina $-OH$ a skupina $-OC(O)R^3$;

každá skupina W^3 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina;

p je celé číslo 2 nebo 3;

s podmínkami, že:

a) V , Z , W , W' nejsou všechny atom vodíku a V^2 , Z^2 , W^2 , W'' nejsou všechny atom vodíku; a

b) obě skupiny Y nejsou skupina $-NR^6-$;

R^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina R^3 a atom vodíku;

R^3 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

R^6 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší alkylová skupina.

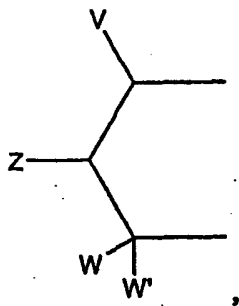
Podle dalšího aspektu podle předkládaného vynálezu je R^5 substituovaná fenylová skupina;

L je furan-2,5-diylová skupina; J^2 , J^3 , J^4 , J^5 , a J^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^3$, skupina $-SO_2NHR^7$, skupina $-CN$, atom vodíku, atom halogenu, skupina $-NR^4_2$, $-(CH_2)_2$ arylová skupina, $-(CH_2)NH$ -arylová skupina a skupina $-NO_2$; nejméně jedna skupina Y je skupina $-O-$; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a předléčiva.

Podle dalšího aspektu se předkládaný vynález týká těchto sloučenin, kde pokud Y je skupina $-O-$, potom R^1 vázaná ke skupině $-O-$ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, popřípadě substituovaná fenylová skupina, skupina $-CH_2OC(O)-tBu$, skupina $-CH_2OC(O)OEt$, a skupina $-CH_2OC(O)OiPr$;

pokud Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 vázaná k $-NR^6-$ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$, skupina $-C(R^4)_2C(O)OR^3$, nebo

pokud Y je skupina $-O-$ nebo skupina $-NR^6-$, a nejméně jedna skupina Y je $-O-$, potom R^1 a R^1 jsou dohromady skupina

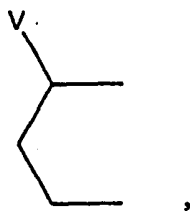


kde

V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří popřípadě substituovaná arylová skupina a popřípadě substituovaná heteroarylová skupina; a Z, W' a W jsou atom vodíku; a

R⁶ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší alkylová skupina.

V dalším aspektu se předkládaný vynález týká sloučenin, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a R¹ je atom vodíku. V dalším aspektu se předkládaný vynález týká sloučenin podle nároku 61, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a R¹ je -CH₂OC(O)OEt. V dalším aspektu se předkládaný vynález týká sloučenin, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a R¹ a R¹ jsou dohromady skupina



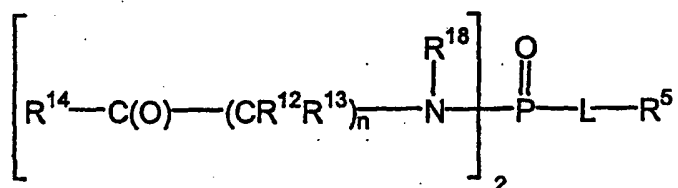
a V je fenylová skupina substituovaná 1 až 3 atomy halogenu. Z těchto sloučenin jsou předmětem podle vynálezu sloučeniny, kde V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří 3,5-dichlorfenylová skupina, 3-brom-4-fluorfenylová skupina, 3-chlorfenylová skupina, 2-bromfenylová skupina a 3-bromfenylová skupina.

V jednom aspektu se předkládaný vynález týká sloučenin, kde n je 1 a atom uhlíku vázaný k R¹² a R¹³ má stereochemii S.

V dalším aspektu jsou předmětem podle vynálezu sloučeniny, kde R¹⁵ není atom vodíku.

V dalším aspektu jsou předmětem podle vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde NR¹⁵R¹⁶ je cyklický amin. Z této skupiny jsou sloučeninami podle vynálezu sloučeniny, kde NR¹⁵R¹⁶ je vy-

braná ze skupiny, kterou tvoří morfolinylová skupina a pyrrolidinylová skupina. V dalším aspektu jsou předmětem podle vynálezu sloučeniny, kde R^{16} je skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$. V dalším aspektu jsou předmětem podle vynálezu sloučeniny vzorce



Z této skupiny jsou předmětem podle vynálezu sloučeniny, kde n je 1. Podle jednoho aspektu jsou předmětem podle vynálezu sloučeniny, kde pokud R^{12} a R^{13} nejsou stejné, potom $R^{14}-C(O)-CR^{12}R^{13}-NH_2$ je ester nebo thioester přírodní aminokyseliny; a R^{14} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^{17}$ a $-SR^{17}$.

V jednom aspektu se vynález týká sloučenin, kde jedna skupina Y je $-O-$ a její odpovídající R^1 je popřípadě substituovaná fenylová skupina, zatímco druhá skupina Y je skupina $-NH-$, a její odpovídající skupina $R^{1'}$ je skupina $-C(R^2)_2-COOR^3$. Pokud R^1 je skupina $-CHR^3COOR^3$, potom odpovídající skupina $-NR^6-CHR^3COOR^3$, má stereochemii L .

Obecně substituenty V , Z , W , W' , V^2 , Z^2 , W^2 , W'' , Z' , D' , D'' a W^3 ve vzorci I jsou vybrány tak, aby měly jednu nebo více následujících vlastností:

(1) podporují oxidační reakci, protože tato reakce je pravděpodobně krokem určujícím rychlost a proto musí konkurovat procesu eliminace léčiva;

(2) zvyšují stabilitu ve vodném roztoku a v přítomnosti jiných non-p450 enzymů;

(3) zvyšují průnik do buněk, například substituenty nejsou nabité nebo nemají vysokou molekulovou hmotnost, protože obě tyto vlastnosti mohou omezovat orální biologickou využitelnost a také průnik do buněk;

(4) podporují β -eliminační reakci následující po oxidaci tím, že produkují produkty s otevřeným kruhem, které mají jednu nebo více následujících vlastností:

a) nerecyklizují;

b) podléhají omezené kovalentní hydrataci;

c) podporují β -eliminaci tím, že napomáhají odštěpení protonu;

d) brání adičním reakcím, které tvoří stabilní adukty, například thiolům na počáteční hydroxylovaný produkt nebo nukleofilní adici na karbonyl generovaný po otevření kruhu;

a

e) omezují metabolismus reakčních meziproduktů (například ketony s otevřeným kruhem);

(5) vedou k netoxickým a nemutagenním vedlejším produktům s jednou nebo více následujícími charakteristikami. Obě vlastnosti se mohou minimalizovat za použití substituentů, které omezují Michaelovy adice, reakce, například

a) elektronová donace Z skupin, která zvyšuje polarizaci dvojné vazby;

b) W skupiny, které stéricky blokují nukleofilní adici na β -uhlík;

c) Z skupiny, které eliminují dvojnou vazbu po eliminační reakci buď prostřednictvím retautomerizace (enol > keto) nebo hydrolýzy (například enamin);

d) V skupiny, které obsahují skupiny, které se adují na α,β -nenasycený keton za vzniku kruhu;

e) Z skupiny, které tvoří stabilní kruh prostřednictvím Michaelovy adice na dvojnou vazbu; a

f) skupiny, které zvyšují detoxifikaci vedlejšího produktu prostřednictvím jedné nebo více následujících vlastností:

(i) nepronikají do jater; a

(ii) umožňují detoxifikační reakce (například redukci ketonu);

a

(6) umožňují vznik farmakologicky aktivního produktu.

V jednom aspektu jsou skupinami V ve vzorci VI arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina. Z této skupiny arylová skupina a substituovaná arylová skupina zahrnují fenylovou skupinu a fenylovou skupinu substituovanou 1 až 3 atomy halogenů. Do této skupiny patří 3,5-dichlorfenylová skupina, 3-brom-4-fluorfenylová skupina, 3-chlorfenylová skupina, 2-bromfenylová skupina a 3-bromfenylová skupina. V dalším aspektu je Y skupina -O-. V dalším aspektu podle předkládaného vynálezu je V vybraná ze skupiny, kterou tvoří monocyklická heteroarylová skupina a monocyklická substituovaná heteroarylová skupina obsahující nejméně jeden atom dusíku. Do této skupiny heteroarylových skupin a substituovaných heteroarylových skupin

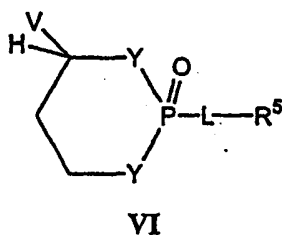
patří 4-pyridylová skupina a 3-brompyridylová skupina, v tomto pořadí.

V dalším aspektu podle vynálezu pokud V a Z jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny popřípadě obsahující 1 heteroatom, jmenovaná cyklická skupina je kondenzovaná k arylové skupině v poloze beta a gamma vzhledem k Y vázané k atomu fosforu. V těchto sloučeninách může být jmenovaná arylová skupina popřípadě substituovaná monocyklická arylová skupina a spojení mezi Z a polohou gamma arylové skupiny je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, skupina CH_2 , skupina CH_2CH_2 , skupina OCH_2 nebo skupina CH_2O .

V dalším aspektu V a W jsou vázány dohromady prostřednictvím dalších 3 atomů uhlíku za vzniku popřípadě substituované cyklické skupiny obsahující 6 atomů uhlíku a monosubstituované jedním substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkylthiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina vázaným k jednomu ze jmenovaných atomů uhlíku, který je vzdálen tři atomy od Y vázané k atomu fosforu. V těchto sloučeninách se předpokládá, že V a W mohou dohromady tvořit cyklickou skupinu vybranou ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOR}^3)-\text{CH}_2-$ a skupina $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCO}_2\text{R}^3)-\text{CH}_2-$.

V dalším aspektu je skupinou V 1-alkenová skupina. O oxidaci enzymy p450 je známo, že k ní dochází na benzylových a allylových atomech uhlíku.

V dalším aspektu jsou předléčivý vzorce VI:



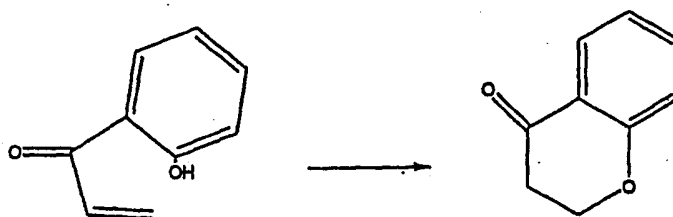
kde

V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina. V dalším aspektu je V skupina ve vzorci VI arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina. V této skupině arylová skupina a substituovaná arylová skupina zahrnují fenylovou skupinu a substituovanou fenylovou skupinu. V této skupině heteroarylové skupiny zahrnují monocyklickou substituovanou a nesubstituovanou heteroarylovou skupinu. Mezi tyto heteroarylové skupiny patří 4-pyridylová skupina a 3-brompyridylová skupina. V dalším aspektu je Y skupina -O-.

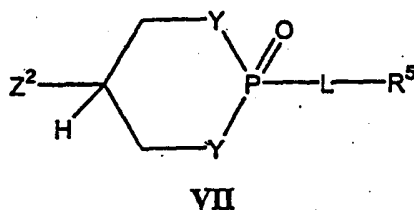
V dalším aspektu obsahují sloučeniny vzorce I skupinu Z, kterou je atom vodíku, alkylová skupina, alicyklická skupina,

hydroxylová skupina, alkoxy skupina, skupina $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ || \quad || \\ \text{OCR}, \text{OCOR}, \end{array}$ nebo skupina -NHCOR. Do této skupiny patří sloučeniny, kde Z snižuje sklon ke vzniku vedlejšího produktu, vinylarylketonu, který podléhá Michaelovým adicím. Takovými skupinami Z jsou skupiny, které donují elektrony vinylové skupině, což je známou strategií pro snížení sklonu α, β -nenasycených karbonylových sloučenin podléhat Michaelově adici. Například methylová skupina v podobné poloze na akrylamidu vede k nemutagenní aktivitě, zatímco vinylový analog je silně mutagenní. Podobnému

účelu mohou sloužit další skupiny, například $Z=OR$, $NHAc$, *atd.* Michaelově adici mohou také předcházet další skupiny, zejména skupiny, které vedou k úplnému odstranění dvojné vazby, jako je $Z = OH$, $-OC(O)R$, $-OCO_2R$ a NH_2 , které budou rychle podléhat retautomerizaci po eliminační reakci. Určité skupiny W a W' jsou v tomto smyslu také výhodné, protože brání adiční reakci na β -uhlík nebo destabilizují produkt. Další vhodnou skupinou Z je skupina, která obsahuje nukleofilní skupinu schopnou adice na α,β -nenasycenou dvojnou vazbu po eliminační reakci, tj. skupina $(CH_2)_p-SH$ nebo $(CH_2)_pOH$, kde p je 2 nebo 3. Ještě další vhodnou skupinou je skupina vázaná k V , která je schopná adice na α,β -nenasycenou dvojnou vazbu po eliminační reakci:

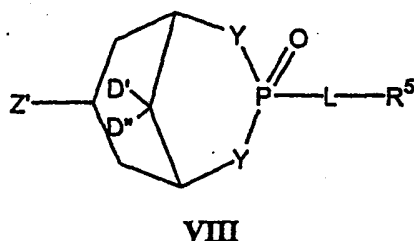


Dalším aspektem podle vynálezu jsou předléčiva vzorce VII:



kde Z^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2OCOR^3$, skupina $-CHR^2OC(S)R^3$; skupina $-CHR^2OCO_2R^3$, skupina $-CHR^2OC(O)SR^3$ a skupina $-CHR^2OC(S)OR^3$. V této skupině může být Z^2 vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2OC(O)R^3$ a skupina $-CHR^2OCO_2R^3$. V jednom aspektu podle vynálezu je Y skupina $-O-$.

Dalším aspektem podle vynálezu jsou předléčiva obecného vzorce VIII:



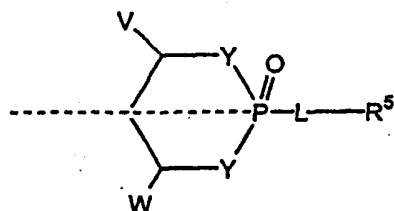
kde

Z' je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -OH, skupina -OC(O)R³, skupina -OCO₂R³ a skupina -OC(O)SR³;

D' je atom vodíku; a

D'' je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, skupina -OR², skupina -OH, a skupina -OC(O)R³. V jednom aspektu je Y skupina -O-.

V jednom provedení jsou W' a Z atom vodíku, W a V jsou obě stejná arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina tak, že skupina fosfonátového předléčiva:



má rovinnou symetrii. V jednom aspektu je Y skupina -O-.

V jednom aspektu je arální biologická využitelnost nejméně 5 %. V dalším aspektu je arální biologická využitelnost nejméně 10 %.

Oxidace p450 může být citlivá na stereochemii, která může být buď na atomu fosforu nebo na atomu uhlíku nesoucím aromatickou skupinu. Předléčiva podle předkládaného vynálezu mají na atomu fosforu dvě izomerní formy. Jedním aspektem podle vynálezu je stereochemie, která umožňuje jak oxidační, tak eliminační reakci. Do této skupiny patří sloučeniny, kde V je v poloze *trans* vzhledem ke dvojné vazbě fosfor-kyslík.

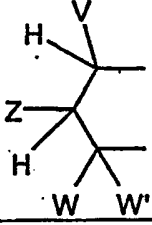
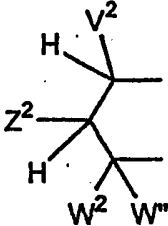
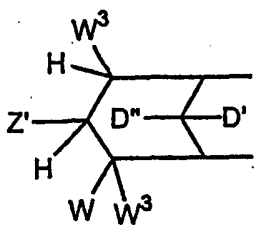
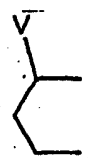
Předpokládá se, že výhodné sloučeniny obecného vzorce VIII budou obsahovat skupinu Z', která může podléhat oxidační reakci, která vede k nestabilnímu meziprojektu, který prostřednictvím eliminačních reakcí štěpí odpovídající skupinu $P(O)(O^-)_2-L-R^5$, $P(O)(NHR^6)_2-R^5$, nebo $P(O)(O^-)(NHR^6)-L-R^5$. V této skupině je skupina Z' hydroxylová skupina. Skupina D'' může být atom vodíku, alkylová skupina a skupina $-OR^2$, skupina $-OC(O)R^3$.

S ohledem na výše uvedené aspekty podle předkládaného vynálezu, vynálezci uvažují jakékoli kombinace Markushových skupin, které jsou uvedeny výše a Markushových podskupin pro všechny proměnné, které jsou uvedeny dále v tabulkách A až Q.

Tabulka A

Tabulka Markushových podskupin pro proměnnou R^1

Markushova podskupina	R^1
1	popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná benzylová skupina, skupina $-C(R^2)_2OC(O)R^3$, skupina $-C(R^2)_2O-C(O)OR^3$ a atom vodíku
2	popřípadě substituovaná arylová skupina, skupina $-C(R^2)_2OC(O)R^3$ a skupina $-C(R^2)_2O-C(O)OR^3$
3	arylová skupina a $-C(R^2)_2$ -arylová skupina
4	-alkylen-S-S-alkylen-hydroxylová skupina, skupina -alkylen-S-C(O)R a -alkylen-S-S-S-alkylenhydroxylová skupina nebo dohromady R^1 a R^1 jsou skupina alkylen-S-S-alkylen za vzniku cyklické skupiny
5	atom vodíku
6	skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$
7	skupina $-C(R^4)_2C(O)OR^3$ a skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$
8	skupina $-C(R^2)_2OC(O)R^3$ a skupina $-C(R^2)_2OC(O)OR^3$
9	popřípadě substituovaná arylová skupina
10	R^1 a R^1 společně tvoří skupinu alkyl-S-S-alkyl- za vzniku cyklické skupiny
11	popřípadě substituovaná fenylová skupina, skupina $-CH_2OC(O)-t-Bu$, skupina $-CH_2OC(O)OEt$, skupina $-CH_2OC(O)O-iPr$, a atom vodíku
12	atom vodíku, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát nebo thio-karbonát, popřípadě substituovaná -alkylenarylová skupina, skupina $-C(R^2)_2OC(O)R^3$, skupina $-C(R^2)_2O-C(O)OR^3$, skupina $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$, skupina -alkylen-S-C(O)R ³ a -alkylen-S-S-alkylenhydroxylová skupina
13	atom vodíku a skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)R^{14}$
14	

Markushova podskupina	R^1
15	
16	
17	
18	skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)R^{14}$
19	R^1 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří fenylová skupina, a fenylová skupina substituovaná 1 až 2 substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina $-NHC(O)CH_3$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, skupina $-C(O)OCH_2CH_3$ a skupina $-CH_3$
20	R^1 vázaná ke skupině $-NR^6-$ je skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$, a každá skupina R^2 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-CH_3$, skupina $-CH_2CH_3$, a atom vodíku
21	fenylová skupina substituovaná 1 až 2 substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina 4- $NHC(O)CH_3$, $-Cl$, $-Br$, skupina 2- $C(O)OCH_2CH_3$ a skupina $-CH_3$
22	substituovaná fenylová skupina
23	skupina $-CH_2OC(O)OEt$
24	 , kde V je fenylová skupina substituovaná 1 až 3 atomy halogenu

Tabulka B

Tabulka Markushových podskupin pro proměnnou R^4

Markushova podskupina	R^4
1	atom vodíku, nižší alkylová skupina a nižší arylová skupina
2	atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku
3	atom vodíku
4	substituovaní fenylová skupina
5	4-hydroxyfenylová skupina
6	R^4 a R^4 jsou dohromady vázány prostřednictvím 2 až 5 atomů popřípadě zahrnujících jeden heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří O, N a S
7	R^4 a R^4 jsou dohromady vázány prostřednictvím 2 až 5 atomů popřípadě zahrnujících jeden atom kyslíku

Tabulka C

Tabulka Markushových podskupin pro proměnnou R^{12}

Markushova podskupina	R^{12}
1	atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, i-propylová skupina, n-butylová skupina, i-butylová skupina, skupina - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-SCH}_3$, fenylová skupina a benzylová skupina
2	atom vodíku, methylová skupina, i-propylová skupina, i-butylová skupina a benzylová skupina
3	atom vodíku, methylová skupina, i-propylová skupina a benzylová skupina
4	methylová skupina
5	atom vodíku
6	R^{12} a R^{13} jsou dohromady vázány prostřednictvím 2 až 5 atomů uhlíku za vzniku cykloalkylové skupiny
7	R^{12} a R^{13} jsou dohromady vázány prostřednictvím 4 atomů uhlíku za vzniku cyklopentylové skupiny
8	není stejná jako R^{13} a $R^{14}\text{-C(O)-CR}^{12}\text{R}^{13}\text{-NH}_2$ je ester nebo thioester přírodní aminokyseliny a R^{14} je vybraná ze skupiny OR^{17} a SR^{17}

Tabulka D

Tabulka Markushových podskupin pro proměnnou R^{13}

Markushova podskupina	R^{13}
1	atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, i-propylová skupina, n-butylová skupina, i-butylová skupina, skupina - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-SCH}_3$ fenylová skupina a benzylová skupina
2	atom vodíku, methylová skupina, i-propylová skupina, i-butylová skupina a benzylová skupina
3	atom vodíku, methylová skupina, i-propylová skupina a benzylová skupina
4	methylová skupina, i-propylová skupina a benzylová skupina
5	methylová skupina
6	atom vodíku
7	R^{12} a R^{13} jsou dohromady vázány prostřednictvím 2 až 5 atomů uhlíku za vzniku cykloalkylové skupiny
8	R^{12} a R^{13} jsou dohromady vázány prostřednictvím 4 atomů uhlíku za vzniku cyklopentylové skupiny
9	není stejná jako R^{12} a $R^{14}\text{-C(O)-CR}^{12}\text{R}^{13}\text{-NH}_2$ je ester nebo thioester přírodní aminokyseliny a R^{14} je vybraná ze skupiny OR^{17} a SR^{17}

Tabulka E

Tabulka Markushových podskupin pro proměnnou R^{15}

Markushova podskupina	R^{15}
1	nižší alkylová skupina a nižší arylalkylová skupina
2	alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku
3	methylová skupina, ethylová skupina a propylová skupina
4	R^{15} a R^{16} jsou vázány dohromady prostřednictvím 2 až 6 atomů popřípadě zahrnujících 1 heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří O, N a S
5	R^{15} a R^{16} jsou vázány dohromady prostřednictvím 2 až 6 atomů popřípadě zahrnujících 1 heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří O a N

Tabulka F

Tabulka Markushových podskupin pro proměnnou R^{16}

Markushova podskupina	R^{16}
1	nižší alkylová skupina a nižší arylalkylová skupina
2	alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku
3	alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku
4	R^{15} a R^{16} jsou vázány dohromady prostřednictvím 2 až 6 atomů popřípadě zahrnujících 1 heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří O, N a S
5	R^{15} a R^{16} jsou vázány dohromady prostřednictvím 2 až 6 atomů popřípadě zahrnujících 1 heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří O a N
6	nižší alkylová skupina

Tabulka G

Tabulka Markushových podskupin pro proměnnou L

Markushova podskupina	L
1	2,5-furanylová skupina, 2,5-thienylová skupina, 2,6-pyridylová skupina, 2,5-oxazolylová skupina, 5,2-oxazolylová skupina, 2,4-oxazolylová skupina, 4,2-oxazolylová skupina, 2,4-imidazolylová skupina, 2,6-pyrimidinylová skupina, 2,6-pyrazinylová skupina a 1,3-fenylová skupina
2	2,5-furanylová skupina, 2,6-pyridylová skupina, 2,5-oxazolylová skupina, 2,4-imidazolylová skupina a 1,3-fenylová skupina
3	2,5-furanylová skupina, methylenoxykarbonylová skupina, methylenoxymethylenová skupina a methylen-aminokarbonylová skupina
4	2,5-furanylová skupina
5	1,2-ethynylová skupina
6	skupina -alkylenkarbonylamino-, skupina -alkylen-aminokarbonyl-, skupina -alkylenoxykarbonyl- a skupina -alkylenoxyalkylen
7	skupina -methylenkarbonylamino-, skupina -methylen-aminokarbonyl-, skupina -methylenoxykarbonyl- a skupina -methylenoxymethylen
8	skupina alkylenoxyalkylen
9	skupina alkylenoxykarbonyl
10	skupina alkylenoxyalkylen a skupina alkylenoxykarbonyl

Tabulka H

Tabulka Markushových podskupin pro proměnnou V

Markushova podskupina	V
1	atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina
2	arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkynylová skupina a 1-alkenylová skupina
3	arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina
4	arylová skupina a substituovaná arylová skupina
5	heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina
6	popřípadě substituovaná monocyklická heteroarylová skupina obsahující nejméně jeden atom dusíku
7	fenylová skupina a substituovaná fenylová skupina
8	3,5-dichlorfenylová skupina, 3-brom-4-fluorfenylová skupina, 3-chlorfenylová skupina, 2-bromfenylová skupina, 3,5difluorfenylová skupina a 3-bromfenylová skupina a tato skupina je v poloze <i>trans</i> vzhledem k dvojné vazbě fosfor-kyslík
9	3,5-dichlorfenylová skupina, 3-brom-4-fluorfenylová skupina, 3-chlorfenylová skupina, 2-bromfenylová skupina, 3,5difluorfenylová skupina, fenylová skupina a 3-bromfenylová skupina
10	3,5-dichlorfenylová skupina, 3-brom-4-fluorfenylová skupina, 3-chlorfenylová skupina, 3,5-difluorfenylová skupina a 3-bromfenylová skupina
11	4-pyridylová skupina
12	atom vodíku

Markushova podskupina	V
13	V a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 atomů uhlíku za vzniku popřípadě substituované cyklické skupiny obsahující 6 atomů uhlíku a substituované jedním substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkylthiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, vázaným k jednomu ze jmenovaných atomů uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k atomu fosforu
14	V a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 atomů uhlíku za vzniku cyklické skupiny obsahující 6 atomů uhlíku a monosubstituované substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkylthiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, vázaným k jednomu ze jmenovaných atomů uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k atomu fosforu
15	V a W společně tvoří cyklickou skupinu vybranou ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}-(\text{OCOR}^3)-\text{CH}_2-$ a skupina $-\text{CH}_2\text{CH}-(\text{OCO}_2\text{R}^3)-\text{CH}_2-$
16	V a Z jsou vázány dohromady prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů popřípadě zahrnujících 1 heteroatom za vzniku cyklické skupiny, která je kondenzovaná k arylové skupině v poloze beta a gamma vzhledem ke skupině Y
17	V a Z jsou vázány dohromady prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů popřípadě zahrnujících 1 heteroatom za vzniku cyklické skupiny, která je kondenzovaná k arylové skupině v poloze beta a gamma vzhledem ke skupině Y a arylová skupina je popřípadě substituovaná monocyklická arylová skupina a spojení mezi Z a arylovou skupinou je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, skupina $-\text{OCH}_2$ a skupina $-\text{CH}_2\text{O}$
18	stejná arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina jako W, a V je v poloze cis vzhledem k W
19	popřípadě substituovaná arylová skupina a popřípadě substituovaná heteroarylová skupina

Tabulka I

Tabulka Markushových podskupin pro proměnnou V^2

Markushova podskupina	V^2
1	atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina
2	atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina
3	arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina
4	arylová skupina a substituovaná arylová skupina
5	heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina
6	popřípadě substituovaná monocyklická heteroarylová skupina obsahující nejméně jeden atom dusíku
7	fenylová skupina a substituovaná fenylová skupina
8	3,5-dichlorfenylová skupina, 3-brom-4-fluorfenylová skupina, 3-chlorfenylová skupina, 3-bromfenylová skupina, 2-bromfenylová skupina a 3,5-difluorfenylová skupina
9	4-pyridylová skupina
10	V^2 a W^2 jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 atomů uhlíku za vzniku popřípadě substituované cyklické skupiny obsahující 6 atomů uhlíku a substituované jedním substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkylthiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, vázaným k jednomu ze jmenovaných dalších atomů uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k atomu fosforu

Markushova podskupina	V^2
11	V^2 a W^2 jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 atomů uhlíku za vzniku cyklické skupiny obsahující 6 atomů uhlíku a monosubstituované substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkylthiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, vázaným k jednomu ze jmenovaných dalších atomů uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k atomu fosforu
12	V^2 a W^2 společně tvoří cyklickou skupinu vybranou ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}-(\text{OCOR}^3)-\text{CH}_2-$ a skupina $-\text{CH}_2\text{CH}-(\text{OCO}_2\text{R}^3)-\text{CH}_2-$
13	V^2 a Z^2 jsou vázány dohromady prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů v kruhu, popřípadě zahrnujících 1 heteroatom a substituované substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina nebo aryloxykarbonyloxyskupina, vázaným k atomu uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k atomu fosforu
14	atom vodíku

Tabulka J

Tabulka Markushových podskupin pro proměnnou W

Markushova podskupina	W
1	atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina
2	atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina
3	atom vodíku, skupina R ³ , arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina
4	arylová skupina a substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina
5	stejná jako W'
6	atom vodíku
7	V a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 atomů uhlíku za vzniku popřípadě substituované cyklické skupiny obsahující 6 atomů uhlíku a substituované jedním substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkylthiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, vázaným k jednomu ze jmenovaných dalších atomů uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k atomu fosforu
8	V a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 atomů uhlíku za vzniku cyklické skupiny obsahující 6 atomů uhlíku a monosubstituované substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkylthiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, vázaným k jednomu ze jmenovaných dalších atomů uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k atomu fosforu

Markushova podskupina	W
9	V a W společně tvoří cyklickou skupinu vybranou ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}-(\text{OCOR}^3)-\text{CH}_2-$ a skupina $-\text{CH}_2\text{CH}-(\text{OCO}_2\text{R}^3)-\text{CH}_2-$
10	V a W dohromady tvoří cyklickou skupinu vybranou ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}-(\text{OCOR}^3)-\text{CH}_2-$ a skupina $-\text{CH}_2\text{CH}-(\text{OCO}_2\text{R}^3)-\text{CH}_2-$
11	W a W' jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 2 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny popřípadě obsahující 0 až 2 heteroatomy, a V je arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina
12	stejná arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina jako V, a W je v poloze cis vzhledem k V

Tabulka K

Tabulka Markushových podskupin pro proměnnou W'

Markushova podskupina	W'
1	atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina
2	atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina
3	atom vodíku, skupina R ³ , arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina
4	stejná jako W
5	atom vodíku
6	W a W' jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 2 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny popřípadě obsahující 0 až 2 heteroatomy, a V je arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina

Tabulka L

Tabulka Markushových podskupin pro proměnnou W^2

Markushova podskupina	W^2
1	atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina
2	atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina
3	atom vodíku, skupina R^3 , arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina
4	arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina
5	stejná jako W'
6	atom vodíku
7	V^2 a W^2 jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 atomů uhlíku za vzniku popřípadě substituované cyklické skupiny obsahující 6 atomů uhlíku a substituované jedním substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkylthiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, vázaným k jednomu ze jmenovaných dalších atomů uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k atomu fosforu
8	V^2 a W^2 jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 atomů uhlíku za vzniku cyklické skupiny obsahující 6 atomů uhlíku a monosubstituované substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkylthiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, vázaným k jednomu ze jmenovaných dalších atomů uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k atomu fosforu

Markushova podskupina	W^2
9	V^2 a W^2 společně tvoří cyklickou skupinu vybranou ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}-(\text{OCOR}^3)-\text{CH}_2-$ a skupina $-\text{CH}_2\text{CH}-(\text{OCO}_2\text{R}^3)-\text{CH}_2-$
10	V^2 a W^2 dohromady tvoří cyklickou skupinu vybranou ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}-(\text{OCOR}^3)-\text{CH}_2-$ a skupina $-\text{CH}_2\text{CH}-(\text{OCO}_2\text{R}^3)-\text{CH}_2-$

Tabulka M

Tabulka Markushových podskupin pro proměnnou Y

Markushova podskupina	Y
1	obě skupiny Y jsou skupina -O-
2	obě skupiny Y jsou skupina -NR ⁶ -
3	Y je skupina -O- umístěná vedle skupiny W', W, W'' a W ²
4	Y je skupina -O- umístěná vedle skupiny V nebo vedle skupiny V ²
5	jedna skupina Y je skupina -NR ⁶ - a jedna skupina Y je skupina -O-
6	jedna skupina Y je skupina -NR ⁶ - a druhá skupina YR ¹ je skupina -NR ¹⁵ R ¹⁶ , skupina -OR ¹⁷ , nebo skupina NR ⁶ -(CR ¹² R ¹³) _n -C(O)-R ¹⁴
7	jedna skupina Y je skupina -NR ⁶ - a druhá skupina YR ¹ je skupina -NR ¹⁵ R ¹⁶ a R ¹⁵ není atom vodíku
8	jedna skupina Y je skupina -NR ⁶ - a druhá skupina YR ¹ je skupina -NR ¹⁵ R ¹⁶ a R ¹⁶ je skupina -(CR ¹² R ¹³) _n -C(O)-R ¹⁴
9	obě skupiny Y jsou stejná skupina -NR ⁶ - tak, že skupina fosfonátového předléčiva má rovinnou symetrii, kdy rovina prochází dvojnou vazbou fosfor-kyslík
10	jedna skupina Y je skupina -NR ⁶ - a druhá skupina YR ¹ je skupina -NR ¹⁵ R ¹⁶ , kde -NR ¹⁵ R ¹⁶ je cyklický amin
11	jedna skupina Y je skupina -NR ⁶ - a druhá skupina YR ¹ je skupina -NR ¹⁵ R ¹⁶ , kde -NR ¹⁵ R ¹⁶ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří morfolinylová skupina a pyrrolidinylová skupina
12	jedna skupina Y je skupina -NR ⁶ - a druhá skupina YR ¹ je skupina -NR ¹⁵ R ¹⁶ , kde -NR ¹⁵ R ¹⁶ je skupina -(CR ¹² R ¹³) _n -C(O)-R ¹⁴

Tabulka N

Tabulka Markushových podskupin pro proměnnou Z

Markushova podskupina	Z
1	skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-NR^2$, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina $-SC(O)R^3$, skupina $-SCO_2R^3$, skupina $-NHC(O)R^2$, skupina $NHCO_2R^3$, skupina $-(CH_2)_p-OR^{19}$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^{19}$
2	skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina $-NHC(O)R^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, skupina $-(CH_2)_p-OR^{19}$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^{19}$
3	skupina $-OR^2$, $-H$, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OCO_2R^3$ a skupina $-NHC(O)R^2$
4	skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2O-C(O)R^3$ a $-CHR^2O-CO_2R^3$
5	skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2OC(O)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)OR^3$, skupina $-CHR^2OC(O)SR^3$, skupina $-CHR^2OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-CHR^2$, skupina $-CHR^2N_3$, $-CH_2$ arylová skupina, skupina $-CH(aryl)OH$, skupina $CH(CH=CR^2)OH$, skupina $CH(C\equiv CR^2)OH$, skupina $-R^2$, skupina $-NR^2$, skupina $-OCOR^3$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina $-SCOR^3$, skupina $-SCO_2R^3$, skupina $-NHCOR^2$; skupina $-NHCO_2R^3$, $-CH_2NH$ arylová skupina, skupina $-(CH_2)_p-OR^{19}$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^{19}$
6	skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-CHR^2N_3$, skupina $-R^2$, skupina $-OC(O)R^2$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina $-SC(O)R^3$, skupina $-SCO_2R^3$, skupina $-NHC(O)R^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, $-CH_2NH$ arylová skupina, skupina $-(CH_2)_p-OR^{19}$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^{19}$
7	skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina $-CH_3$, skupina $-NHC(O)R^2$, skupina $-NHCO_2-R^3$, skupina $-(CH_2)_p-OR^{19}$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^{19}$
8	atom vodíku, skupina $-OR^2$ a skupina $-NHC(O)R^2$
9	atom vodíku
10	V a Z jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů popřípadě zahrnujících 1 heteroatom, za vzniku cyklické skupiny, která je kondenzovaná k arylové skupině v polohách beta a gamma vzhledem ke skupině Y

Markushova podskupina	Z
11	Z a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny popřípadě zahrnující jeden heteroatom, a V je arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina

Tabulka O

Tabulka Markushových podskupin pro proměnnou Z'

Markushova podskupina	Z'
1	skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-NR^2$, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina $-SC(O)R^3$, skupina $-SCO_2R^3$, skupina $-NHC(O)R^2$, skupina $NHCO_2R^3$, skupina $-(CH_2)_p-OR^{19}$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^{19}$
2	skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina $-NHC(O)R^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, skupina $-(CH_2)_pOR^{19}$ a skupina $(CH_2)_p-SR^{19}$
3	skupina $-OR^2$, $-H$, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OCO_2R^3$ a skupina $-NHC(O)R^2$
4	skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2O-C(O)R^3$ a $-CHR^2O-CO_2R^3$
5	skupina $-OH$, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OCO_2R^3$ a skupina $-OC(O)SR^3$
6	skupina $-OH$, skupina $-OC(O)R^3$ a skupina $-OCO_2R^3$
7	skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-CHR^2N_3$, skupina $-R^2$, skupina $-OC(O)R^2$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina $-SC(O)R^3$, skupina $-SCO_2R^3$, skupina $-NHC(O)R^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, $-CH_2NH$ arylová skupina, skupina $-(CH_2)_pOR^{19}$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^{19}$
8	skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-OC(O)R^2$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina $-CH_3$, skupina $-NHC(O)R^2$, skupina $-NHCO_2-R^3$, skupina $-(CH_2)_p-OR^{19}$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^{19}$
9	atom vodíku, skupina $-OR^2$ a skupina $-NHC(O)R^2$
10	atom vodíku

Tabulka P

Tabulka Markushových podskupin pro proměnnou Z^2

Markushova podskupina	Z^2
1	skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-NR^2$, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina $-SC(O)R^3$, skupina $-SCO_2R^3$, skupina $-NHC(O)R^2$, skupina $NHCO_2R^3$, $-CH_2NH$ arylová skupina, skupina $-(CH_2)_p-OR^{19}$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^{19}$
2	skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina $-NHC(O)R^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, skupina $-(CH_2)_p-OR^{19}$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^{19}$
3	skupina $-OR^2$, $-H$, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OCO_2R^3$ a skupina $-NHC(O)R^2$
4	skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2O-C(O)R^3$ a $-CHR^2O-CO_2R^3$
5	skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2OC(O)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)R^3$, skupina $-CHR^2OCO_2R^3$, skupina $-CHR^2OC(O)SR^3$, skupina $-CHR^2OC(S)OR^3$, skupina $-CH_2(aryl)OH$, skupina $-CH(CH=CR^2)OH$, skupina $CH(C\equiv CR^2)OH$, skupina $-SR^2$, $-CH_2NH$ arylová skupina, $-(CH_2)aryl$ ová skupina
6	skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2OC(O)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)R^3$, skupina $-CHR^2OCO_2R^3$, skupina $-CHR^2OC(O)SR^3$, skupina $-CHR^2OC(S)OR^3$, $-(CH_2)aryl$ ová skupina
7	skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-CHR^2N_3$, skupina $-R^2$, skupina $-OC(O)R^2$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina $-SC(O)R^3$, skupina $-SCO_2R^3$, skupina $-NHC(O)R^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, $-CH_2NH$ arylová skupina, skupina $-(CH_2)_p-OR^{19}$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^{19}$
8	skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-OC(O)R^2$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina $-CH_3$, skupina $-NHC(O)R^2$, skupina $-NHCO_2-R^3$, skupina $-(CH_2)_p-OR^{19}$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^{19}$
9	atom vodíku, skupina $-OR^2$ a skupina $-NHC(O)R^2$
10	atom vodíku
11	V^2 a Z^2 jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů v kruhu, popřípadě zahrnujících 1 heteroatom, a substituované hydroxylovou skupinou, acyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou, nebo aryloxykarbonyloxyskupinou vázanou k atomu uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k atomu fosforu

Tabulka Q

Tabulka skupin Markushových proměnných

	Markushova skupina A	Markushova skupina B	Markushova skupina C	Markushova skupina D	Markushova skupina E
n	1 a 2	1	2	1 a atom uhlíku vázaný k R ¹² a R ¹³ má stereochemii S	
p	2	3			
R ²	-H, nižší alkyl, nižší aryl, nižší alicyklus a nižší aryl-alkyl	ethyl, methyl a H	-H a aryl	-H	
R ³	nižší alkyl, nižší aryl, nižší alicyklus a nižší aryl-alkyl	nižší alkyl, nižší aryl	ethyl a methyl		
R ⁵	substituovaný fenyl, substituovaný pyrrolyl, substituovaný oxazolyl, substituovaný thiazolyl, substituovaný isothiazolyl, substituovaný pyrazolyl, substituovaný isoxazolyl, substituovaný pyridinyl, substituovaný thienyl, substituovaný furanyl, substituovaný pyrimidinyl a substituovaný pyridazinyl	substituovaný pyrrolyl, substituovaný oxazolyl, substituovaný thiazolyl, substituovaný isothiazolyl, substituovaný pyrazolyl, substituovaný isoxazolyl, substituovaný pyridinyl, substituovaný thienyl, substituovaný furanyl, substituovaný pyrimidinyl a substituovaný pyridazinyl	substituovaný pyrrolyl, substituovaný oxazolyl, substituovaný thiazolyl, substituovaný isothiazolyl, substituovaný pyrazolyl, substituovaný isoxazolyl, substituovaný pyridinyl, substituovaný thienyl, substituovaný pyrimidinyl a substituovaný pyridazinyl	substituovaný thienyl, substituovaný furanyl a substituovaný fenyl	substituovaný fenyl

	Markushova skupina A	Markushova skupina B	Markushova skupina C	Markushova skupina D	Markushova skupina E
R ⁶	-H, a nižší alkyl, acyloxyalkyl	-H a C ₁₋₆ alkyl	-H, methyl a ethyl	-H a methyl	-H
R ⁷	nižší alkyl, nižší aryl a nižší alicykus	nižší alkyl a nižší aryl	nižší aryl	substituovaný fenyl	fenyl, fenyl substituovaný skupinou 4-NHC(O)CH ₃ , -Cl, -Br, 2-C(O)OCH ₂ CH ₃ , nebo -CH ₃
R ¹¹	alkyl a aryl	nižší alkyl	C ₁₋₄ alkyl	methyl	
R ¹⁴	OR ¹⁷ , SR ¹⁷ a NR ² R ²⁰	OR ¹⁷ a SR ¹⁷	OR ¹⁷		
R ¹⁷	nižší alkyl, nižší aryl, nižší aryl-alkyl, alicykus nebo R ¹⁷ a R ¹⁷ jsou dohromady vázány prostřednictvím 2-6 atomů popřípadě zahrnujících 1 heteroatom vybraný z N, O a S	methyl, ethyl, isopropyl, propyl, t-butyl a benzyl	methyl, ethyl, isopropyl, propyl a benzyl	ethyl a isopropyl	
R ¹⁸	-H a nižší alkyl	-H, methyl a ethyl			
R ¹⁹	-H a acetyl	-H			
R ²⁰	-H, C ₁₋₄ alkyl, C ₄₋₆ aryl, C ₂₋₇ alicyklus a C ₅₋₇ arylalkyl	-H a C ₁₋₄ alkyl			
D ¹	-H, alkyl, OH a -OC(O)R ³	-H			
G ²	C a O	C	O		
G ³	C a S	C	S		
G ⁴	C a N	C	N		

	Markushova skupina A	Markushova skupina B	Markushova skupina C	Markushova skupina D	Markushova skupina E
J ²	-H, -NR ⁴ ₂ , -C(O)NR ⁴ ₂ , -CO ₂ R ³ , ha- logen, -S(O) ₂ NR ⁴ ₂ , nižší alkyl, nižší ali- cyklus, nižší alke- nyl, nižší alkynyl, nižší perha- logenalkyl, nižší halo- genalkyl, nižší aryl, nižší alkyl- aryl, nižší alkylen-OH, -OR ¹¹ , -CR ² ₂ - NR ⁴ ₂ , -CN, -C(S)NR ⁴ ₂ , -OR ² , -SR ² , -N ₃ , NO ₂ , -NHC(S)NR ⁴ ₂ , -NR ¹⁸ C(O)R ² a -CR ² ₂ CN	H, NO ₂ , nižší alkyl, nižší alkylaryl, nižší alkoxy, nižší perha- logenalkyl, halogen, -CH ₂ - NHR ⁴ , -C(O)- NR ⁴ ₂ , -S(O) ₂ - NHR ⁴ , -OH, NH ₂ a NHC(O)R ²	-OCH ₃ , CN, -H, halogen, NH ₂ a NO ₂	-OCH ₃	H, -OR ³ , NO ₂ , halogen, -(CH ₂) ₂ aryl, -(CH ₂) ₂ NH- aryl, -S(O) ₂ - NHR ⁷ , -CN, -NR ⁴ ₂
J ³	-H, -NR ⁴ ₂ , -C(O)NR ⁴ ₂ , -CO ₂ R ³ , ha- logen, -S(O) ₂ NR ⁴ ₂ , nižší alkyl, nižší ali- cyklus, niž- ší alkenyl, nižší alky- nyl, nižší perhalogen- alkyl, nižší halogen- alkyl, nižší aryl, nižší alkylaryl, nižší alky- len-OH, -OR ¹¹ , -CR ² ₂ - NR ⁴ ₂ , -CN, -C(S)NR ⁴ ₂ , -OR ² , -SR ² , -N ₃ , NO ₂ , -NHC(S)NR ⁴ ₂ , -NR ¹⁸ C(O)R ² a -CR ² ₂ CN	H, NO ₂ , nižší alkyl, nižší alkylaryl, nižší alkoxy, nižší perha- logenalkyl, halogen, -CH ₂ - NHR ⁴ , -C(O)- NR ⁴ ₂ , -S(O) ₂ - NHR ⁴ , -OH, NH ₂ a NHC(O)R ²	-OCH ₃ , CN, -H, halogen, NH ₂ a NO ₂	ne halogen nebo alkenyl	H, -OR ³ , NO ₂ , halogen, -(CH ₂) ₂ aryl, -(CH ₂) ₂ NH- aryl, -S(O) ₂ - NHR ⁷ , -CN, -NR ⁴ ₂

	Markushova skupina A	Markushova skupina B	Markushova skupina C	Markushova skupina D	Markushova skupina E
J ⁴	-H, -NR ⁴ ₂ , -C(O)NR ⁴ ₂ , -CO ₂ R ³ , halogen, -S(O) ₂ -NR ⁴ ₂ , nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alky-nyl, nižší perhalogen-alkyl, nižší halogen-alkyl, nižší aryl, nižší alkylaryl, nižší alkyl-en-OH, -OR ¹¹ , -CR ² ₂ -NR ⁴ ₂ , -CN, -C(S)NR ⁴ ₂ , -OR ² , -SR ² , -N ₃ , NO ₂ , -NHC(S)NR ⁴ ₂ , -NR ¹⁸ C(O)R ² a -CR ² ₂ CN	H, NO ₂ , nižší alkyl, nižší alkylaryl, nižší alkoxy, nižší perhalogenalkyl, halogen, -CH ₂ -NHR ⁴ , -C(O)-NR ⁴ ₂ , -S(O) ₂ -NHR ⁴ , -OH, NH ₂ a NHC(O)R ²	-OCH ₃ , CN, -H, halogen, NH ₂ a NO ₂	ne halogen nebo alkenyl	H, -OR ³ , NO ₂ , halogen, -(CH ₂) ₂ aryl, -(CH ₂) ₂ NH-aryl, -S(O) ₂ -NHR ⁷ , -CN, -NR ⁴ ₂
J ⁵	-H, -NR ⁴ ₂ , -C(O)NR ⁴ ₂ , -CO ₂ R ³ , halogen, -S(O) ₂ -NR ⁴ ₂ , nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alky-nyl, nižší perhalogen-alkyl, nižší halogenalkyl, nižší aryl, nižší alkylaryl, nižší alkyl-en-OH, -OR ¹¹ , -CR ² ₂ -NR ⁴ ₂ , -CN, -C(S)NR ⁴ ₂ , -OR ² , -SR ² , -N ₃ , NO ₂ , -NHC(S)NR ⁴ ₂ , -NR ¹⁸ C(O)R ² a -CR ² ₂ CN	H, NO ₂ , nižší alkyl, nižší alkylaryl, nižší alkoxy, nižší perhalogenalkyl, halogen, -CH ₂ -NHR ⁴ , -C(O)-NR ⁴ ₂ , -S(O) ₂ -NHR ⁴ , -OH, NH ₂ a NHC(O)R ²	-OCH ₃ , CN, -H, halogen, NO ₂ a CH ₂ NHR ⁴	ne halogen nebo alkenyl	H, -OR ³ , NO ₂ , halogen, -(CH ₂) ₂ aryl, -(CH ₂) ₂ NH-aryl, -S(O) ₂ -NHR ⁷ , -CN, -NR ⁴ ₂

	Markushova skupina A	Markushova skupina B	Markushova skupina C	Markushova skupina D	Markushova skupina E
J ⁶	-H, -NR ⁴ ₂ , -C(O)NR ⁴ ₂ , -CO ₂ R ³ , halogen, -S(O) ₂ -NR ⁴ ₂ , nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alky-nyl, nižší perhalogen-alkyl, nižší halogenalkyl, nižší aryl, nižší alkylaryl, nižší alkylen-OH, -OR ¹¹ , -CR ² ₂ -NR ⁴ ₂ , -CN, -C(S)NR ⁴ ₂ , -OR ² , -SR ² , -N ₃ , NO ₂ , -NHC(S)NR ⁴ ₂ , -NR ¹⁸ C(O)R ² a -CR ² ₂ CN	H, NO ₂ , nižší alkyl, nižší aryl, nižší alkylaryl, nižší alkoxy, nižší perhalogenalkyl, halogen, -CH ₂ -NHR ⁴ , -C(O)-NR ⁴ ₂ , -S(O) ₂ -NHR ⁴ , -OH, NH ₂ a NHC(O)R ²	-OCH ₃ , CN, -H, halogen a nižší alkyl		
W ³	-H, alkyl	-H			
W ⁴	-H, alkyl, arylalkyl, alicykus, aryl, substituovaný aryl, heteroaryl, substituovaný heteroaryl, 1-alkenyl a 1-alkynyl	-H, -R ³ , aryl, substituovaný aryl, heteroaryl, a substituovaný heteroaryl	-H, alkyl, arylalkyl, alicykus, aryl, substituovaný aryl, heteroaryl, substituovaný heteroaryl	stejně jako W ²	-H
X ³	C	N			
X ⁴	C	N			
X ⁵	C	N			

V následujících příkladech sloučenin se předpokládají následující předléčiva:

Acyloxyalkylestery;

Alkoxykarbonyloxyalkylestery;

Arylestery;

Benzyl a substituované benzylestery;

Estery obsahující disulfid;

Substituované (1,3-dioxolen-2-on)methylestery;

Substituované 3-ftthalidylestery;

Cyklické [5-hydroxycyklohexan-1,3-diyl]diestery a formy chráněné na hydroxylové skupině;

Cyklické [2-hydroxymethylpropan-1,3-diyl]diestery a formy chráněné na hydroxylové skupině;

Cyklický (1-arylpropan-1,3-diyl);

Monoarylester N-substituovaného monofosforamidátu;

Bis Omega substituované laktonestery; a směsné estery vznikající možnými kombinacemi esterů uvedených výše;

Předpokládají se také následující sloučeniny:

Bis-pivaloyloxymethylestery;

Bis-isobutyryloxymethylestery;

Cyklické [1-(3-chlorfenyl)propan-1,3-diyl]diestery;

Cyklický [1-(3,5-dichlorfenyl)propan-1,3-diyl]diester;

Cyklický [1-(3-brom-4-fluorfenyl)propan-1,3-diyl]diester;

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

Cyklický [2-acetoxymethylpropan-1,3-diyl]diester,

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

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

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

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

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

Cyklické [5-hydroxycyklohexan-1,3-diyl]diestery a jejich formy
chráněné na hydroxylové skupině;

Bis-benzoylthiomethylestery;

Bis-benzoylthioethylestery;

Bis-benzoyloxymethylestery;

Bis-p-fluorbenzoyloxymethylestery;

Bis-6-chlornikotinoyloxymethylestery;

Bis-5-bromnikotinoyloxymethylestery;

Bis-thiofenkarbonyloxymethylestery;

Bis-2-furoyloxymethylestery;

Bis-3-furoyloxymethylestery;

Difenylestery;

Bis-(4-methoxyfenyl)estery;

Bis-(2-methoxyfenyl)estery;

Bis-(2-ethoxyfenyl)estery;

Mono-(2-ethoxyfenyl)estery;

Bis-(4-acetamidofenyl)estery;

Bis-(4-acetoxymfenyl)estery;

Bis-(4-hydroxyfenyl)estery;

Bis-(2-acetoxymfenyl)estery;

Bis-(3-acetoxymfenyl)estery;

Bis-(4-morfolinofenyl)estery;

Bis-[4-(1-triazolofenyl)]estery;

Bis-(3-N,N-dimethylaminofenyl)estery;

Bis-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)estery;

Bis-(3-chlor-4-methoxy)benzylestery;

Bis-(3-brom-4-methoxy)benzylestery;

Bis-(3-kyano-4-methoxy)benzylestery;

Bis-(3-chlor-4-acetoxym)benzylestery;

Bis-(3-brom-4-acetoxym)benzylestery;

Bis-(3-kyano-4-acetoxym)benzylestery;

Bis-(4-chlor)benzylestery;

Bis-(4-acetoxy)benzylestery;
Bis-(3,5-dimethoxy-4-acetoxy)benzylestery;
Bis-(3-methyl-4-acetoxy)benzylestery;
Bis-(benzyl)estery;
Bis-(3-methoxy-4-acetoxy)benzylestery;
Bis-(6'-hydroxy-3',4'-dithia)hexylestery;
Bis-(6'-acetoxy-3',4'-dithia)hexylestery;
(3,4-dithiahexan-1,6-diyl)estery;
Bis-(5-methyl-1,3-dioxolen-2-on-4-yl)methylestery;
Bis-(5-ethyl-1,3-dioxolen-2-on-4-yl)methylestery;
Bis-(5-terc-butyl-1,3-dioxolen-2-on-4-yl)methylestery;
Bis-3-(5,6,7-trimethoxy)ftalidylestery;
Bis-(cyklohexyloxykarbonyloxymethyl)estery;
Bis-(isopropyloxykarbonyloxymethyl)estery;
Bis-(ethyloxykarbonyloxymethyl)estery;
Bis-(methyloxykarbonyloxymethyl)estery;
Bis-(isopropylthiokarbonyloxymethyl)estery;
Bis-(fenyloxykarbonyloxymethyl)estery;
Bis-(benzyloxykarbonyloxymethyl)estery;
Bis-(fenylthiokarbonyloxymethyl)estery;
Bis-(p-methoxyfenoxykarbonyloxymethyl)estery;
Bis-(m-methoxyfenoxykarbonyloxymethyl)estery;
Bis-(o-methoxyfenoxykarbonyloxymethyl)estery;
Bis-(o-methylfenoxykarbonyloxymethyl)estery;
Bis-(p-chlorfenoxykarbonyloxymethyl)estery;
Bis-(1,4-bifenoxykarbonyloxymethyl)estery;
Bis-[(2-ftalimidoethyl)oxykarbonyloxymethyl]estery;
Bis-(N-fenyl-N-methylkarbamoyloxymethyl)estery;
Bis-(2,2,2-trichlorethyl)estery;
Bis-(2-bromethyl)estery;
Bis-(2-jodethyl)estery;
Bis-(2-azidoethyl)estery;

Bis-(2-acetoxyethyl) estery;

Bis-(2-aminoethyl) estery;

Bis-(2-N,N-dimethylaminoethyl) estery;

Bis-(2-aminoethyl) estery;

Bis-(methoxykarbonylmethyl) estery;

Bis-(2-aminoethyl) estery;

Bis-[N,N-di(2-hydroxyethyl)]karbamoylmethylestery;

Bis-(2-aminoethyl) estery;

Bis-(2-methyl-5-thiazolomethyl) estery;

Bis-(bis-2-hydroxyethylkarbamoylmethyl) estery;

O-(3,4-methylenedioxyfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(O-Fenyl-3,4-methylenedioxy)(-N(H)CH(Me)CO₂Et)

O-(3,4-methylenedioxyfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)-ethyl]fosforamidáty (-P(O)(O-Fenyl-3,4-methylenedioxy)(-NH-C-(CH₃)₂-CO₂Et)

O-fenyl-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)-(N(H)-CH(Me)CO₂Et)

O-fenyl-[N-(1-methoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)-(N(H)CH(Me)CO₂Me)

O-(3-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-3-Cl)(NHCH(Me)CO₂Et)

O-(2-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-2-Cl)(NHCH(Me)CO₂Et)

O-(4-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-4-Cl)(NHCH(Me)CO₂Et)

O-(4-acetamidofenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-CH(Me)CO₂Et)

O-(2-ethoxykarbonylfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]-fosforamidáty (-P(O)(OPh-2-CO₂Et)(NH-CH(Me)CO₂Et)

O-fenyl-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)(NHC(Me)₂CO₂Et)

O-fenyl-[N-(1-methoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fosforamidáty
 (-P(O)(OPh)(NHC(Me)₂CO₂Me)
 O-(3-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fosfor-
 amidáty (-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-C(Me)₂CO₂Et)
 O-(2-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fosfor-
 amidáty (-P(O)(OPh-2-Cl)(NHC(Me)₂CO₂Et)
 O-(4-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]-
 fosforamidáty (-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-C(Me)₂CO₂Et)
 O-(4-acetamidofenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]-
 fosforamidáty (P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-C(Me)₂CO₂Et)
 O-(2-ethoxykarbonylfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)-
 ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-2-CO₂Et)(NH-C(Me)₂CO₂Et)
 O-fenyl-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)-
 (NH-CH₂CO₂Et)
 O-fenyl-[N-(methoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)-
 (NH-CH₂CO₂Me)
 O-(3-chlorfenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P-
 (O)(OPh-3-Cl)(NHCH₂CO₂Et)
 O-(2-chlorfenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P-
 (O)(OPh-2-Cl)(NHCH₂CO₂Et)
 O-(4-chlorfenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P-
 (O)(OPh-4-Cl)(NHCH₂CO₂Et)
 O-(4-acetamidofenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty
 (-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-CH₂CO₂Et)
 O-(2-ethoxykarbonylfenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosfor-
 amidáty (-P(O)(OPh-2-CO₂Et)(NH-CH₂CO₂Et)

Dále se předpokládají následující deriváty:

Bis-pivaloyloxymethylestery;

Bis-isobutyryloxymethyl estery;

Cyklické [1-(3-chlorfenyl)propan-1,3-diyl]diestery;

Cyklický [1,3,5-dichlorfenyl)propan-1,3-diyl]diester;

Cyklický [1-(3-brom-4-fluorfenyl)propan-1,3-diyl]diester;
Cyklický (2-hydroxymethylpropan-1,3-diyl)ester;
Cyklický (2-acetoxymethylpropan-1,3-diyl)ester;
Cyklický (2-methyloxykarbonyloxymethylpropan-1,3-diyl)ester;
Cyklický (2-cyklohexylkarbonyloxymethylpropan-1,3-diyl)ester;
Cyklické [fenylpropan-1,3-diyl]diestery;
Cyklické [1-(2-pyridyl)propan-1,3-diyl]diestery;
Cyklické [1-(3-pyridyl)propan-1,3-diyl]diestery;
Cyklické [1-(4-pyridyl)propan-1,3-diyl]diestery;
Cyklické [5-hydroxycyklohexan-1,3-diyl]diestery a jejich formy
s chráněnou hydroxylovou skupinou;
Bis-benzoylthioethylestery;
Bis-benzoyloxymethylestery;
Bis-p-fluorbenzoyloxymethylestery;
Bis-6-chlornikotinoyloxymethylestery;
Bis-5-bromnikotinoyloxymethylestery;
Bis-thiofenkarbonyloxymethylestery;
Bis-2-furoyloxymethylestery;
Bis-3-furoyloxymethylestery;
Difenylestery;
Bis-(2-methylfenyl)estery;
Bis-(2-methoxyfenyl)estery;
Bis-(2-ethoxyfenyl)estery;
Bis-(4-methoxyfenyl)estery;
Bis-(3-brom-4-methoxybenzyl)estery;
Bis-(4-acetoxybenzyl)estery;
Bis-(3,5-dimethoxy-4-acetoxybenzyl)estery;
Bis-(3-methyl-4-acetoxybenzyl)estery;
Bis-(3-methoxy-4-acetoxybenzyl)estery;
Bis-(3-chlor-4-acetoxybenzyl)estery;
Bis-(cyklohexyloxykarbonyloxymethyl)estery;
Bis-(isopropyloxykarbonyloxymethyl)estery;

Bis-(ethyloxykarbonyloxymethyl) estery;
 Bis-(methyloxykarbonyloxymethyl) estery;
 Bis-(isopropylthiokarbonyloxymethyl) estery;
 Bis-(fenyloxykarbonyloxymethyl) estery;
 Bis-(benzyloxykarbonyloxymethyl) estery;
 Bis-(fenylthiokarbonyloxymethyl) estery;
 Bis-(p-methoxyfenyloxykarbonyloxymethyl) estery;
 Bis-(m-methoxyfenyloxykarbonyloxymethyl) estery;
 Bis-(o-methoxyfenyloxykarbonyloxymethyl) estery;
 Bis-(o-methylfenyloxykarbonyloxymethyl) estery;
 Bis-(p-chlorfenyloxykarbonyloxymethyl) estery;
 Bis-(1,4-bifenyloxykarbonyloxymethyl) estery;
 Bis-[(2-ftalimidoethyl)oxykarbonyloxymethyl] estery;
 Bis-(6-hydroxy-3,4-dithia)hexylestery;
 Cyklické (3,4-dithiahexan-1,6-diyl) estery;
 Bis-(2-bromethyl) estery;
 Bis-(2-aminoethyl) estery;
 Bis-(2-N,N-diaminoethyl) estery;
 O-(3,4-methylenedioxyfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl] fosforamidáty (-P(O)(O-Fenyl-3,4-methylenedioxy)(-N(H)CH(Me)CO₂Et)
 O-fenyl-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl] fosforamidáty (-P(O)(OPh)-(NH*CH(Me)CO₂Et)
 O-(3,4-methylenedioxyfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)-ethyl] fosforamidáty (P(O)(O-Fenyl-3,4-methylenedioxy)(-NH-C-(CH₃)₂-CO₂Et)
 O-fenyl-[N-(1-methoxykarbonyl)ethyl] fosforamidáty (-P(O)(OPh)-(NH*CH(Me)CO₂Me)
 O-(3-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl] fosforamidáty (-P(O)(OPh-3-Cl)(NH*CH(Me)CO₂Et)
 O-(2-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl] fosforamidáty (-P(O)(OPh-2-Cl)(NH*CH(Me)CO₂Et)

O-(4-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-
 P(O) (OPh-4-Cl) (NH*CH(Me)CO₂Et)
 O-(4-acetamidofenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty
 (-P(O) (OPh-4-NHAc) (NH-*CH(Me)CO₂Et)
 O-(2-ethoxykarbonylfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosfor-
 amidáty (-P(O) (OPh-2-CO₂Et) (NH-*CH(Me)CO₂Et)
 O-fenyl-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fosforamidáty (-
 P(O) (OPh) (NHC(Me)₂CO₂Et)
 O-fenyl-[N-(1-methoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fosforamidáty (-
 P(O) (OPh) (NH-C(Me)₂CO₂Me)
 O-(3-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fos-
 foramidáty (-P(O) (OPh-3-Cl) (NH-C(Me)₂CO₂Et)
 O-(2-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fosfor-
 amidáty (-P(O) (OPh-2-Cl) (NH-C(Me)₂CO₂Et)
 O-(4-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fosfor-
 amidáty (-P(O) (OPh-4-Cl) (NH-C(Me)₂CO₂Et)
 O-(4-acetamidofenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]-
 fosforamidáty (P(O) (OPh-4-NHAc) (NH-C(Me)₂CO₂Et)
 O-(2-ethoxykarbonylfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)-
 ethyl]fosforamidáty (P(O) (OPh-2-CO₂Et) (NH-C(Me)₂CO₂Et)

Ve výše uvedených předléčivech znamená hvězdička (*) na atomu
 uhlíku konfiguraci L.

O-fenyl-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P(O) (OPh)-
 (NH-CH₂CO₂Et)
 O-fenyl-[N-(methoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P(O) (OPh)-
 (NH-CH₂CO₂Me)
 O-(3-chlorfenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-
 P(O) (OPh-3-Cl) (NH-CH₂CO₂Et)
 O-(2-chlorfenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-
 P(O) (OPh-2-Cl) (NHCH₂CO₂Et)

O-(4-chlorfenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-

P(O) (OPh-4-Cl) (NHCH₂CO₂Et)

O-(4-acetamidofenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty

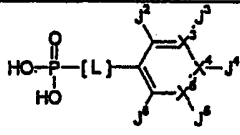
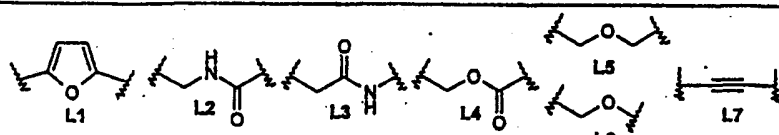
(-P(O) (OPh-4-NHAc) (NH-CH₂CO₂Et)

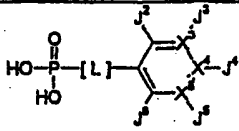
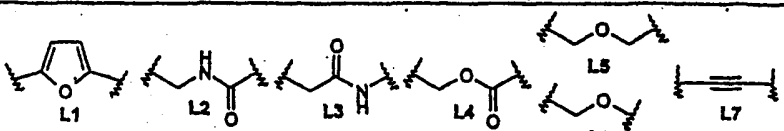
O-(2-ethoxykarbonylfenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fos-

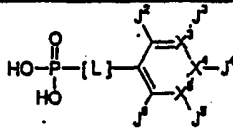
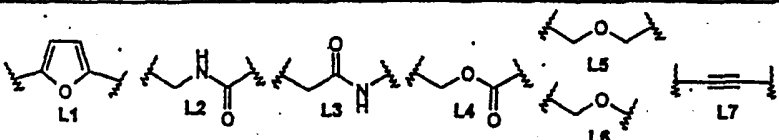
foramidáty (-P(O) (OPh-2-CO₂Et) (NH-CH₂CO₂Et).

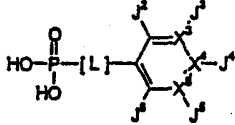
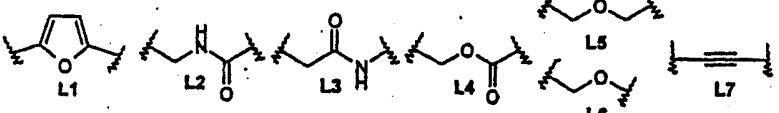
Mezi příklady sloučenin obecného vzorce I patří farmaceuticky přijatelné soli a předléčiva sloučenin uvedených v tabulkách 1 a 2 dále (vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady):

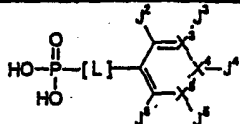
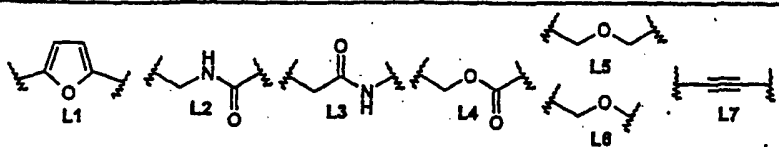
Tabulka 1

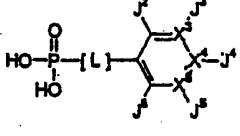
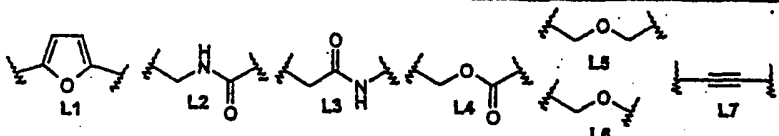
											
Tab. 1 l											
Sl. č.	L	X ²	X ³	X ⁵	J ²	J ³	J ⁴	J ⁵	J ⁶	M-1 nalez.	HPLC T _m
1.01	L1	C	C	C	H	NO ₂	H	NO ₂	H	313	5,30'
1.02	L1	C	C	C	NH ₂	NO ₂	H	NO ₂	H	328	5,58'
1.03	L1	C	C	C	MeO	H	H	Cl	H	287	5,71'
1.04	L1	C	C	C	Cl	H	H	Cl	H	291/293	6,27'
1.05	L1	C	C	C	SO ₂ NHMe	H	H	CF ₃	H	384	5,82'
1.06	L1	C	C	C	SO ₂ NHMe	H	H	Cl	H	350	5,43'
1.07	L1	C	C	C	SO ₂ NHMe	H	H	H	H	316	5,25'
1.08	L1	C	C	C	SO ₂ NH(n-Pr)	H	H	H	H	378	6,12'
1.09	L1	C	C	C	OH	H	H	H	H	239	3,97'
1.10	L1	C	C	C	H	Me	H	Me	H	251	6,10'
1.11	L1	C	C	C	H	Br	H	H	H	301/303	5,90'
1.12	L1	C	C	C	H	H	NH ₂	H	H	238	4,64'
1.13	L1	C	C	C	MeO	H	Cl	MeO	H	317	6,00'
1.14	L1	C	C	C	C(O)NHCH ₂ -(4-CIPh)	H	H	H	H	390	6,12'
1.15	L1	C	C	C	C(O)NHCH ₂ -CH ₂ (4-CIPh)	H	H	H	H	404	6,42'
1.16	L1	C	C	C	SO ₂ NHBn	H	H	H	H	392	6,17'
1.17	L1	C	C	C	SO ₂ NH ₂	H	H	H	H	302	4,44'
1.18	L1	C	C	C	Me	Me	Me	Me	Me	293	5,08'
1.19	L1	C	C	C	CO ₂ Et	CO ₂ Et	H	H	H	367	6,00'
1.20	L1	C	C	C	H	Me	NHAc	H	H	294	4,12'
1.21	L1	C	C	C	Cl	H	Cl	H	Me	305/307	6,66'
1.22	L1	C	C	C	CO ₂ Me	H	OH	H	H	297	4,71'
1.23	L1	C	C	C	C(O)NH ₂	H	Me	H	H	280	6,89'
1.24	L1	C	C	C	CO ₂ Et	H	OH	H	H	311	5,56'
1.25	L1	C	C	C	H	H	NO ₂	H	H	268	4,81'
1.26	L1	C	C	C	C(O)NH(2,4-difluoro-Ph)	H	H	H	H	378	5,56'
1.27	L1	C	C	C	H	Cl	H	Cl	H	291/293	6,43'
1.28	L1	C	C	C	H	OH	H	H	H	239	4,41'

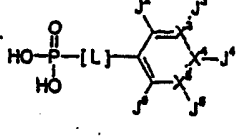
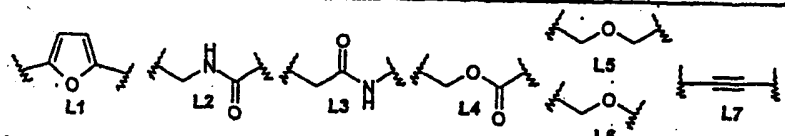
											
Tab. 1											
Sl. č.	L	X ³	X ⁴	X ⁵	J ²	J ³	J ⁴	J ⁵	J ⁶	M-1 nal.	HPLC T _m
1.29	L1	C	C	C	H	CO ₂ H	H	Br	H	345/347	5,37'
1.30	L1	C	C	C	MeO	MeO	H	CHO	H	311	5,12'
1.31	L1	C	C	C	NO ₂	H	H	H	H	268	4,78'
1.32	L1	C	C	C	Ph	H	H	H	H	299	6,75'
1.33	L1	C	C	C	CO ₂ Et	H	H	H	H	295	5,32'
1.34	L1	C	C	C	H	H	Br	H	H	301/303	6,01'
1.35	L1	C	C	C	H	C(O)Et	H	H	H	279	4,54'
1.36	L1	C	C	C	MeO	H	H	CN	H	278	5,18'
1.37	L1	C	C	C	Et	H	H	H	H	251	5,13'
1.38	L1	C	C	C	NO ₂	H	H	H	Me	282	5,76'
1.39	L1	C	C	C	H	H	NHAc	H	H	280	3,94'
1.40	L1	C	C	C	Me	Me	Me	Me	H	279	7,07'
1.41	L1	C	C	C	H	Ph	H	H	H	299	7,02'
1.42	L1	C	C	C	SO ₂ NH ₂	H	H	Cl	H	336	5,37'
1.43	L1	C	C	C	H	H	NHC(O)- CH ₂ - (pyrrolidin- 1-yl)	H	H	349	5,06'
1.44	L1	C	C	C	H	Me	Me	H	H	251	5,10'
1.45	L1	C	C	C	NO ₂	H	NO ₂	H	H	313	5,59'
1.46	L1	C	C	C	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	252	2,35'
1.47	L1	C	C	C	H	F	NH ₂	H	H	256	5,08'
1.48	L1	C	C	C	H	CH ₂ OH	H	H	H	253	4,52'
1.49	L1	C	C	C	Br	H	H	H	H	301/303	5,72'
1.50	L1	C	C	C	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	H	267	5,51'
1.51	L1	C	C	C	H	H	C(O)NH ₂	H	H	266	3,61'
1.52	L1	C	C	C	H	H	CN	H	H	248	3,64'
1.53	L1	C	C	C	H	CN	H	H	H	248	3,98'
1.54	L1	C	C	C	CN	H	H	H	H	248	4,96'
1.55	L1	C	C	C	H	NO ₂	NH ₂	H	H	283	5,01'
1.56	L1	C	C	C	i-Pr	H	H	H	H	265	6,86'
1.57	L1	N	C	C	Cl	nula	NH ₂	H	H	273	3,98'

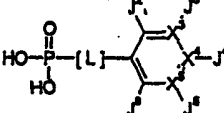
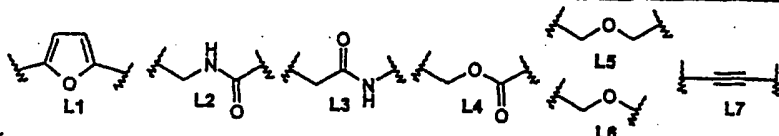
											
Tab. 1											
Sl. č	L	X ³	X ⁴	X ⁵	J ²	J ³	J ⁴	J ⁵	J ⁶	M-1 nal.	HPLC T _m
1.59	L1	C	C	C	NH ₂	H	H	Cl	H	272	5,44'
1.60	L1	C	C	C	H	Cl	H	F	H	275	5,08'
1.61	L1	C	C	C	MeO	H	H	CN	H	278	5,44'
1.62	L1	C	C	C	Me	H	H	NO ₂	H	282	5,88'
1.63	L1	C	C	C	H	NO ₂	H	F	H	286	4,68'
1.64	L1	C	C	C	NH ₂	H	H	CO ₂ Me	H	296	5,18'
1.65	L1	C	C	C	MeO	H	H	NO ₂	H	298	5,52'
1.66	L1	C	C	C	Cl	H	H	CF ₃	H	325	5,42'
1.67	L1	C	C	C	CF ₃	H	H	CF ₃	H	359	5,78'
2.01	L1	C	C	C	H	H	F	H	H	241	5,09'
2.02	L1	C	C	C	Cl	H	Cl	H	H	291/293	6,48'
2.03	L1	C	C	C	H	NH ₂	H	CO ₂ Me	H	2.96	3,51'
3.01	L1	C	C	C	H	NH ₂	Br	H	H	316/318	4,72'
4.01	L1	C	C	C	H	CH ₂ NH- CH ₂ (2- furanyl)	H	H	H	332	4,10'
4.04	L1	C	C	C	OMe	H	H	CH ₂ NHCH ₂ (2-furanyl)	H	362	4,24'
4.05	L1	C	C	C	H	CH ₂ NH- (CH ₂) ₂ Ph	H	H	H	356	4,48'
4.07	L1	C	C	C	OMe	H	H	CH ₂ NH- (CH ₂) ₂ Ph	H	386	4,70'
4.08	L1	C	C	C	H	CH ₂ NH- CH ₂ CH- (OH)CH ₃	H	H	H	310	4,56'
4.09	L1	C	C	C	OMe	H	H	CH ₂ NHCH ₂ -CH(OH)- CH ₃	H	340	3,86'
4.12	L1	C	C	C	H	CH ₂ NH- (n-Pr)	H	H	H	324	3,72'
4.13	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH ₂ NH- (n-Pr)	H	324	3,98'
4.14	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH ₂ NH- cyklopropyl	H	322	3,92'
4.15	L1	C	C	C	H	CH ₂ NH- cyklo- propyl	H	H	H	292	3,67'

											
Tab. 1											
Sl. č	L	X ¹	X ²	X ³	J ²	J ³	J ⁴	J ⁵	J ⁶	M-1 nal.	HPLC T _m
4.18	L1	C	C	C	H	CH ₂ NH- CH ₂ CH- (OH)CH ₂ - OH	H	H	H	326	4,17'
4.19	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH ₂ NHCH ₂ - -CH(OH)- CH ₂ OH	H	356	3,69'
4.22	L1	C	C	C	H	CH ₂ NH- CH ₂ Ph	H	H	H	342	4,40'
4.27	L1	C	C	C	H	CH ₂ NH- (CH ₂) ₃ Ph	H	H	H	370	4,70'
4.28	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH ₂ NH- (CH ₂) ₃ Ph	H	400	4,90'
4.30	L1	C	C	C	H	CH ₂ NH- n-hexyl	H	H	H	336	4,69'
4.32	L1	C	C	C	H	CH ₂ NH- (CH ₂) ₄ Ph	H	H	H	384	4,95'
4.33	L1	C	C	C	H	CH ₂ NH- (CH ₂) ₃ OMe	H	H	H	324	3,77'
4.36	L1	C	C	C	H	CH ₂ NH- isobutyl	H	H	H	308	3,94'
4.37	L1	C	C	C	OMe	H	H	CH ₂ NH- isobutyl	H	338	4,20'
4.39	L1	C	C	C	H	CH ₂ NH- CH- (CH ₂ OH)Et	H	H	H	324	3,72'
4.40	L1	C	C	C	OMe	H	H	CH ₂ NHCH- (CH ₂ OH)Et	H	354	3,96'
4.43	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH ₂ NH- (CH ₂) ₂ - O(CH ₂) ₂ OH	H	370	3,85'
4.46	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH ₂ NHPh	H	358	5,28'
4.47	L1	C	C	C	H	H	H	CH ₂ NHPh	H	328	6,10'
4.48	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH ₂ NH(4- hydroxy- -phenyl)	H	374	5,58'
4.49	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH ₂ NH(4- amino- -phenyl)	H	373	4,16'
4.50	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH ₂ NH(4- acetamido- -phenyl)	H	415	4,28'

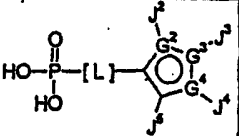
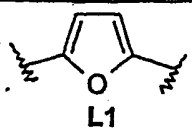
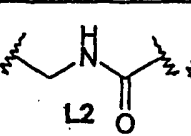
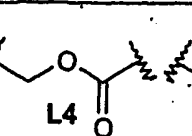
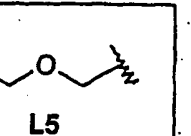
											
Tab. 1											
Sl. №	L	X ³	X ⁴	X ⁵	J ²	J ³	J ⁴	J ⁵	J ⁶	M-1 nal.	HPLC T _m
4.51	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH ₂ N(Ac)- (4-amino- phenyl)	H	415	4,29'
4.52	L1	C	C	C	H	H	H	CH ₂ NH- (CH ₂) ₂ -OEt	H	324	3,82'
4.53	L1	C	C	C	H	H	H	CH ₂ NH- (benzo- triazol-5-yl)	H	369	5,80'
4.54	L1	C	C	C	H	H	H	H	CH ₂ (3,4- methylen ioxyanilin- -N-yl)	372	4,47'
4.55	L1	C	C	C	H	H	MeO	H	CH ₂ (3,4- methylen ioxyanilin- -N-yl)	402	5,44'
4.56	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH ₂ NH- (3,4,5- trimethoxy- phenyl)	H	448	4,90'
5.03	L1	C	C	C	H	C(O)NH- (2-(2- hydroxyeth yl)-phenyl)	H	H	H	386	5,52'
5.04	L1	C	C	N	H	C(O)NH- (2-(2- hydroxyeth yl)-phenyl)	H	nula	H	387	7,00'
5.07	L1	C	C	C	H	H	C(O)NH- (3- (hydroxy- methyl)- phenyl)	H	H	372	6,66'
5.10	L1	C	C	C	C(O)NH- (chinolin-3- -yl)	H	H	H	H	393	4,42'
5.13	L1	C	C	C	C(O)NH- (4-hydroxy- phenyl)	H	H	H	H	358	4,62'
5.14	L1	C	C	C	C(O)(3,4- methylen- dioxy- aniliny)	H	H	H	H	386	5,50'

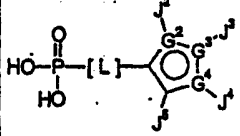
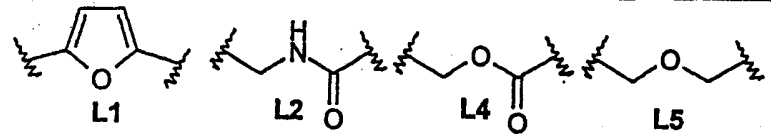
											
Tab. 1											
Sl. č.	L	X ³	X ⁴	X ⁵	J ²	J ³	J ⁴	J ⁵	J ⁶	M-1 nal.	HPLC T _m
5.15	L1	C	C	C	H	H	C(O)(3,4- methylen- ioxy- aniliny)	H	H	386	5,89'
5.16	L1	C	C	C	C(O)NH- ((4-C(O)- NH ₂)-C ₆ H ₄)	H	H	H	H	385	4,34'
5.19	L1	C	C	C	C(O)NH- (CH ₂) ₂ (terc- butyl)	H	H	H	H	350	6,04'
5.21	L1	C	C	C	C(O)NH- n-pentyl	H	H	H	H	336	5,72'
5.22	L1	C	C	C	C(O)NH- n-hexyl	H	H	H	H	350	5,96'
5.23	L1	C	C	C	C(O)NH- (CH ₂) ₂ Ph	H	H	H	H	370	5,83'
5.27	L1	C	C	C	C(O)NH- (CH ₂) ₃ Ph	H	H	H	H	384	6,28'
5.29	L1	C	C	C	C(O)NH- (CH ₂) ₄ Ph	H	H	H	H	398	6,70'
5.31	L1	C	C	C	C(O)NH- (CH ₂) ₂ OH	H	H	H	H	310	3,57'
5.33	L1	C	C	C	C(O)NH- (CH ₂) ₂ O- (CH ₂) ₂ OH	H	H	H	H	354	3,84'
5.35	L1	C	C	C	C(O)NH- (CH ₂) ₂ NH ₂	H	H	H	H	309	2,50'
5.36	L1	C	C	C	H	C(O)NH- (CH ₂) ₂ NH ₂	H	H	H	309	3,45'
5.38	L1	C	C	C	C(O)NH- (CH ₂) ₂ - (morfolin -N-yl)	H	H	H	H	379	3,26'
5.39	L1	C	C	C	H	C(O)NH- (CH ₂) ₂ - (morfolin -N-yl)	H	H	H	379	3,66'
5.40	L1	C	C	C	C(O)NH- piperonyl	H	H	H	H	400	5,46'
5.41	L1	C	C	C	H	C(O)NH- piperonyl	H	H	H	400	5,82'
5.43	L1	C	C	C	C(O)NHCH ₂ - (tetrahydro-	H	H	H	H	350	5,97'

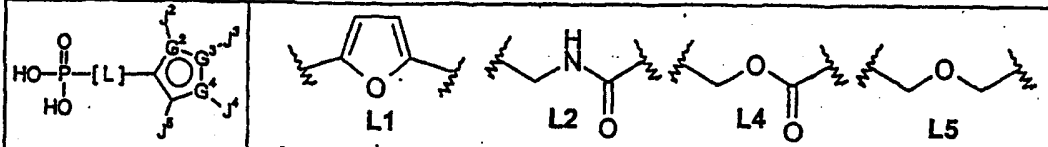
											
Tab. 1											
Sl. č.	L	X ²	X ⁴	X ⁵	J ²	J ³	J ⁴	J ⁵	J ⁶	M-1 nal.	HPLC T _m
					furan-2-yl)						
5.44	L1	C	C	C	H	C(O)NH- CH ₂ - (tetrahydro furan-2-yl)	H	H	H	350	5,71'
5.45	L1	C	C	C	H	H	C(O)NH- CH ₂ - (tetrahydro furan-2-yl)	H	H	350	4,58'
5.48	L1	N	C	C	H	nula	H	C(O)NH- CH ₂ - (tetrahydro- furan-2-yl)	H	351	4,16'
5.49	L1	C	C	C	H	C(O)NH- (cyklo- hexyl)	H	H	H	348	6,40'
5.51	L1	C	C	C	C(O)NH- CH ₂ C(O)NH 2	H	H	H	H	323	3,43'
5.52	L1	C	C	C	C(O)N(Me)- CH ₂ (6- methyl-2- pyridyl)	H	H	H	H	385	4,14'
5.53	L1	C	C	C	C(O)(morfo- linamid)	H	H	H	H	336	4,49'
6.01	L1	C	C	C	H	NHC(O)(3- Br-fenyl)	H	CO ₂ Et	H	492/494	6,58'
6.02	L1	C	C	C	H	NHC(O)(3- Br-fenyl)	H	CO ₂ -i-Pr	H	506/508	6,63'
6.03	L1	C	C	C	H	NHC(O)(3- Br-fenyl)	H	CO ₂ -n-Bu	H	520/522	6,93'
6.04	L1	C	C	C	H	NHC(O)(3- Br-fenyl)	H	CO ₂ -(CH ₂) ₂ - OMe	H	522/524	6,58'
6.05	L1	C	C	C	H	NHC(O)(3- Br-fenyl)	H	CO ₂ -CH ₂ - cyklobutyl	H	532/534	7,00'
8.02	L2	C	C	C	H	Br	H	H	H	292/294	4,58'
8.03	L2	C	C	C	H	Br	MeO	H	H	322/324	4,64'
8.04	L2	C	C	C	H	Br	H	Br	H	370/372/ 374	5,33'
8.05	L2	C	C	C	Cl	H	H	Br	H	326/328	4,88'
8.06	L2	C	C	C	OH	Cl	H	Cl	H	298/300	5,99'

											
Tab. 1											
Sl. №	L	X ²	X ³	X ⁵	J ²	J ³	J ⁴	J ⁵	J ⁶	M-1 nal.	HPLC T _m
8.07	L2	C	C	C	H	H	Br	H	H	292/294	4,88'
8.08	L2	C	C	C	H	H	Me	H	H	228	4,36'
8.09	L2	C	C	C	Me	H	Br	H	H	306/308	4,97'
8.10	L2	C	C	C	H	H	I	H	H	340	5,07'
8.13	L2	C	C	C	H	I	H	H	H	340	5,04'
8.14	L2	C	C	C	H	NO ₂	H	NO ₂	H	304	3,92'
9.01	L2	C	C	C	NH ₂	Cl	H	H	H	263	4,48'
10.01	L3	C	C	C	H	H	Br	H	H	292/294	4,91'
10.02	L3	C	C	C	OH	H	H	NO ₂	H	275	4,54'
10.03	L3	C	C	C	OH	H	H	H	H	230	4,96'
10.04	L3	C	C	C	H	Cl	H	Cl	H	283	5,70'
10.05	L3	C	C	C	H	Me	H	Me	H	242	5,13'
10.06	L3	C	C	C	H	Cl	Me	H	H	262	5,30'
10.07	L3	C	C	C	H	Cl	H	H	H	248	4,82'
10.08	L3	C	C	C	H	I	H	H	H	340	5,36'
10.09	L3	C	C	C	NH ₂	H	Cl	Cl	H	297/299	4,44'
10.10	L3	C	C	C	H	H	Cl	H	H	248	4,90'
10.11	L3	C	C	C	H	H	F	H	H	232	4,30'
10.12	L3	C	C	C	H	H	I	H	H	340	5,44'
11.01	L4	C	C	C	MeO	H	Cl	H	H	279	5,21'
11.03	L4	C	C	C	H	Me	H	H	H	229	4,30'
11.04	L4	C	C	C	H	H	F	H	H	233	4,00'
11.05	L4	C	C	C	MeO	H	H	Cl	H	279	4,36'
11.06	L4	C	C	C	Ph	H	H	H	H	291	6,04'
11.07	L4	N	C	C	H	nula	H	Br	H	294/296	4,33'
11.08	L4	N	C	C	Cl	nula	Cl	H	H	284/286	3,40'
12.01	L4	C	C	C	OMe	Br	H	H	H	323/325	4,93'
13.01	L5	C	C	C	H	MeO	Br	H	H	309/311	5,24'
13.02	L5	C	C	C	H	NO ₂	H	NO ₂	H	291	4,34'
15.01	L6	C	C	C	NH ₂	H	t-butyl	H	H	258	4,45'
16.01	L7	C	C	C	H	H	H	H	H	181	3,75'

Tabulka 2

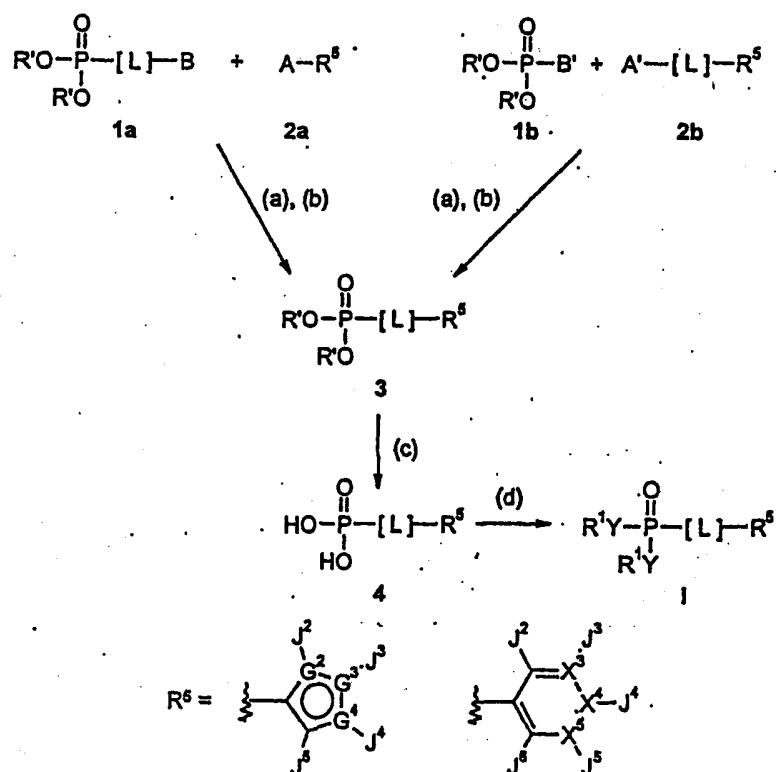
					 L1	 L2	 L4	 L5		
Tab. 2					J ²	J ³	J ⁴	J ⁵	M-1 nal.	HPLC T _m
Sl. č.	L	G ²	G ³	G ⁴						
1.58	L1	C	S	C	H	nula	H	CH ₃	243	5,38
4.02	L1	C	S	C	CH ₂ NHCH ₂ (2-furanyl)	nula	H	H	338	4,03'
4.03	L1	O	C	C	nula	CH ₂ NHCH ₂ (2-furanyl)	H	H	322	3,46'
4.06	L1	O	C	C	nula	CH ₂ NH- (CH ₂) ₂ Ph	H	H	346	4,14'
4.10	L1	C	S	C	CH ₂ NHCH ₂ - CH(OH)CH ₃	nula	H	H	316	3,52'
4.11	L1	O	C	C	nula	CH ₂ NHCH ₂ - CH(OH)CH ₃	H	H	300	4,04'
4.16	L1	C	S	C	CH ₂ NH- cyklopropyl	nula	H	H	298	3,70'
4.17	L1	C	S	C	CH ₂ NHCH ₂ CH- (OH)CH ₂ OH	nula	H	H	332	4,03'
4.20	L1	O	C	C	nula	CH ₂ NHCH ₂ - CH(OH)- CH ₂ OH	H	H	316	3,58'
4.21	L1	O	C	C	nula	CH ₂ NHCH ₂ Ph	H	H	332	3,91'
4.23	L1	O	C	C	nula	CH ₂ NH- (CH ₂) ₃ OH	H	H	300	3,99'
4.24	L1	C	S	C	CH ₂ NH- (CH ₂) ₃ OH	nula	H	H	316	3,42'
4.25	L1	O	C	C	nula	CH ₂ NH- (n-pentyl)	H	H	312	4,12'
4.26	L1	O	C	C	nula	CH ₂ NH- (CH ₂) ₃ Ph	H	H	360	4,49'
4.29	L1	O	C	C	nula	CH ₂ NH-n-hexyl	H	H	326	4,48'
4.31	L1	O	C	C	nula	CH ₂ NH- (CH ₂) ₄ Ph	H	H	374	4,73'
4.34	L1	C	S	C	CH ₂ NH- (CH ₂) ₃ OMe	nula	H	H	330	3,89'
4.35	L1	O	C	C	nula	CH ₂ NH- (CH ₂) ₃ OMe	H	H	314	4,04'
4.38	L1	O	C	C	nula	CH ₂ NH-isobutyl	H	H	298	4,26'
4.41	L1	O	C	C	nula	CH ₂ NHCH- (CH ₂ OH)Et	H	H	314	4,46'

										
Tab. 2										
Sl. č.	L	G ²	G ³	G ⁴	J ²	J ³	J ⁴	J ⁵	M-1 nal.	HPLC T _m
4.42	L1	O	C	C	nula	CH ₂ NH(CH ₂) ₂ - N(Et) ₂	H	H	341	3,61'
4.44	L1	O	C	C	nula	CH ₂ NH(CH ₂) ₂ - O(CH ₂) ₂ OH	H	H	330	3,46'
4.45	L1	O	C	C	nula	CH ₂ NH(CH ₂) ₂ - tert-butyl	H	H	326	4,26'
5.01	L1	C	S	C	C(O)NH(2-(2- hydroxyethyl)- feryl)	nula	H	H	392	5,17'
5.02	L1	C	S	C	C(O)N(Me)- CH ₂ (2-furyl)	nula	H	H	366	5,28'
5.05	L1	O	C	C	nula	C(O)NH(2-(2- hydroxyethyl)- feryl)	H	H	376	5,17'
5.06	L1	C	S	C	C(O)NH- (3-(hydroxy- methyl)feryl)	nula	H	H	378	6,36'
5.08	L1	C	S	C	C(O)NH- (chinolin-3-yl)	nula	H	H	399	4,38'
5.09	L1	C	S	C	C(O)NH- (chinolin-3-yl)	nula	H	H	399	5,49'
5.11	L1	C	S	C	C(O)NH- (3-karbamoyl- feryl)	nula	H	H	391	4,79'
5.12	L1	C	S	C	C(O)NH(4- (hydroxyferyl)	nula	H	H	364	4,70'
5.17	L1	C	S	C	C(O)NH- cyklopropyl	nula	H	H	312	4,14'
5.18	L1	C	S	C	C(O)NH-terc- butyl	nula	H	H	328	5,12'
5.20	L1	C	S	C	C(O)NH- (CH ₂) ₂ (terc-butyl	nula	H	H	356	6,06'
5.23	L1	C	S	C	C(O)NH-n-hexyl	nula	H	H	356	6,42'
5.24	L1	C	S	C	C(O)NHBn	nula	H	H	362	5,57'
5.26	L1	C	S	C	C(O)NH- (CH ₂) ₂ Ph	nula	H	H	376	5,88'
5.28	L1	C	S	C	C(O)NH- (CH ₂) ₃ Ph	nula	H	H	390	6,26'
5.30	L1	C	S	C	C(O)NH- (CH ₂) ₄ Ph	nula	H	H	404	6,36'
5.32	L1	C	S	C	C(O)NH- (CH ₂) ₂ OH	nula	H	H	316	3,57'

										
Tab. 2										
Sl. č.	L	G ²	G ³	G ⁴	J ²	J ³	J ⁴	J ⁵	M-1 nal.	HPLC : T _m
534	L1	C	S	C	C(O)NH- (CH ₂) ₃ OEt	nula	H	H	358	4,88'
537	L1	C	S	C	C(O)NH- (CH ₂) ₂ NH ₂	nula	H	H	315	3,22'
542	L1	S	C	C	nula	C(O)NH- piperonyl	H	H	406	5,86'
546	L1	C	S	C	C(O)NHCH ₂ - (tetrahydrofuran- 2-yl)	nula	H	H	356	4,54'
547	L1	S	C	C	nula	C(O)NHCH ₂ - (tetrahydrofuran- 2-yl)	H	H	356	4,58'
55	L1	C	S	C	C(O)NH- (cyklohexyl)	H	H	H	354	5,86'
7.01	L1	O	C	N	nula	Me	nula	isobutyl	284	5,04'
8.01	L2	O	C	C	nula	Br	H	H	282/284	3,72'
8.11	L2	C	O	C	H	nula	H	H	204	4,13'
8.12	L2	S	C	C	nula	Br	H	H	298/300	4,62'
11.02	L4	O	C	C	nula	Br	H	H	283/285	2,39'
14.01	L5	S	C	N	nula	Cl	nula	Cl	276/278	4,36'

Syntéza sloučenin obecného vzorce I

Syntéza sloučenin podle předkládaného vynálezu typicky zahrnuje některé nebo všechny následující obecné kroky uvedené ve schématu níže: (a) kondenzace fosfonátového fragmentu (1a nebo 1b) s arylovým nebo heteroarylovým kruhovým fragmentem (2a nebo 2b, v tomto pořadí); (b) v případě potřeby modifikace kondenzované molekuly; (c) odstranění chránicí skupiny z diesteru fosfonátu (3) za vzniku fosfonové kyseliny (4) a (d) příprava fosfonátového předléčiva.



(a) Kondenzace fosfonátového fragmentu (1) s arylovou skupinou (2)

Pokud je to vhodné, sloučeniny podle předkládaného vynálezu se s výhodou připraví prostřednictvím konvergenční syntetického přístupu zahrnujícího kondenzaci fosfonátové složky s arylovou nebo heteroarylovou kruhovou složkou.

Pro přípravu sloučenin obecného vzorce I je zvláště vhodná kondenzační reakce katalyzovaná přechodným kovem, jako je Stilleho a Suzukui reakce (Farina a kol., Organic Reactions, Vol. 50; Wiley, New York, 1997; Suzuki v Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions; Wiley VCH, 1998, str. 49-97). Kondenzační reakce mezi sloučeninou 1 (kde B je s výhodou Bu_3Sn) a sloučeninou 2 (kde A je například atom jodu, bromu nebo trifluormethylsulfonát) za katalýzy palladiem vede ke sloučeninám vzorce 3, kde L je například 2,5-furanylová skupina.

Stejný typ kondenzace mezi sloučeninou 1 (kde B je s výhodou atom jodu) a sloučeninou 2 (kde A je $B(OH)_2$ nebo Bu_3Sn) se může použít pro přípravu sloučenin vzorce 3, kde L je například 2,5-furanylová skupina.

Reaktanty vzorce 2, kterými jsou buď arylové nebo heteroarylové sloučeniny jsou buď komerčně dostupné nebo se snadno připraví za použití známých postupů. Kondenzační činidla 1 se také připraví za použití postupů, které jsou v oblasti organické chemie známy. Pokud je například L 2,5-furanylová skupina, kondenzační činidlo 1 se připraví z furanu za použití organolithných technik. Po lithiaci furanu pomocí známých postupů (například $n-BuLi/TMEDA$, Gschwend, Org. React. 1979, 26:1) následuje adice fosforylačního činidla (například $ClPO_3R_2$) za získání 2-dialkylfosfonofuranů (například 2-diethylfosfonofuranu). Syntéza 2,5-disubstituovaných furanových stavebních bloků může být ukončena lithiací 2-dialkylfosfonofuranu (například 2-diethylfosfonofuranu) vhodnou bází (například LDA), po které následuje zachycení generovaného aniontu elektrofilem (například tributylcínchloridem, triisopropylborátem nebo jodem) za vzniku 5-funkcionalizovaného 2-dialkylfosfonofuranu (například 5-tributylstannyl-2-diethylfosfonofuranu, 2-diethylfosfonofuran-5-boronové kyseliny nebo 5-jod-2-diethylfosfonofuranu, v tomto pořadí).

Předpokládá se, že výše popsané způsoby syntézy derivátů furanu se mohou buď přímo nebo s určitými úpravami použít pro syntézu různých jiných vhodných meziproductů, jako jsou estery arylfosfonátů (například thienylfosfonátesterů, fenylfosfonátesterů nebo pyridylfosfonátesterů).

Známé reakce pro přípravu amidové vazby se mohou použít pro kondenzaci fosfonátdiesterového stavebního bloku 1 s arylovým

nebo heteroarylovým kruhovým meziproduktem 2 za vzniku sloučenin vzorce I, kde L je aminokarbonylová skupina nebo alkylkarbonylaminoskupina. Například kondenzace arylkarboxylové kyseliny, s výhodou s diethylaminomethylfosfonátem může vést je sloučenině vzorce I, kde kruhový fragment začleněný z meziprojektu 2 je arylová skupina a fragment L je skupina $-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$. Podobně může substituce diethylalkylaminoalkylfosfonátů tímto způsobem vést je sloučeninám, kde fragment L je skupina $-\text{R}'\text{C}(\text{R}'')\text{N(R)C(O)}-$. Alternativně například kondenzace arylaminu s výhodou s diethylfosfonooctovou kyselinou může vést ke sloučenině vzorce I, kde kruhový fragment začleněný z meziprojektu 2 je arylová skupina a fragment L je skupina $-\text{CH}_2\text{C(O)NH}-$. Sloučeniny s fragmentem L $-\text{R}'\text{C}(\text{R}'')\text{C(O)NR}-$ se mohou připravit úpravou tohoto způsobu.

Známé reakce pro přípravu esterové vazby se mohou použít pro přípravu sloučenin vzorce I, kde L je alkoxyskupina nebo alkoxykarbonylová skupina (například $-\text{CH}_2\text{C(O)O}-$ nebo $-\text{CH}_2\text{OC(O)}-$). Například pokud je fragmentem sloučeniny 2 arylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou (například derivát fenolu), může se acylovat diethylfosfonoacetylchloridem v přítomnosti bráněného aminu, jako je triethylamin za vzniku sloučenin, kde L je skupina $-\text{CH}_2\text{C(O)O}-$. Dále se mohou aryl-acylhalogenidy (například arylacylchloridy) kondenzovat s dialkyl(hydroxyalkyl)fosfonáty (například diethyl(hydroxy)methylfosfonátem) za vzniku sloučenin, kde L je -alkoxykarbonyl- (například $-\text{CH}_2\text{OC(O)}-$).

Známé reakce pro přípravu etherové vazby se mohou použít pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde L je skupina alkylen-O- nebo skupina alkylen-O-alkylen. Například se může sodná sůl fenolu alkylovat diethyl(jodmethyl)fosfonátem nebo s výhodou diethylfosfonomethyltriflátem za vzniku sloučenin

vzorce I, kde L je skupina -alkylen-O. Podobně alkylace sodné soli arylmethylalkoholu diethyl(jodmethyl)fosfonátem nebo s výhodou diethylfosfonomethyltriflátem může poskytnout sloučeniny vzorce I, kde L je skupina alkylen-O-alkylen. Alternativně reakce diethylhydroxymethylfosfonátu s hydridem sodným a reakce této generované sodné soli s halogenalkylarylovou sloučeninou může poskytnout sloučeniny vzorce I, kde L je skupina alkylen-O-alkylen.

U sloučenin obecného vzorce I, kde L je alkylová skupina, se může fosfonátová skupina zavést za použití běžného způsobu přípravy fosfonátů, jako je Michaelis-Arbuzovova reakce (Bhattacharya a kol., Chem. Rev., 1981, 81: 415), Michaelis-Beckerovy reakce (Blackburn a kol., J. Organomet. Chem., 1988, 348: 55), a adiční reakce fosforu na elektrofilny (jako jsou aldehydy, ketony, acylhalogenidy, iminy a další karbonylové deriváty).

Pokud je to vhodné a někdy výhodné, sloučeniny vzorce 3 se mohou také připravit z arylových sloučenin (2b) prostřednictvím zavedení fosfonátové skupiny, jako je dialkylfosfonoskupina (například diethylfosfonoskupina). Například sloučeniny vzorce I, kde L je 1,2-ethynylová skupina se mohou připravit prostřednictvím lithiace koncové arylalkynové skupiny, po které následuje reakce aniontu s fosforylačním činidlem (například ClPO_3R_2) za vzniku arylakynylfosfonátu. Potřebné arylalkyny se snadno připraví za použití běžných postupů. Například se mohou arylalkyny odvodit reakcí arylhalogenidů (například jodidů nebo bromidů) nebo triflátů a trimethylsilylacetyleny za použití Sonogashirovi reakce (Sonogashira; Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon Press; New York, 1991, vol. 3, str. 521-549) a potom odstraněním chránicí skupiny trimethylsilylové skupiny za vzniku koncových arylalkynů.

(b) Modifikace kondenzované molekuly

Kondenzovaná molekula 3 se může modifikovat různými způsoby. Arylhalogenidy (J^2 až J^6 jsou každá popřípadě například Br, I nebo O-triflát) jsou vhodné jako meziprodukty a často se snadno převádějí na jiné substituenty, jako jsou aryly, olefiny, alkyly, alkynyly, arylaminy a aryloxyskupiny pomocí kondenzačních reakcí s využitím přechodných kovů, jako je Suzukiho reakce, Heckova reakce nebo Stilleho reakce (Farina a kol., *Organic Reactions*, vol. 50; Wiley, New York, 1997; Mitchell, *Synthesis*, 1992, 808; Suzuki, *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley VCH, 1998, str. 49-97; Heck *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego, 1985; Sonogashira; *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press: New York; 1991, vol. 3, str. 521-549, Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 4369-4378; Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 3224-3225; Buchwald *Acc. Chem. Res.* 1998, 31, 805).

Sloučeniny obecného vzorce I, kde J^2 až J^6 jsou každá popřípadě karboxamidorskupina, se mohou připravit z odpovídajících alkylkarboxylátů esterů prostřednictvím aminolýzy za použití různých aminů, nebo reakcí karboxylových kyselin s aminy za podmínek běžných pro standardní způsob přípravy amidové vazby (například příprava amidové vazby pomocí DIC/HOBt).

Sloučeniny obecného vzorce I, kde J^2 až J^6 jsou každá popřípadě karboxylátů esterová skupina, se mohou připravit z odpovídajících karboxylových kyselin pomocí standardních esterifikačních reakcí (například DIEA/DMF/alkyljodid nebo EDCI, DMAP a alkohol) nebo z odpovídajících arylhalogenidů/triflátů pomocí karbonylačních reakcí katalyzovaných přechodnými kovy.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde J^2 až J^6 jsou každá popřípadě alkylaminoalkylová skupina nebo arylaminoalkylová skupina, se mohou připravit z odpovídajících aldehydů pomocí standardních postupů pro redukční aminaci (například aryl nebo alkyl amin, TMOF, AcOH, DMSO, NaBH_4).

(c) Odstranění chránicí skupiny z esteru fosfonátu nebo fosforamidátu

Sloučeniny vzorce 4 se mohou připravit z esterů fosfonátu za použití podmínek známých pro štěpení esteru fosfátu a fosfonátu. Pro štěpení různých esterů fosfonátu se obecně používají silylhalogenidy. Pokud je to vhodné, mohou se při syntéze sloučeniny citlivých na kyseliny použít látky vážící kyseliny (například 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazan, 2,6-lutidin, a tak dále). Mezi tyto silylhalogenidy patří bromtrimethylsilan (McKenna, a kol., Tetrahedron Lett., 1977, 155), chlortrimethylsilan (Rabinowitz, J. Org. Chem., 1963, 28: 2975) a jodtrimethylsilan (Blackburn, a kol., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, 870). Alternativně se mohou estery fosfonátu štěpit za silně kyselých podmínek (například kyselinou bromovodíkovou nebo kyselinou chlorovodíkovou; Moffatt, a kol., U.S. patent 3,524,846, 1970). Aryl a benzylfosfonátestery se mohou štěpit za podmínek hydrogenolýzy (Lejczak, a kol., Synthesis, 1982, 412; Elliott, a kol., J. Med. Chem., 1985, 28: 1208; Baddiley, a kol., Nature, 1953, 171: 76).

(d) Příprava fosfonátových a fosforamidátových předléčiv

Substituce předléčiva se může provádět v různých stupních syntézy. Většina předléčiv se připraví z fosfonové kyseliny vzorce 4, protože jsou některá předléčiva nestabilní. S výhodou se může předléčivo zavést v dřívějším stupni s podmínkou, že odolá reakčním podmínkám v následných krocích.

Bisfosforamidáty, sloučeniny obecného vzorce I, kde obě skupiny Y' jsou atom dusíku a R^1 jsou stejné skupiny odvozené od aminokyselin, se mohou připravit ze sloučenin vzorce 4 prostřednictvím kondenzace vhodně aktivovaných fosfonátů (například dichlorfosfonátu) s estery aminokyselin (například ethylesterem alaninu) v nebo bez přítomnosti báze (například N-methylimidazolu, 4-N,N-dimethylaminopyridinu). Alternativně lze bisfosforamidáty připravit reakcí sloučenin vzorce 4 s esterem aminokyseliny (například ethylesterem glycinu) v přítomnosti trifenyldisulfidu a 2,2'-dipyridyldisulfidu v pyridinu, jak je popsáno v mezinárodní patentové přihlášce WO 95/07920 nebo v publikaci T. Mukaiyama a kol., J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 8528.

Směsné bisfosforamidáty jsou sloučeniny vzorce I, kde jsou obě skupiny Y atomy dusíku a R^1 jsou různé skupiny, kde jedna skupina R^1 je derivát aminokyseliny a druhá skupina R^1 je buď derivát aminokyseliny nebo jiná skupina (například alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylaminová skupina), a lze je připravit způsobem popsaným výše ale za postupného přidávání různých aminů (například ethylesteru glycinu a ethylesteru alaninu) k vhodně aktivovaným fosfonátům (například dichlorfosfonátu). Očekává se, že směsné bisfosforamidáty lze od ostatních produktů oddělit (například sloučenin obecného vzorce I, kde jsou obě skupiny Y atomy dusíku a R^1 jsou stejné skupiny) za použití vhodných separačních technik, jako je kolonová chromatografie, MPLC nebo krystalizace. Alternativně lze směsné bisfosforamidáty připravit následujícím způsobem: kondenzace vhodného momoesteru fosfonátu (například fenylesteru nebo benzylesteru) s aminem (například ethylesterem alaninu nebo morfolinem) chloridátovým postupem uvedeným výše; následuje odstranění esteru fosfonátu (například fenylesteru

nebo benzylesteru) za podmínek, kdy je fosforamidátová vazba stabilní (například vhodné hydrogenací podmínky), a kondenzace výsledného monofosforamidátu s dalším aminem (například ethylesterem glycinu) za získání směsného bisfosforamidátu chloridátovou metodou popsanou výše. Monoestery fosfonové kyseliny lze připravit běžnými postupy (například hydrolýzou diesteru fosfonátu nebo postupem popsaným v EP 481 214).

Monoestery monofosforamidátu tj. sloučeniny vzorce I, kde je jedna skupina Y atomem kyslíku a druhá skupina Y je atomem dusíku, lze také připravit použitím sekvenční adiční metody popsané výše. Například dichloridát připravený ze sloučeniny vzorce 4 může reagovat s 0,7 až 1 ekvivalentem alkoholu (například fenolu, benzylalkoholu, 2,2,2-trifluorethanolu) vhodně v přítomnosti vhodné báze (například Hunigovy báze, triethylaminu). Po proběhnutí výše uvedené reakce se přidají 2 až 10 ekvivalentů aminu (například ethylesteru alaninu) za vzniku sloučeniny vzorce I, kde je jedna skupina Y atomem kyslíku a druhá skupina Y je atomem dusíku. Alternativně může vést k monoesteru fosfonátu (například monofenylesteru fosfonátu) selektivní hydrolýza (například hydroxidem lithným) diesteru fosfonátu (například difenylfosfonátu a monoester fosfonátu lze kondenzovat s aminem (například s ethylesterem alaninu) chloridátovou metodou popsanou výše u přípravy směsných bisfosforamidátů.

Sloučeniny vzorce 4 lze alkylovat elektrofilily (jako je alkylhalogenid, alkylsulfonát a podobně) za podmínek nukleofilní substituční reakce za získání esteru fosfonátu. Například sloučeniny vzorce I, kde je skupinou R^1 acyloxyalkylová skupina, lze syntetizovat přímou alkylací sloučeniny vzorce 4 vhodným acyloxyalkylhalogenidem (například Cl, Br, I; Elhadda-

di a kol., Phosphorus Sulfur 1990, 54(1-4): 143; Hoffmann, Synthesis 1988, 62) v přítomnosti vhodné báze (například N,N'-dicyklohexyl-4-morfolinkarboxamidinu, Hunigovy báze a podobně) (Starrett a kol., J. Med. Chem. 1994, 1857). Karboxylátovou složkou těchto acyloxyalkylhalogenidů může být mimo jiné acetát, propionát, 2-methylpropionát, pivalát, benzoát a další karboxyláty. V případě potřeby se po vzniku esteru acyloxyalkylfosfonátu provedou delší modifikace, jako je redukce nitroskupiny. Například sloučeniny vzorce 5, kde jsou skupiny J^2 až J^6 každá popřípadě nitroskupinou, lze převést na sloučeniny vzorce 5, kde jsou skupiny J^2 až J^6 každá popřípadě aminoskupinou za vhodných redukčních podmínek (Dickson a kol., J. Med. Chem. 1996, 39: 661; Iyer a kol., Tetrahedron Lett. 1989, 30: 7141; Srivastva a kol., Bioorg. Chem. 1984, 12: 118). Sloučeniny vzorce I, kde je skupinou R^1 cyklický karbonát, lakton nebo ftalidylová skupina lze také připravit přímou alkyací sloučeniny vzorce 4 vhodným elektrofilem (například halogenidem) v přítomnosti vhodné báze (například NaH nebo diisopropylethylaminu, Biller a kol., US 5,157,027; Serafinowska a kol., J. Med. Chem. 1995, 38: 1372; Starrett a kol., J. Med. Chem. 1994, 37:1857; Martin a kol., J. Pharm. Sci. 1987, 76: 180; Alexander a kol., Collect. Czech. Chem. Commun, 1994, 59: 1853; EPO 0632048A1). Pro alkylation sloučenin vzorce 4 lze použít i další metody (například použití dialkylacetalů N,N-dimethylformamidu jako alkylačního činidla: Alexander P. a kol., Collect. Czech. Chem. Commun. 1994, 59, 1853).

Alternativně lze tato fosfonátová předléčiva také připravit reakcí odpovídajících dichlorfosfonátů s alkoholy (Alexander a kol., Collect. Czech. Chem. Commun. 1994, 59: 1853). Například reakce dichlorfosfonátu se substituovanými fenoly nebo arylalkylalkoholy v přítomnosti vhodné báze (například pyridinu,

triethylaminu a podobně) poskytne sloučeniny vzorce I, kde je skupinou R^1 arylová skupina (Khamnei a kol., J. Med. Chem., 1996, 39: 4109; Serafinowska a kol., J. Med. Chem. 1995, 38: 1372; De Lombaert a kol., J. Med. Chem. 1994, 37: 498) nebo arylalkylová skupina (Mitchell a kol., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992, 38: 2345) a skupinou Y je atom kyslíku. Předléčiva obsahující disulfid (Puech a kol., Antiviral Res. 1993, 22: 155) lze také připravit za standardních podmínek z dichlorfosfonátu a 2-hydroxyethylidisulfidu. Tyto metody lze popřípadě rozšířit na syntézu dalších typů předléčiv, jako jsou sloučeniny vzorce I, kde je R^1 3-ftalidylová skupina, 2-oxo-4,5-didehydro-1,3-dioxolanmethylová skupina nebo 2-oxo-tetrahydrofuran-5-ylová skupina.

Z odpovídajících fosfonových kyselin lze použitím chloračního činidla (například thionylchloridu: Starrett a kol., J. Med. Chem. 1994, 1857, oxalylchloridu: Stowell a kol., Tetrahedron Lett. 1990, 31: 3261, chloridu fosforečného: Quast a kol.; Synthesis 1974, 490) připravit dichlorfosfonátový nebo monochlorfosfonátový derivát sloučeniny vzorce 4. Alternativně lze dichlorfosfonát také připravit z jeho odpovídajícího disilylfosfonátového esteru (Bhongle a kol., Synth. Commun. 1987, 17: 1071) nebo dialkylfosfonátového esteru (Still a kol., Tetrahedron Lett. 1983, 24: 4405; Patois a kol., Bull. Soc. Chim. Fr. 1993, 130: 485).

Dále lze tato předléčiva popřípadě připravit Mitsunobuvou reakcí (Mitsunobu, Synthesis 1981, 1; Campbell, J. Org. Chem. 1992, 52: 6331) a dalším kondenzačními reakcemi (například použitím karbodiimidů: Alexaer a kol., Collect. Czech. Chem. Commun., 1994, 59: 1853; Casara a kol., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1992, 2: 145; Ohashi a kol., Tetrahedron Lett. 1988, 29: 1189, a benzotriazolyloxytris(dimethylamino)fosfoniových

solí: Campagne a kol., Tetrahedron Lett. 1993, 34: 6743). V některých případech lze za předpokladu, že je kompatibilní s následujícími reakčními kroky, rovněž skupinu R^1 vhodně zavést již dříve. Například sloučeniny vzorce I, kde je skupinou R^1 arylová skupina, lze připravit metalací 2-furanyl-substituovaných heterocyklů (například použitím LDA) a následným zachycením aniontu diarylchlorfosfátem.

Očekává se, že sloučeniny vzorce I mohou být směsnými fosfonátovými estery (například fenylestery a benzylestery nebo fenylestery a acyloxyalkylestery) včetně chemicky kombinovaných esterů, jako jsou fenyllová a benzylová kombinovaná předléčiva publikovaná Meierem a kol., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7: 99.

Substituované cyklické propylfosfonátové nebo fosforamidátové estery lze syntetizovat reakcí odpovídajícího dichlorfosfonátu se substituovaným 1,3-propandiolem, 1,3-hydroxypropylaminem nebo 1,3-propandiaminem. Níže jsou uvedeny některé metody vhodné například pro přípravu substituovaných 1,3-propandiolů.

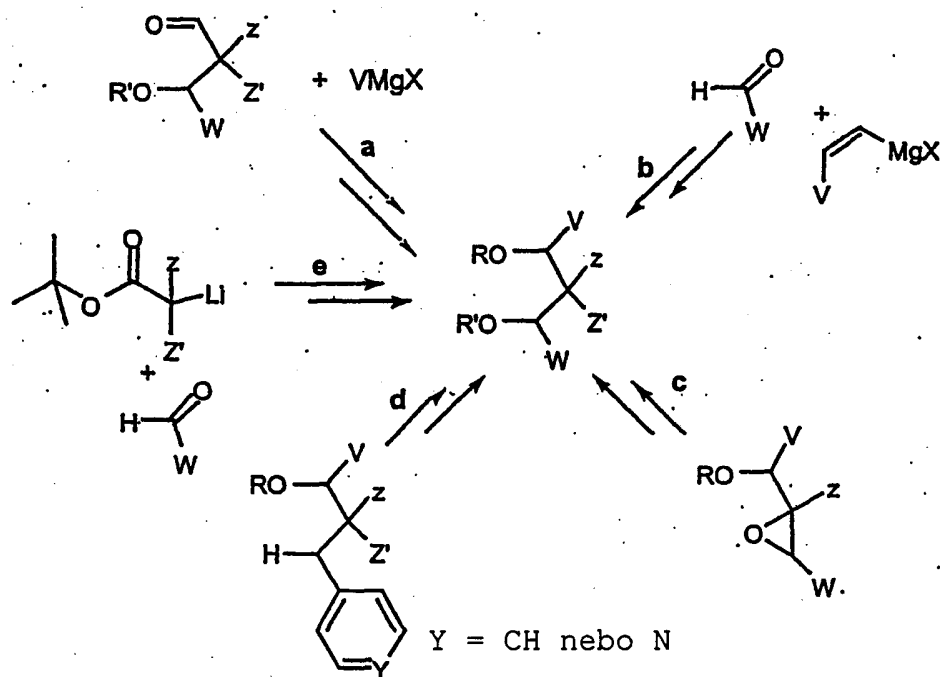
Syntéza 1,3-propandiolu, 1,3-hydroxypropylaminu a 1,3-propandiaminu

Pro přípravu různých typů 1,3-propandiolů: (i) 1-substituovaných, (ii) 2-substituovaných, (iii) 1,2- nebo 1,3-propandiolů, (iv) 1,3-hydroxypropylaminu a 1,3-propandiaminu, se mohou použít různé syntetické způsoby. Substituenty na skupině předléčiva sloučenin obecného vzorce I (například substituenty na 1,3-propandiolu) se mohou zavést nebo modifikovat buď během syntézy těchto diolů, hydroxyaminů a diaminů, nebo po kondenzaci těchto sloučenin ke sloučeninám vzorce 4.

(i) 1-substituované 1,3-propandioly

1,3-Propandioly vhodné pro přípravu sloučenin podle předkládaného vynálezu se mohou připravit pomocí různých syntetických způsobů. Adice arylového Grignardova činidla na 1-hydroxy-propan-2-al poskytne 1,3-propandioly substituované 1-arylovou skupinou (cesta a). Tento způsob je vhodný pro konverzi různých arylhalogenidů na 1,3-propandioly substituované 1-arylovou skupinou (Coppi a kol., J. Org. Chem., 1988, 53, 911). Konverze arylhalogenidů na 1-substituované 1,3-propandioly se může také provést za použití Heckovy reakce (například kondenzace s 1,3-diox-4-enem) a následnou redukcí a hydrolýzou (Sakamoto a kol., Tetrahedron Lett., 1992, 33, 6845). Různé aromatické aldehydy se mohou také převést na 1-substituované 1,3-propandioly za použití alkenylové Grignardovy adiční reakce, po které následuje hydroboračně-oxidační reakce (cesta b). Adice metalovaného enolátu t-butylacetátu na aromatické aldehydy následovaná redukcí esteru (cesta e) je také vhodná pro přípravu 1,3-propandiolu (Turner., J. Org. Chem., 1990, 55 4744). Alternativně, epoxidace cinnamylalkoholu za použití známých způsobů (Sharplessova epoxidace a další asymetrické epoxidační reakce) následovaná redukční reakcí (například za použití Red-Al) poskytne různé 1,3-propandioly (cesta c). Alternativně se mohou enantiomerně čisté 1,3-propandioly získat prostřednictvím chirální boranové redukční reakce hydroxyethylarylketonových derivátů (Ramachandran a kol., Tetrahedron Lett., 1997, 38 761). Propan-3-oly s 1-heteroarylovým substituentem (například pyridylovou skupinou, chinolinylovou skupinou nebo isochinolinylovou skupinou) se mohou oxigenovat za získání 1,3-propanediolů substituovaných v poloze 1 pomocí vzniku N-oxidu, po kterém následuje přesmyk v prostředí

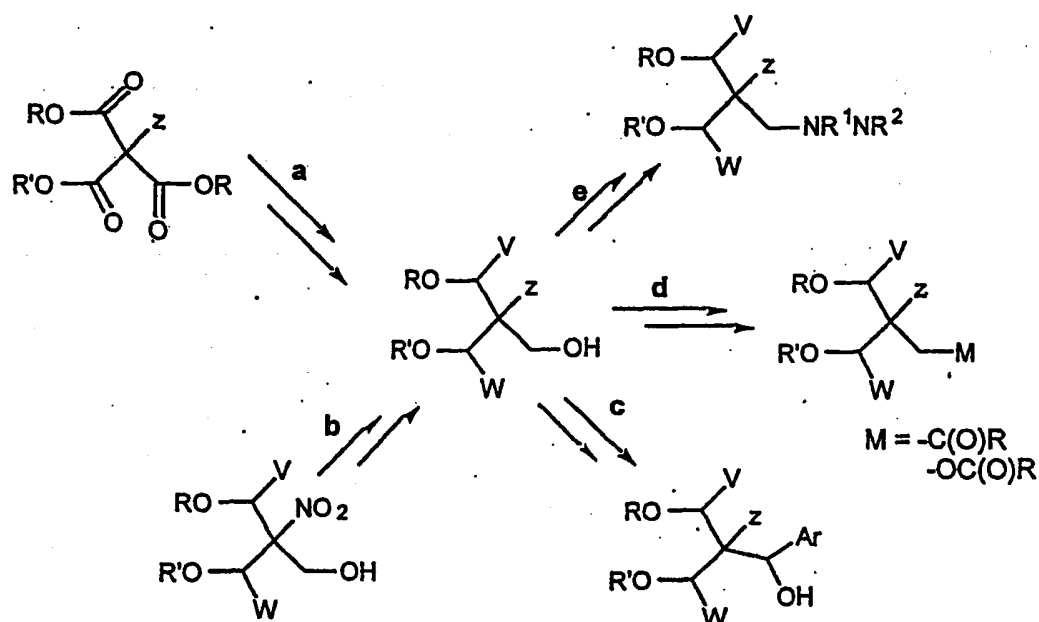
anhydridu kyseliny octové (cesta d) (Yamamoto a kol., Tetrahedron, 1981, 37, 1871).



(ii) 2-Substituované 1,3-propandioly:

Různé 1,3-propandioly substituované v poloze 2 vhodné pro syntézu sloučenin obecného vzorce I se mohou připravit z 2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiolů za použití běžných postupů (Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York, 1989). Například redukce trialkoxykarbonylmethanu za známých podmínek poskytne triol prostřednictvím úplné redukce (cesta a) nebo bis(hydroxymethyl)octovou kyselinu prostřednictvím selektivní hydrolýzy jedné z esterových skupin následované redukcí zbývajících dvou esterových skupin. O nitrotriolech je také známo, že poskytují trioly prostřednictvím reduktivní eliminace (cesta b) (Latour a kol., Synthesis, 1987, 8, 742). Dále se 2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol může převést na monoacylovaný derivát (například acetyl, methoxykarbonyl) za použití acylchloridu nebo alkylchloroformiátu (například acetyl-

chloridu nebo methylchloroformiátu) (cesta d) (Greene a kol., *Protective Groups In Organic Synthesis*; Wiley, New York, 1990). Pro přípravu 1,3-propandiolů se mohou také použít další manipulace s funkčními skupinami, jako je oxidace jedné hydroxymethylové skupiny v 2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiolu na aldehyd, po které následuje adiční reakce s arylovým Grignardovým činidlem (cesta c). Aldehydy se mohou také převést prostřednictvím reduktivní aminace na alkylaminy (cesta e).



(iii) Anelované 1,3-propandioly:

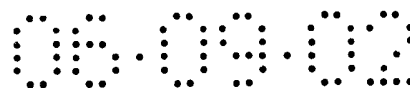
Sloučeniny vzorce I, kde V a Z nebo V a W jsou vázány čtyřmi atomy uhlíku za vzniku kruhu se mohou připravit z 1,3-cyklohexandiolu. Například *cis,cis*-1,3,5-cyklohexantriol se může modifikovat tak, jak je popsáno pro 2-substituované 1,3-propandioly. Předpokládá se, že tyto modifikace se mohou provést buď před nebo po vzniku cyklického fosfonátesteru 1,3-propandiolu. Různé 1,3-cyklohexandioly se mohou také připravit pomocí Diels-Alderovy reakce (například za použití pyronu jako dienu: Posner a kol., *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 5295). De-

deriváty 1,3-cyklohexandiolu se také připraví prostřednictvím jiných metodologií cykloadičních reakcí. Například cykloadice nitriloxidu na olefinu, po které následuje konverze získaného cykloaduktu na derivát 2-ketoethanolu, může poskytnout pomocí známých postupů 1,3-cyklohexandiol (Curran, a kol., J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 6023). Alternativně se mohou prekursor 1,3-cyklohexandiolu připravit z kyseliny chinové (Rao, a kol., Tetrahedron Lett., 1991, 32, 547.)

(iv) Syntéza chirálních substituovaných 1,3-hydroxylaminů a 1,3-diaminů

Enantiomerně čisté 3-aryl-3-hydroxypropan-1-aminy se syntetizují pomocí CBS enantioselektivní katalytické reakce 3-chlorpropiofenonu následované náhradou halogenové skupiny za vzniku sekundárních nebo primárních aminů (Corey, a kol., Tetrahedron Lett., 1989, 30, 5207). Chirální předléčiva typu 3-aryl-3-aminopropan-1-olu se mohou získat pomocí 1,3-dipolární adice chirálně čistého olefinu a substituovaného nitronu arylaldehydu následované redukcí vznikajícího isoxazolidinu (Koizumi, a kol., J. Org. Chem. 1982, 47, 4005). Chirální indukce 1,3-polárních adicí za vzniku substituovaných isoxazolidinů lze také dosáhnout pomocí chirálních fosfinpalladiových komplexů vznikajících enantioselektivní přípravou δ -aminoalkoholu (Hori, a kol., J. Org. Chem. 1999; 64, 5017). Alternativně se opticky čisté 1-arylsubstituované aminoalkoholy získají selektivním otevřením kruhu odpovídajících chirálních epoxyalkoholů příslušnými aminy (Canas a kol., Tetrahedron Lett., 1991; 32; 6931).

Jsou známy některé způsoby diastereoselektivní syntézy 1,3-disubstituovaných aminoalkoholů. Například reakce (E)-N-cinnamyltrichloracetamidu s kyselinou chlornou vede k trans-dihy-



drooxazinu, který se snadno hydrolyzuje na erythro- β -chlor- α -hydroxy- δ -fenylpropanamin při vysoké diastereoselektivitě (Commercon a kol., Tetrahedron Lett., 1990, 31, 3871). Diastereoselektivního vzniku 1,3-aminoalkoholů se také může dosáhnout redukční aminací opticky čistých 3-hydroxyketonů (Haddad a kol., Tetrahedron Lett., 1997, 38, 5981). Při alternativním přístupu se 3-aminoketony transformují na 1,3-disubstituované aminoalkoholy při vysoké stereoselektivitě selektivní hydridovou redukcí (Barluenga a kol., J. Org. Chem., 1992, 57, 1219).

Všechny výše uvedené způsoby se mohou aplikovat také při přípravě odpovídajících V-Z, V-W, nebo V^2-Z^2 anelovaných chirálních aminoalkoholů. Dále jsou tyto opticky čisté aminoalkoholy také zdrojem ke získání opticky čistých diaminů pomocí postupů popsanych v předchozím oddíle.

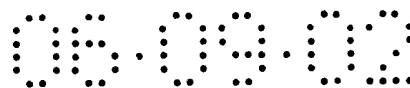
Prostředky

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se podávají orálně v celkové denní dávce asi 0,01 mg/kg/dávka až 100 mg/kg/dávka, s výhodou 0,1 mg/kg/dávka až 10 mg/kg/dávka. Pro kontrolu rychlosti uvolňování aktivní složky může být výhodné použít prostředky s prodlouženým uvolňováním. Pokud je to vhodné, může se dávka podávat jako rozdělená dávka. Když se použijí jiné způsoby (například nitrožilní podávání), sloučeniny se podávají do postižené tkáně v množství 0,05 až 10 mg/kg/hodina, s výhodou 0,1 až 1 mg/kg/hodina. Tyto dávky se snadno udrží, když se tyto sloučeniny podávají nitrožilně tak, jak je uvedeno dále.

Pro účely podle předkládaného vynálezu se mohou sloučeniny podle předkládaného vynálezu podávat různými způsoby, včetně

orálního, parenterálního podávání, pomocí inhalačního spreje, místně nebo rektálně v prostředcích obsahujících farmaceuticky přijatelné nosiče, přísady a vehikula. Termín parenterální zahrnuje podle vynálezu subkutánní, nitrožilní, mezisvalové a intraarteriální injekce pomocí různých infuzních technik. Intraarteriální a nitrožilní injekce zahrnují podle vynálezu podávání pomocí katétrů. Obecně je výhodné orální podávání.

Farmaceutické kompozice obsahující aktivní složku mohou být v jakékoli formě vhodné pro zamýšlený způsob podávání. Když se například použije pro orální podávání, jedná se s výhodou o tablety, pastilky, zdravotní bombóny, vodné nebo olejové suspenze, dispergovatelné prášky nebo granule, emulze, tvrdé nebo měkké tobolky, sirupy nebo elixíry. Kompozice určené pro orální podávání se mohou připravit podle postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známe pro přípravu farmaceutických kompozic a tyto kompozice mohou obsahovat jedno nebo více činidel, včetně sladidel, příchutí, barviv a konzervačních látek, aby se získal chutný prostředek. Jsou přijatelné tablety obsahující aktivní složku ve směsi s netoxickou farmaceuticky přijatelnou přísadou, která je vhodná pro přípravu tablet. Těmito přísadami mohou být například inertní ředidla, jako je uhličitan sodný nebo vápenatý, laktóza, fosforečnan vápenatý nebo sodný; granulační činidla a rozvolňovadla, jako je kukuřičný škrob nebo kyselina alginová; pojiva, jako je škrob, želatina nebo arabská guma; a lubrikační činidla, jako je stearát hořečnatý, kyselina stearová nebo mastek. Tablety mohou být nepotažené nebo mohou být potažené známými technikami, včetně mikroopouzďování pro zpoždění rozpadu a adsorpce v gastrointestinálním traktu, čímž se dosáhne prodlouženého působení po delší dobu. Mezi zpožďující látky patří



například glycerylmonostearát nebo glyceryldistearát, který se může použít samotný nebo s voskem.

Prostředky pro orální podávání mohou být také ve formě tvrdých želatinových tobolek, ve kterých je aktivní složka smísena s inertním pevným ředidlem, například fosforečnanem vápenatým nebo kaolinem nebo ve formě měkkých želatinových tobolek, ve kterých je aktivní látka smísena s vodou nebo olejovým médiem, jako je arašídový olej, kapalný parafín nebo olivový olej.

Vodné suspenze podle předkládaného vynálezu obsahují aktivní látky ve směsi s přísadami vhodnými pro přípravu vodných suspenzí. Mezi tyto přísady patří suspendující činidla, jako je karboxymethylcelulóza, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, alginát sodný, polyvinylpyrrolidon, tragakant, arabská guma a dispergační činidla nebo zvlhčující činidla, jako je přírodní fosfatid (například lecitin), produkt kondenzace alkylenoxidu s mastnou kyselinou (například polyoxyethylenstearát), produkt kondenzace ethylenoxidu s alifatickým alkoholem s dlouhým řetězcem (například heptadekaethylenoxycetanol), produkt kondenzace ethylenoxidu s částečným esterem odvozeným od mastné kyseliny a hexitolanhydridu (například polyoxyethylensorbitanmonooleát). Vodná suspenze může obsahovat také jednu nebo více konzervačních látek, jako je ethyl nebo n-propyl-p-hydroxybezoát, jedno nebo více barviv, jednu nebo více příchutí a jedno nebo více sladidel, jako je sacharóza nebo sacharin.

Olejové suspenze se mohou připravit suspendováním aktivní látky v rostlinném oleji, jako je arašídový olej, olivový olej, sezamový olej nebo kokosový olej nebo minerálním oleji, jako je kapalný parafín. Orální suspenze mohou obsahovat zahušťovadla, jako je včelí vosk, tvrdý parafín nebo cetylalkohol.

Sladidly jsou látky uvedené výše a příchutě se mohou přidat, aby se získal chutný přípravek. Tyto kompozice se mohou konzervovat přidáním antioxidantu, jako je kyselina askorbová.

Dispergovatelné prášky a granule podle předkládaného vynálezu vhodné pro přípravu vodných suspenzí přidáním vody se získají smísením aktivní látky s dispergačním nebo zvlhčujícím činidlem, suspendujícím činidlem a jednou nebo více konzervačními látkami. Vhodnými dispergačními nebo zvlhčujícími činidly a suspendujícími činidly jsou látky uvedené výše. Dalšími přísadami, které mohou být přítomny, jsou například sladidla, příchutě a barviva.

Farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu mohou být také ve formě emulzí oleje ve vodě. Olejovou fází může být rostlinný olej, jako je olivový olej nebo arašídový olej, minerální olej, jako je kapalný parafín, nebo směsi těchto látek. Mezi vhodná emulgační činidla patří přírodní gummy, jako je arabská guma a tragakant, přírodní fosfatidy, jako je sójový lecitin, estery nebo částečné estery odvozené od mastných kyselin a anhydridů hexitolu, jako je sorbitan monooleát a produkty kondenzace těchto částečných esterů s ethylenoxidem, jako je polyoxyethylensorbitanmonooleát. Emulze mohou také obsahovat sladidla a příchutě.

Sirupy a elixíry se mohou připravit se sladidly, jako je glycerol, sorbitol nebo sacharóza. Tyto přípravky mohou obsahovat také tišící látky, konzervační látky, příchutě a barviva.

Farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu mohou být ve formě sterilních injektovatelných přípravků, jako jsou sterilní injektovatelné vodné nebo olejové suspenze. Tyto suspenze se mohou připravit pomocí známých způsobů, za použití vhodných dispergačních nebo zvlhčujících činidel a suspen-

dujících činidel, která byla uvedena výše. Sterilní injektovatelné přípravky mohou být také sterilní injektovatelné roztoky nebo suspenze v netoxických, parenterálně přijatelných ředidlech nebo rozpouštědlech, jako jsou roztoky v 1,3-butan-
diolu nebo mohou být připravené ve formě lyofilizovaných prášků. Mezi přijatelná vehikula a rozpouštědla, která se mohou použít, patří voda, Ringerův roztok a isotonický roztok chloridu sodného. Kromě toho se jako rozpouštědla nebo suspendující média mohou běžně použít sterilní fixované oleje. Pro tento účel se může použít jakýkoli směsný olej, včetně syntetických mono- a diglyceridů. Kromě toho se mohou v injektovatelných přípravcích použít mastné kyseliny, jako je kyselina olejová.

Množství aktivní složky, které se může kombinovat s nosičem za vzniku jednotkové dávkové formy se může měnit v závislosti na léčeném pacientovi a konkrétním způsobu podávání. Například prostředky s prodlouženým uvolňováním určené pro orální podávání člověku mohou obsahovat asi 1 až 1000 mg aktivní látky společně s vhodným množstvím nosiče, které se může pohybovat mezi 5 až 95 % celkové hmotnosti prostředku. Je výhodné, když se připraví farmaceutická kompozice, která při podávání poskytuje snadno měřitelné množství. Například vodný roztok určený pro nitrožilní infuzi může obsahovat 3 až 330 µg aktivní látky na mililitr roztoku, aby se mohla provádět infuze vhodného objemu rychlostí 30 ml/hodina.

Jak je uvedeno výše, prostředky podle předkládaného vynálezu vhodné pro orální podávání mohou být přítomny jako oddělené jednotky, jako jsou tobolky, oplatky nebo tablety, kdy každá obsahuje předem určené množství aktivní látky; jako prášky nebo granule; jako roztok nebo suspenze ve vodné nebo nevodné kapalině; nebo jako emulze oleje ve vodě nebo emulze vody

v oleji. Aktivní látka se může také podávat formou bolu, lektvaru nebo pasty.

Tableta se může připravit stlačením nebo tvářením, popřípadě s jednou nebo více přídavnými látkami. Stlačené tablety se mohou připravit stlačením aktivní složky ve vhodném zařízení ve volně tekoucí formě, jako je prášek nebo granule, popřípadě ve směsi s pojivem (například povidonem, želatinou, hydroxypropylmethylcelulózou), lubrikantem, inertním ředidlem, konzervační látkou, rozvolňovadlem (například sodnou solí glykolátu sodného, zesíťným povidonem, zesíťnou sodnou solí karboxymethylcelulózy), povrchově aktivní látkou nebo dispergačním činidlem. Tvarované tablety se mohou připravit pomocí tvarování směsi práškové sloučeniny zvlhčené inertním kapalným ředidlem ve vhodném zařízení. Tablety mohou být popřípadě potažené nebo se zářezem a mohou se formulovat tak, že poskytnou pomalé nebo kontrolované uvolnění aktivní složky za použití například hydroxypropylmethylcelulózy v různých poměrech za získání požadovaného profilu uvolňování. Tablety se mohou popřípadě připravit s enterickým povlakem za dosažení uvolnění v částech střeva nebo v žaludku. Tato forma je zvláště vhodná v případě, kdy je aktivní složka citlivá na kyselou hydrolýzu.

Prostředky vhodné pro místní podávání v ústech zahrnují léčebné bonbóny obsahující aktivní látku v příchuťové bázi, obvykle sacharóze nebo arabské gumě nebo tragakantu; pastilky obsahující aktivní látku v inertní bázi, jako je želatina a glycerin nebo sacharóza a arabská guma; a ustní vody obsahující aktivní látku ve vhodném inertním nosiči.

Prostředky pro rektální podávání mohou být přítomny jako čípky obsahující vhodnou bázi zahrnující kakaové máslo nebo salicylát.

Prostředky vhodné pro vaginální podávání mohou být přítomny ve formě pesarů, tampónů, krémů, gelů, past, pěny nebo sprejových prostředků obsahujících kromě aktivní látky složku jako je nosič, který je v oblasti takových prostředků známý.

Prostředky vhodné pro parenterální podávání zahrnují vodné a nevodné isotonické sterilní injekční roztoky, které mohou obsahovat antioxidanty, pufry, bakteriostatika a soluty, které činí prostředek izotonickým s krví uvažovaného příjemce; a vodné a nevodné sterilní suspenze, které mohou obsahovat suspendující činidla a zahušťovadla. Prostředky mohou být přítomny ve formě jednotlivých dávek nebo mnoha dávek uzavřených v nádobách, například ampulích a viálkách a mohou se skladovat v lyofilizovaném stavu, kdy se přidá sterilní kapalný nosič, například voda pro injekční účely, těsně před použitím. Injekční roztoky a suspenze se mohou připravit ze sterilních prášků, granulí a tablet takového druhu, jako je uvedeno výše.

Výhodné jednotkové dávkovací prostředky jsou takové prostředky, které obsahují denní dávku nebo jednotku, menší, než denní dávku, nebo vhodnou frakci sloučeniny inhibující fruktóza-1,6-bisfosfatázu.

Je třeba poznamenat, že přesné dávkovací hladiny pro konkrétního pacienta budou záviset na různých faktorech, včetně aktivity konkrétní použité sloučeniny; věku, tělesné hmotnosti, celkovém zdravotním stavu, pohlaví a dietě pacienta, který se má léčit; čase a způsobu podávání; rychlosti vylučování; jiných lécích, které se dříve podávaly; a závažnosti konkrétního onemocnění, které se má léčit, přičemž tyto faktory jsou odborníkům pracujícím v této oblasti zřejmé.

Využitelnost

Inhibitory FBPázy se mohou použít pro léčení diabetu mellitu, snížení hladiny glukózy v krvi a inhibici glukoneogeneze.

Inhibitory FBPázy se také mohou použít pro léčení nadbytečného ukládání glykogenu. Nadbytečné ukládání glykogenu v játrech bylo zjištěno u pacientů s některými onemocněními ukládání glykogenu. Protože k syntéze glykogenu významně přispívají nepřímé cesty (Shulman, G.I., Phys. Rev. 72: 1019-1035 (1992)), inhibice nepřímé cesty (glukoneogenezního toku) snižuje nadprodukcí glykogenu.

Inhibitory FBPázy se také mohou použít pro léčení nebo prevenci onemocnění souvisejících se zvýšenou hladinou insulínu. Zvýšená hladina insulínu souvisí se zvýšeným nebezpečím kardiovaskulárních komplikací a aterosklerózy (Folsom a kol., Stroke, 25: 66-73 (1994); Howard, G. a kol., Circulation 93: 1809-1817 (1996)). Předpokládá se, že inhibitory FBPázy snižují postprandiální hladiny glukózy zvýšením absorpce glukózy v játrech. O tomto efektu je známo, že se vyskytuje u pacientů, kteří nejsou diabetičtí (nebo pre-diabetičtí, tj. bez zvýšené produkce glukózy v játrech „dále HGO“ nebo trvalé hladiny glukózy v krvi). Zvýšená absorpce glukózy v játrech bude snižovat vylučování insulínu a tedy snižovat nebezpečí onemocnění nebo komplikací, které vyplývají ze zvýšené hladiny insulínu v krvi.

V jednom aspektu se předkládaný vynález týká použití předléčiv nových arylových fosfonátů nebo fosforamidátů, které vedou k účinné konverzi cyklických fosfonátů nebo fosforamidátů. Sloučeniny obsahující cyklický 1,3-propanylester se oxidují enzymy p450 nacházejícími se ve velkém množství v játrech a dalších tkáních obsahujících tyto specifické enzymy.

V dalším aspektu podle předkládaného vynálezu se mohou tato předléčiva také použít k prodloužení farmakodynamického poločasu rozpadu, protože cyklické fosfonáty nebo fosforamidáty podle předkládaného vynálezu mohou preventivně působit proti působení enzymů, které degradují mateřské léčivo.

V dalším aspektu podle předkládaného vynálezu se mohou tato předléčiva použít pro dosažení prodlouženého dodávání mateřského léčiva, protože různá nová předléčiva se v různé míře pomalu oxidují v játrech.

Nové cyklické 1,3-propanylestery podle předkládaného vynálezu se mohou také použít pro zvýšení distribuce příslušného léčiva v játrech, která obsahují značné množství izoenzymu p450 zodpovědného za oxidaci cyklických 1,3-propanylesterů podle předkládaného vynálezu tak, že vzniká volný fosfonát nebo fosforamidát.

V dalším aspektu se předkládaný vynález týká cyklických fosfonátových nebo fosforamidátových předléčiv, která mohou zvýšit orální biologickou využitelnost léčiv.

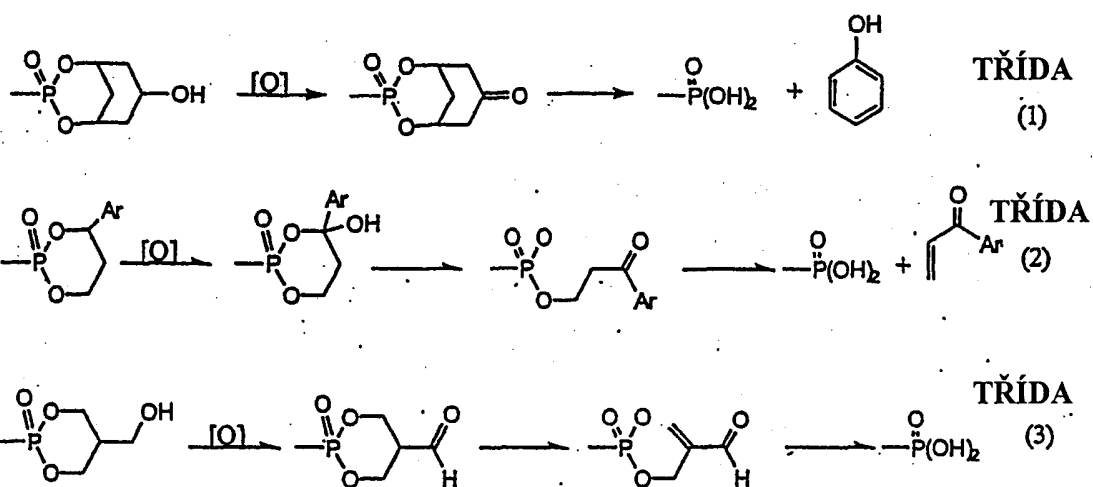
Tyto aspekty budou podrobněji popsány dále.

Důkaz jaterní specifičnosti může být také demonstrován *in vivo* jak po orálním, tak po i.v. podávání předléčiv, což je popsáno v příkladech G a H.

Mechanismus štěpení předléčiv na bázi cyklických 1,3-propanylesterů

Cyklická 1,3-propanylesterová předléčiva se snadno štěpí v přítomnosti jaterních mikrosomů krys a člověka, pomocí čerstvě izolovaných krysích hepatocytů a inhibitorů cytochromu P450. Předpokládá se, že izoenzym cytochrom CYP3A4 je zod-

povědný za oxidaci založenou na inhibici ketokonozolu vzniku léčiva. Neprokázano se, že by inhibitory ze třídy cytochromu P450 1 a/nebo 2 inhibovaly štěpení předléčiva. Dále, ačkoli se ukázalo, že se tato specifická předléčiva štěpí CYP3A4, další předléčiva ve třídě mohou být substráty pro jiné P450.



Výše uvedený mechanismus není omezen na cyklické 1,3-propanylestery, ale obecně každý ester obsahuje skupinu nebo atom citlivý na mikrosomální oxidaci (například alkoholický nebo benzylový methinový proton), který generuje meziprodukt, který se ve vodném roztoku eliminací fosfonátové nebo fosforamidátové dikyseliny rozkládá na původní sloučeninu.

Předléčiva ze třídy 1 snadno podléhají oxidaci P450, protože obsahují skupinu Z', což je hydroxylová skupina nebo její ekvivalent a vedlejší (geminální) kyselý proton. Symbol D' představuje atom vodíku, který umožňuje konečnou eliminaci za vzniku fenolu.

Třída 2 obecně obsahuje zbytek V vybraný ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alk-

nylová skupina a 1-alkynylová skupina. Tato skupina předléčiv snadno podléhá oxidaci P450 na benzylovém methinovém protonu (proton uhlíku, ke kterému je připojen zbytek V). Allylový proton v případě 1-alkenylové skupiny a 1-alkynylové skupiny se chová podobně. Aby mohl probíhat tento oxidační mechanismus, musí být přítomen vzhledem ke zbytku V geminální atom vodíku. Protože skupiny Z, W a W' nejsou u této skupiny předléčiv v místě oxidace, existuje možnost přítomnosti široké škály substituentů. Skupina Z může být elektronový donor, který může redukovat mutagenicitu nebo toxicitu arylvinylketonu, který je vedlejším produktem oxidace této třídy předléčiv. Proto je v tomto aspektu skupinou Z skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$ nebo skupina $-NR^2$.

U této třídy předléčiv mohou být skupiny V a W ve vzájemné poloze cis nebo trans.

Mechanismus třídy 2 obecně popisuje oxidační mechanismus cyklických 1,3-propylesterů, kde jsou skupiny V a Z spolu spojeny dalšími 3 až 5 atomy za vzniku cyklické skupiny popřípadě obsahující 1 heteroatom, kde je uvedená cyklická skupina spojena s arylovou skupinou v poloze beta a gama vzhledem ke skupině Y, která je přilehlá ke skupině V.

Třída 3 zahrnuje sloučeniny, kde je skupina Z^2 vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2OC(O)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)OR^3$, skupina $-CHR^2OC(O)SR^3$, skupina $-CHR^2OCO_2R^3$, skupina $-SR^2$, skupina $-CHR^2N_3$, skupina $-CH_2$ -arylová skupina, skupina $-CH(aryl)OH$, skupina $-CH(CH=CR^2)OH$, skupina $-CH(C\equiv CR^2)OH$ a skupina $-CH_2NH$ -aryl.

Předléčiva třídy 3 snadno podléhají oxidaci P450, protože skupina Z^2 obsahuje hydroxylovou skupinu nebo její ekvivalent (například skupinu $-CHR^2OC(O)R^3$ nebo skupinu $-CHR^2N_3$) a přilehlý

(geminální) kyselý proton. Skupina Z^2 může rovněž snadno podléhat oxidaci P450, protože má benzylový methinový proton nebo jeho ekvivalent (například skupina $-\text{CH}_2\text{-aryl}$ nebo skupina $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}_2)\text{OH}$). Pokud je skupinou Z^2 skupina $-\text{SR}^2$, má se za to, že se oxidační na sulfoxid nebo sulfon, což může podporovat beta-eliminaci. Pokud je Z^2 skupina $-\text{CH}_2\text{NH-arylová}$ skupina, oxidační se atom uhlíku vedle atomu dusíku za vzniku hemiaminalu, který sem hydrolizuje na aldehyd ($-\text{C}(\text{O})\text{H}$), jak je uvedeno výše u třídy 3. Protože skupiny V^2 , W^2 ani W'' nejsou u této skupiny předléčiv v místě oxidace, může těmito skupinami být široká škála substituentů.

Mechanismus uvedený výše u třídy 3 obecně popisuje oxidační mechanismus cyklických 1,3-propylesterů, kde jsou spolu skupiny V^2 a Z^2 přes další 3 až 5 atomů spojeny za vzniku cycké skupiny obsahující 5 až 7 atomů popřípadě obsahující 1 heteroatom a substituované skupinou ze skupiny, kterou tvoří hydroxyskupina, acyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina nebo aryloxykarbonyloxyskupina, která je připojena k atomu uhlíku, který je vzdálen 3 atomy od obou skupin Y připojených k atomu fosforu. Tato skupina předléčiv podléhá oxidaci P450 a je oxidována analogickým mechanismem jako třída 3, který je popsán výše. Skupiny W' a W mohou mít širokou škálu významů.

Štěpení může probíhat následujícími mechanismy. Další důkazy pro tyto mechanismy jsou dány analýzou vedlejších produktů štěpení. Předléčiva třídy 1, kde je Y skupina $-\text{O}-$, generují fenol a předléčiva třídy 2, kde je Y skupina $-\text{O}-$, generují fenylvinylketon.

Cyklické fosforamidáty, kde Y obsahuje spíše než atom kyslíku atom dusíku, mohou sloužit jako předléčiva, protože fosforamidátové meziprodukty mohou podobným mechanismem generovat fos-

fonátové meziprodukty nebo fosforamidát. Fosforamidát ($-P(O)-(NH_2)O^-$) pak přechází na fosfonát ($-PO_3^{2-}$).

Příklady provedení vynálezu

Podmínky HPLC pro charakterizaci sloučenin popsanych v příkladech

HPLC se prováděla za použití kolony YMC ODS-Aq, Aq-303-5, 50 x 4,6 mm ID, S-5 μ m, 120 Å s UV detekční sadou při 280 nebo 250 nm.

HPLC eluční program: průtok 2,5 ml/min

Čas (min)	% acetonitrilu (A)	% pufru ^a (B)
0,0	0	100
6,0	100	0
6,1	0	100
8,0	0	100

^apufr = 95:5:0,1 voda:methanol:kyselina octová

Příklad 1

Příprava 5-(3,5-dinitrofenyl)-2-furanfosfonové kyseliny (sloučenina číslo 1.01)

Krok A

Roztok 1 mmol furanu v 1 ml diethyletheru se reaguje s 1 mmol N,N,N',N'-tetramethylethylendiaminu (TMEDA) a 1.1 mmol nBuLi 0,5 hodiny při teplotě -78°C . Vznikající roztok se při teplotě -60°C pomocí kanyly převede do roztoku 1,33 mmol diethylchlorfosfátu v 1 ml diethyletheru a reakční směs se

nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se dalších 16 hodin. Po extrakci a destilaci při 72 °C/0,2 mm se získá diethyl-2-furanfosfonát ve formě čirého oleje.

Krok B

Roztok 1 mmol diethyl-2-furanfosfonátu ve 2 ml tetrahydrofuranu se ochladí na -78 °C a při -78 °C se během 20 minut přidá se k roztoku 1 mmol lithiumdiisopropylamidu (LDA) v 5 ml tetrahydrofuranu. Získaná směs se nechá 20 minut míchat při -78 °C a potom se při -78 °C během 20 minut přidá do roztoku 1 mmol tributylcínchloridu v 1 ml tetrahydrofuranu. Směs se potom míchá 15 minut při -78 °C a 1 hodinu při 25 °C. Po extrakci a chromatografii se získá diethyl-5-tributylstannyl-2-furanfosfonát ve formě bezbarvého oleje.

Krok C

Směs 1 mmol diethyl-5-tributylstannyl-2-furanfosfonátu, 1 mmol 1-jod-2,4-dinitrobenzenu a 0,05 mmol tetrakis(trifenylfosfin)-palladia(0) v 6 ml dioxanu se 16 hodin zahřívá na 80 °C. Po odpaření a chromatografii se získá diethyl-5-(3,5-dinitrofenyl)-2-furanfosfonát ve formě pevné pěny.

Krok D

Směs 1 mmol 5-(3,5-dinitrofenyl)-2-furanfosfonátu a 6 mmol TMSBr v 10 ml dichlormethanu se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí ve směsi 85/15 acetonitril/voda a potom se rozpouštědlo odpaří. Zbytek se suspenduje v dichlormethanu a sloučenina uvedená v názvu (číslo 1.01) se získá ve formě světle žluté pevné látky: HPLC R_t = 5,30 minut; negativní ion elektronsprej MS M-1 nalezeno: 313.

Za použití postupů popsaných v krocích C a D příkladu 1 se následující činidla kondenzují s diethyl-5-tributylstannyl-2-furanfosfonátem a převedou se na příslušné sloučeniny uvedené v příkladech: 2-brom-4,6-dinitroanilin (pro 1.02); chlor-2-jodanisol (pro 1.03); 2,5-dichlor-1-jodbenzen (pro 1.04); N1-methyl-2-jod-4-(trifluormethyl)benzen-1-sulfonamid (pro 1.05); N1-methyl-4-chlor-2-jodbenzen-1-sulfonamid (pro 1.06); N1-methyl-2-jodbenzen-1-sulfonamid (pro 1.07); N1-propyl-4-chlor-2-jodbenzen-1-sulfonamid (pro 1.08); 2-jodfenol (pro 1.09); 5-jod-m-xylen (pro 1.10); 1-brom-3-jodbenzen (pro 1.11); 4-jodanilin (pro 1.12); 2,5-dimethoxy-4-jodchlorbenzen (pro 1.13); N1-(4-chlorbenzyl)-2-jodbenzamid (pro 1.14); N1-(4-chlorfenethyl)-2-jodbenzamid (pro 1.15); N1-benzyl-2-jodbenzen-1-sulfonamid (pro 1.16); 2-jodbenzensulfonamid (pro 1.17); 1-jod-2,3,4,5,6-pentamethylbenzen (pro 1.18); 1-jodftalová kyselina (jodethan a diisopropylamin použité v kroku C, pro 1.19); 4-jod-2-methylacetanilid (pro 1.20); 3,5-dichlor-2-jodtoluen (pro 1.21); methyl-5-hydroxy-2-jodbenzoát (pro 1.22); 2-jod-5-methylbenzamid (pro 1.23); 5-hydroxy-2-jodbenzoová kyselina (jodethan a diisopropylamin použité v kroku C, 1.24); 1-jod-4-nitrobenzen (pro 1.25); N1-(2,4-difluorfenyl)-2-jodbenzamid (pro 1.26); 3,5-dichlor-1-jodbenzen (pro 1.27); 3-jodfenol (pro 1.28); 3-brom-5-jodbenzoová kyselina (pro 1.29); 3-brom-4,5-dimethoxybenzaldehyd (pro 1.30); 1-jod-2-nitrobenzen (pro 1.31); 2-jodbifenyl (pro 1.32); 2-jodbenzoová kyselina (jodethan a diisopropylamin použité v kroku C pro 1.33); 1-brom-4-jodbenzen (pro 1.34); 3'-brompropiofenon (pro 1.35); 3-brom-4-methoxybenzonitril (1.36); 1-ethyl-2-jodbenzen (pro 1.37); 2-brom-3-nitrotoluen (pro 1.38); 4-jodacetanilid (pro 1.39); 2,3,4,5-tetramethyljodbenzen (pro 1.40); 3-brombifenyl (pro 1.41); 4-chlor-2-jodbenzensulfonamid (pro 1.42); N1-(4-jodfenyl)-2-tehydro-1H-pyrrol-1-ylacetamid

(pro 1.43); 3,4-dimethyljodbenzen (pro 1.44); 2,4-dinitrojodbenzen (pro 1.45); 3-jodbenzylamin (pro 1.46); 2-fluor-4-jodanilin (pro 1.47); 3-jodbenzylalkohol (pro 1.48); 2-brom-1-jodbenzen (pro 1.49); 2-bromfenethylalkohol (pro 1.50); 4-jodbenzamid (pro 1.51); 4-brombenzonitril (pro 1.52); 3-brombenzonitril (pro 1.53); 2-brombenzonitril (pro 1.54); 4-brom-2-nitroanilin (pro 1.55); 2-jodisopropylbenzen (pro 1.56); 6-amino-2-chlor-3-brompyridin (získán reakcí 1 mmol 6-amino-2-chlorbenzenu s 1 mmol bromu ve 4 ml kyseliny octové po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, potom odpařením a chromatografií za vzniku 6-amino-2-chlor-3-brompyridinu) (pro 1.57); 3-brom-4-methylthiofen (pro 1.58); 2-brom-4-chloranilin (pro 1.59); 1-brom-3-chlor-5-fluoranilin (pro 1.60); 2-brom-4-kyanoanisol (pro 1.61); 2-brom-4-nitrotoluen (pro 1.62); 3-nitro-5-fluor-1-jodbenzen (pro 1.63); 2-jod-4-karbomethoxyanilin (pro 1.64); 2-brom-4-nitroanisol (pro 1.65); 2-chlor-1-jod-5-trifluormethylbenzen (pro 1.66) a 1-brom-2,5-bis-(trifluormethyl)benzen (pro 1.67).

Příklad 2

Příprava 5-(4-Fluorfenyl)-2-furanfosfonové kyseliny (sloučení na číslo 2.01)

Krok A

Roztok 1 mmol diethyl-2-furanfosfonátu (připraveného podle postupu popsaného v kroku A příkladu 1) ve 2 ml tetrahydrofiranu se ochladí na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a během 20 minut se při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá se k roztoku 1 mmol lithiumisopropylcyklohexylamidu (LICA) ve 2 ml tetrahydrofuranu. Získaná směs se 20 minut míchá při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přidá se k roztoku 1 mmol jodu v 1 ml tetrahydrofuranu během 20 minut při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs se potom míchá 20

minut při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po extrakci a chromatografii se získá diethyl-5-jod-2-furanfosfonát ve formě žlutého oleje.

Krok B

Směs 1 mmol diethyl-5-jod-2-furanfosfonátu, 2 mmol 4-fluorfenylboronové kyseliny, 4 mmol diisopropylethylaminu (DIEA) a 0,05 mmol bis(acetonitril)dichlorpalladia(II) v 6 ml dimethylformamidu se 16 hodin zahřívá na $75\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po extrakci a chromatografii se získá diethyl-5-(4-fluorfenyl)-2-furanfosfonát ve formě oleje.

Krok C

Za použití postupu popsaného v kroku D příkladu 1 na této látce, se získá sloučenina uvedená v názvu (číslo 2.01) ve formě bílé, pevné látky). HPLC $R_t = 5,09\text{ min}$; negativní ion elektronsprej MS M-1 nalezeno: 241.

Použitím 2,4-dichlorfenylboronové kyseliny při tomto způsobu se získá sloučenina číslo 2.02. Použitím 3-amino-5-karbomethoxyfenylboronové kyseliny při tomto způsobu se získá sloučenina číslo 2.03.

Příklad 3

Příprava 5-(4-brom-3-aminofenyl)-2-furanfosfonové kyseliny (sloučenina číslo 3.01)

Krok A

Reakcí hydrochloridu 3-aminofenylboronové kyseliny s diethyl-5-jod-2-furanfosfonátem podle postupu popsaného v kroku B příkladu 2 se získá diethyl-5-(3-aminofenyl)-2-furanfosfonát ve formě oleje.

Krok B

Směs 1 mmol 5-(3-aminofenyl)-2-furanfosfonátu, 0,9 mmol NBS a 0,1 mmol AIBN v 30 ml tetrachlormethanu se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Po extrakci a chromatografii se získá diethyl-5-(4-brom-3-aminofenyl)-2-furanfosfonát ve formě oleje.

Krok C

Za použití postupu popsaného v kroku D příkladu 1 se z této látky získá sloučenina uvedená v názvu číslo 3.01 ve formě bílé, pevné látky. HPLC R_t = 4,72 min; negativní ion elektron-sprej MS M-1 nalezeno: 316/318.

Příklad 4

Příprava 5-(3-(furfurylaminomethyl)fenyl)-2-furanfosfonové kyseliny (sloučenina číslo 4.01)

Krok A

Reakcí 3-formylfenylboronové kyseliny s diethyl-5-jod-2-furanfosfonátem podle postupu popsaného v kroku B příkladu 2 se získá diethyl-5-(3-formylfenyl)-2-furanfosfonát ve formě oleje.

Krok B

Směs 1 mmol diethyl-5-(3-formylfenyl)-2-furanfosfonátu, 4 mmol furfurylaminu, 5 mmol trimethylorthoformiátu, 2 mmol kyseliny octové v 10 ml DMSO se míchá 5 hodin při teplotě místnosti a potom se přidá 6 mmol NaBH_4 a míchání pokračuje dalších 16 hodin. Rozpouštědla se odpaří a směs surového produktu obsahující diethyl-5-(3-(furfurylaminomethyl)fenyl)-2-furanfosfonátu se použije přímo při dalším kroku.

Krok C

Směs produktu z kroku B a 6 mmol TMSBr v 10 ml dichlormethanu se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí ve směsi 85/15 acetonitril/voda a potom se rozpouštědlo odpaří. Směs se rozpustí v methanolu s 2 mmol diisopropylethylaminu a smísí se s DOWEX® 1X8-400 formiátovou pryskyřicí na 1 hodinu a potom se směs filtruje. Pryskyřice se na vždy na 15 minut suspenduje ve směsi 9/1 dimethylsulfoxid/voda, methanolu, acetonitrilu a směsi 85/15 acetonitril/voda. Potom se pryskyřice smísí se směsí 90/10 kyselina trifluorctová/voda na 1 hodinu a potom se filtruje. Tento filtrát se odpaří a získá se sloučenina uvedená v názvu číslo 4.01 ve formě pevné látky. HPLC R_t = 4,10 min; negativní ion elektronsprej MS M-1 nalezeno: 332.

Podobným způsobem se aldehydy 3-formylfenylboronová kyselina, 2-methoxy-5-formylfenylboronová kyselina, 2-formylthiofen-3-bororová kyselina, 2-formylfuran-5-boronová kyselina, 2-formylfenylboronová kyselina a 2-formyl-4-methoxyfenylboronová kyselina použijí pro přípravu následujících sloučenin odpovídajících aminům uvedeným v závorkách: 4.02, 4.03 a 4.04 (furfurylamin); 4.05, 4.06 a 4.07 (fenethylamin); 4.08, 4.09, 4.10 a 4.11 (1-amino-2-propanol); 4.12 a 4.13 (a-propylamin); 4.14, 4.15 a 4.16 (cyklopropylamin); 4.17, 4.18, 4.19 a 4.20 (3-amino-1,2-propandiol); 4.21 a 4.22 (benzylamin); 4.23 a 4.24 (1-amino-3-propanol); 4.25 (n-pentylamin); 4.26, 4.27 a 4.28 (fenylpropylamin); 4.29 a 4.30 (n-hexylamin); 4.31 a 4.32 (fenylbutylamin); 4.33, 4.34 a 4.35 (3-methoxypropylamin); 4.36, 4.37 a 4.38 (isobutylamin); 4.39, 4.40 a 4.41 ((+/-)-2-amino-1-butanol); 4.42 (N,N-diethylethyldiamin); 4.43 a 4.44 (2-(2-aminoethoxy)ethanol) a 4.45 (3,3-dimethylbutylamin); 4.46 a 4.47 (anilin); 4.48 (4-aminofenol); 4.49 (BOC-1,4-

fenylendiamin, po reduktivní aminaci se skupina BOC odstraní směsí 90/10 kyselina trifluorctová/voda), 4.50 (acetyl-1,4-fenylendiamin), 4.51 (BOC-1,4-fenylendiamin, po reduktivní aminaci se skupina BOC odstraní směsí 90/10 kyselina trifluorctová/voda), 4.52 (ethoxyethylamin), 4.53 (5-aminobenzotriazol), 4.54 a 4.55 (3,4-methylenedioxyanilin) a 4.56 (3,4,5-trimethoxyanilin).

Příklad 5

Příprava 5-(N-(2-(2-hydroxyethyl)fenyl)thiofen-2-karboxamid-3-yl)furanfosfonové kyseliny (sloučenina číslo 5.01)

Krok A

Roztok 1 mmol 3-bromthiofen-2-karboxylové kyseliny a 3 mmol SOCl_2 v 1 ml dichlorethanu se 20 hodin zahřívá na 80 °C a potom se rozpouštědla odpaří. Zbytek se rozpustí ve 2 ml dichlormethanu a smísí se s 3 mmol triethylaminu a 1,3 mmol 2-(trimethylsilyl)ethanolu a směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Po izolaci pomocí extrakce se získá 2-(trimethylsilyl)ethyl-3-brom-2-thiofenkarboxylát ve formě oleje.

Krok B

Směs 1 mmol diethyl-5-tributylstannyl-2-furanfosfonátu a 1,2 mmol 2-(trimethylsilyl)ethyl-3-brom-2-thiofenkarboxylátu se kondenzuje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 1 a získá se diethyl-5-(2-(karbo(2-trimethylsilylethoxy))-3-thienyl)-2-furanfosfonát ve formě oleje.

Krok C

Roztok 1 mmol diethyl-5-(2-(karbo(2-trimethylsilylethoxy))-3-thienyl)-2-furanfosfonátu a 1,5 mmol tetrabutylamoniumfluoridu

v 6 ml tetrahydrofuranu se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Po izolaci pomocí extrakce se získá diethyl-5-(2-karboxy-3-thienyl)-2-furanfosfonát ve formě oleje.

Krok D

Směs 1 mmol diethyl-5-(2-karboxy-3-thienyl)-2-furanfosfonátu, 1,5 mmol 2-(2-hydroxyethyl)anilinu, 1,5 mmol hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDC) a 1,5 mmol hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu (HOBT) v 8 ml dimethylformamidu se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Po extrakci a chromatografii se získá 5-(N-(2-(2-hydroxyethyl)fenyl)thiofen-2-karboxamid-3-yl)furanfosfonát ve formě oleje.

Krok E

Diethyl-5-(N-(2-(2-hydroxyethyl)fenyl)thiofen-2-karboxamid-3-yl)furanfosfonát se deesterifikuje pomocí TMSBr podle postupu popsaného v kroku D příkladu 1 a získá se sloučenina uvedená v názvu (číslo 5.01) ve formě pevné látky. HPLC R_t = 5,17 min; negativní ion elektronsprej MS M-1 nalezeno: 392.

Podobným způsobem se karboxylové kyseliny: 2-jodbenzoová kyselina, 3-jodbenzoová kyselina, 4-jodbenzoová kyselina, 3-bromthiofen-2-karboxylová kyselina, 5-brom-2-furoová kyselina, 3-bromthiofen-2-karboxylová kyselina, 5-bromthiofen-2-karboxylová kyselina a 5-bromnikotinová kyselina použijí společně s aminy uvedenými v závorkách pro přípravu následujících sloučenin: 5.02 (N-methylfurfurylamin); 5.03, 5.04, 5.05 (2-(2-hydroxyethyl)anilin); 5.06 a 5.07 (3-hydroxymethylanilin); 5.08 (8-aminochinolin); 5.09 a 5.10 (3-aminochinolin); 5.11 (3-aminobenzamid); 5.12, 5.13 (4-aminofenol); 5.14 a 5.15 (3,4-methyldioxyanilin); 5.16 (4-aminobenzamid); 5.17 (cyklopropylamin), 5.18 (t-butylamin); 5.19, 5.20 (3,3-dimethyl-

butylamin); 5.21. (n-pentylamin); 5.22 a 5.23 (n-hexylamin); 5.24 (benzylamin); 5.25, 5.26 (fenethylamin); 5.27 a 5.28 (fenpropylamin); 5.29 a 5.30 (fenbutylamin); 5.31 a 5.32 (ethanolamin); 5.33 (2-(2-aminoethoxy)ethanol); 5.34 (3-ethoxypropylamin); 5.35, 5.36 a 5.37 (ethylendiamin mono-bocamid); 5.38, 5.39 4-(2-aminoethyl)morfolin); 5.40, 5.41 a 5.42 (piperonylamin); 5.43, 5.44, 5.45, 5.46, 5.47 a 5.48 (tetrahydrofurfurylamin); 5.49 a 5.50 (cyklohexylamin); 5.51 (2-aminoacetamid); 5.52 (6-methyl-2-pikolylmethylamin) a 5.53 (morfolin).

Příklad 6

Příprava 1-(3-bromfenylkarbamoyl)-3-karboethoxy-6-(2-fosfonofuran-5-yl)benzenu (sloučenina číslo 6.01)

Krok A

Směs 1 mmol 3-karboxy-5-nitrofenylboronové kyseliny, 1,5 mmol diethyl-5-jod-2-furanfosfonátu a 0,05 mmol tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) se rozpustí v 1,5 ml 1,4-dioxanu a 0,25 ml dimethylformamidu. Po 5 minutách probublávání této směsi dusíkem se přidá 1,5 ml 1M vodného roztoku fosforečnanu draselného. Po 5 minutách probublávání dusíkem se směs 14 hodin zahřívá na 85 °C a potom se ochladí a zředí se ethylacetátem a vodou. Vrstvy se oddělí, ethylacetátová vrstva se extrahuje vodou. Vodné vrstvy se spojí, pH se sníží na 2 a potom se extrahují ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se. Po chromatografii na silikagelu se získá 1-nitro-3-karboxy-5-(diethyl-2-fosfonofuran-5-yl)benzen.

Krok B

Směs 1 mmol 1-nitro-3-karboxy-5-(diethyl-2-fosfonofuran-5-yl)-benzenu, 1 mmol trimethylsilylethanolu, 1,1 mmol EDCI a 0,1 mmol DMAP se míchá 16 hodin při teplotě místnosti v 2 ml dichlormethanu. Po izolaci pomocí extrakce se získá 1-nitro-3-karbotrimethylsilylethoxy-5-(diethyl-2-fosfonofuran-5-yl)benzen.

Krok C

Směs 1 mmol 1-nitro-3-karbotrimethylsilylethoxy-5-(diethyl-2-fosfonofuran-5-yl)benzenu a 80 mg 10% palladia na uhlí v 10 ml ethylacetátu a 5 ml methanolu se míchá při teplotě místnosti 6 hodin ve vodíkové atmosféře. Směs se filtruje přes křemelinu a čistí se pomocí chromatografie na silikagelu a získá se 1-amino-3-karbotrimethylsilylethoxy-5-(diethyl-2-fosfonofuran-5-yl)benzen.

Krok D

Směs 1 mmol 1-amino-3-karbotrimethylsilylethoxy-5-(diethyl-2-fosfonofuran-5-yl)benzenu, 4 mmol 3-brombenzoylchloridu a 4,5 mmol triethylaminu v 30 ml dichlormethanu se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Potom se přidá 5 ml vody a po 30 minutách míchání se směs odpaří. Zbytek se rozpustí v methanolu a suspenduje se s 5 g karbonátové pryskyřice DOWEX 1X8-400. Směs se filtruje, rozpouštědlo se odpaří a získá se 1-(3-bromfenylkarbamoyl)-3-karbotrimethylsilylethoxy-5-(diethyl-2-fosfonofuran-5-yl)benzen.

Krok E

Směs 1 mmol 1-(3-bromfenylkarbamoyl)-3-karbotrimethylsilylethoxy-5-(diethyl-2-fosfonofuran-5-yl)benzenu a 4,5 ml 1M roz-

toku Bu_4NF v tetrahydrofuranu se míchá v 10 ml tetrahydrofuranu 6 hodin při teplotě místnosti. K této směsi se přidá 5 g volné kyseliny DOWEX 50WX8-400 a 5 g sodné soli DOWEX 50WX8-400. Po 14 hodinách suspendování se tato směs filtruje a filtrát se odpaří a získá se 1-(3-bromfenylkarbamoyl)-3-karboxy-5-(diethyl-2-fosfonofuran-5-yl)benzenu.

Krok F

Směs 1 mmol 1-(3-bromfenylkarbamoyl)-3-karboxy-5-(diethyl-2-fosfonofuran-5-yl)benzenu, 2 mmol EDCI (2 mmol), 0,1 mmol DMAP a 1,5 mmol ethanolu v 70 ml dichlormethanu se míchá 14 hodin při teplotě místnosti. Po odpaření se směs rozpustí v methanolu a suspenduje se s 5 g volné kyseliny DOWEX 50WX8-400 a 5 g bikarbonátové pryskyřice DOWEX 1X8-400 na 4 hodiny a potom se filtruje. Filtrát se odpaří a získá se 1-(3-bromfenylkarbamoyl)-3-karboethoxy-5-(diethyl-2-fosfonofuran-5-yl)benzen.

Krok G

Za použití postupu popsaného v kroku D příkladu 1 se z této látky získá sloučenina uvedená v názvu (číslo 6.01) ve formě bílé, pevné látky. HPLC R_t = 6,58 min; negativní ion elektronsprej MS M-1 nalezeno: 492/494.

Podobným způsobem se připraví následující sloučeniny: 6.02, 6.03, 6.04 a 6.05.

Příklad 7

Příprava 2-methyl-4-isobutyl-5-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazolu (sloučenina číslo 7.01).

Krok A

Roztok 1 mmol 5-diethylfosfono-2-[(4-methyl-1-oxo)pentyl]furanu a 3,5 mmol bromidu měďného v ethanolu se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a potom se filtruje. Po odpaření a chromatografii se získá 5-diethylfosfono-2-[(2-brom-4-methyl-1-oxo)pentyl]furan.

Krok B

Roztok 1 mmol 5-diethylfosfono-2-[(2-brom-4-methyl-1-oxo)pentyl]furanu v kyselině octové se reaguje s 2 mmol octanu sodného a 2 mmol octanu amonného 4 hodiny při 100 °C. Po odpaření a chromatografii se získá 2-methyl-4-isobutyl-5-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]oxazol ve formě oleje.

Krok C

2-methyl-4-isobutyl-5-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]oxazol se deesterifikuje pomocí TMSBr podle postupu popsaného v kroku D, příkladu 1 a získá se sloučenina uvedená v názvu (číslo 7.01) ve formě pevné látky. HPLC R_t = 5,04 min; negativní ion elektronsprej MS M-1 nalezeno: 284.

Příklad 8

Příprava N-(Fosfonomethyl)-5-bromfuran-2-karboxamidu (sloučenina číslo 8.01)

5-Bromfuroová kyselina se reaguje s diethylaminomethylfosfonátem podobným způsobem, jako je popsáno v kroku D příkladu 5. Produkt se reaguje s TMSBr podle postupu popsaného v příkladu 1, kroku D a získá se sloučenina uvedená v názvu (číslo 8.01)

ve formě pevné látky. HPLC R_t = 3,72 min; negativní ion elektrosprej MS M-1 nalezeno: 282/284.

Tento způsob se využije za použití následujících činidel pro přípravu odpovídajících sloučenin (v závorkách): 3-brombenzoová kyselina (pro 8.02); 3-brom-4-methoxybenzoová kyselina (pro 8.03); 3,5-dibrombenzoová kyselina (pro 8.04); 5-brom-2-chlorbenzoová kyselina (pro 8.05); 3,5-(dichlor-2-hydroxybenzoová kyselina (pro 8.06); 4-brombenzoová kyselina (pro 8.07); 4-toluová kyselina (pro 8.08); 4-brom-2-methylbenzoová kyselina (pro 8.09); 4-jodbenzoová kyselina (pro 8.10); 3-furoová kyselina (pro 8.11); 5-bromthiofen-2-karboxylová kyselina (pro 8.12), 3-jodbenzoová kyselina (pro 8.13) a 3,5-dinitrobenzoová kyselina (pro 8.14).

Příklad 9

Příprava N-(Diethylfosfonomethyl)-2-amino-3-chlorbenzamidu (sloučenina číslo 9.01)

Krok A

K roztoku 1 mmol 3-chlor-2-nitrobenzoové kyseliny a 1,1 mmol aminomethylendiethylfosfonátu v 5 ml dichlormethanu se přidá 5 mmol diisopropylethylaminu a potom 1,5 mmol pyBOP. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a potom se odpaří. Směs se čistí pomocí chromatografie a získá se N-(diethylfosfonomethyl)-2-nitro-3-chlorbenzamid ve formě pevné látky.

Krok B

K roztoku 1 mmol N-(diethylfosfonomethyl)-2-nitro-3-chlorbenzamid v 10 ml methanolu se přidá 3 mmol dithioničitanu sodného a směs se míchá 1 hodinu a odpaří se. Směs se extrahuje a

chromatograficky se čistí a získá se N-(diethylfosfonomethyl)-2-amino-3-chlorbenzamid.

Krok C

N-(diethylfosfonomethyl)-2-amino-3-chlorbenzamid se deesterifikuje pomocí TMSBr podle postupu popsaného v kroku D příkladu 1 a získá se sloučenina uvedená v názvu (číslo 9.01) ve formě pevné látky. HPLC R_t = 4,48 min; negativní ion elektronsprej MS M-1 nalezeno: 263.

Příklad 10

Příprava N-(4-bromfenyl)fosfonomethylkarboxamid (sloučenina číslo 10.01)

4-Bromanilin se reaguje s diethylfosfonoctovou kyselinou podobným způsobem, jako je popsáno v kroku D příkladu 5. Produkt se reaguje s TMSBr podle postupu popsaného v kroku D příkladu 1 a získá se sloučenina uvedená v názvu (číslo 10.01) ve formě pevné látky. HPLC R_t 4,91 min; negativní ion elektronsprej MS M-1 nalezeno: 292/294.

Tento způsob se využije za použití následujících činidel pro přípravu odpovídajících sloučenin (v závorkách): 2-hydroxy-5-nitroanilin (pro 10.02); 2-hydroxyanilin (pro 10.03); 3,5-dichloranilin (pro 10.04); 3,5-dimethylanilin (pro 10.05); 3-chlor-4-methylanilin (pro 10.06); 3-chloranilin (pro 10.07); 3-jodanilin (pro 10.08); 4,5-dichlor-1,2-fenylendiamin (pro 10.09); 4-chloranilin (pro 10.10); 4-fluoranilin (pro 10.11) a 4-jodanilin (pro 10.12).

Příklad 11

Příprava fosfanomethyl-4-chlor-2-metboxybenzoátu (sloučenina číslo 11.01)

Krok A

Směs 1 mmol 4-chlor-2-methoxybenzoové kyseliny, 1 mmol oxalylchloridu a 0,05 mmol dimethylformamidu ve 2 ml dichlormethanu se míchá 6 hodin při teplotě místnosti a potom se odpaří. Ke zbytku se přidají 2 ml dichlormethanu, 2 mmol triethylaminu a 0,33 mmol diethyl(hydroxymethyl)fosfonátu a tato směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a potom se zředí vodou a dichlormethanem. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se čistí pomocí chromatografie na silikagelu a získá se diethylfosfonomethyl-4-chlor-2-methoxybenzoát ve formě oleje.

Krok B

Tato sloučenina se deesterifikuje pomocí TMSBr podle postupu pospaného v kroku D příkladu 1 a získá se sloučenina uvedená v názvu (číslo 11.01) ve formě pevné látky. HPLC R_t = 5,21 min; negativní ion elektronsprej MS M-1 nalezeno: 279.

Podobným způsobem se připraví následující sloučeniny z odpovídajících karboxylových kyselin uvedených v závorkách: 11.02 (5-brom-2-furoová kyselina); 11.03 (3-toluová kyselina); 11.04 (4-fluorbenzoová kyselina); 11.05 (5-chlor-2-methoxybenzoová kyselina); 11.06 (2-bifenylkarboxylová kyselina); 11.07 (3-brom-5-karboxypyridin) a 11.08 (2,6-dichlornikotinová kyselina).

Příklad 12

Příprava fosfonomethyl-3-brom-2-metboxybenzoátu (sloučenina číslo 12.01)

Krok A

Směs 1,2 mmol diethyl(hydroxymethyl)fosfonátu, 1 mmol 2-anisoylchloridu a 2 mmol pyridinu v 5 ml dichlormethanu se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Po extrakci a chromatografii se získá diethylfosfonomethyl-2-methoxybenzoát ve formě oleje.

Krok B

Směs 1 mmol diethylfosfonomethyl-2-methoxybenzoátu a 100 mmol bromu v 10 ml chlorformu se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Po extrakci a chromatografii se získá diethylfosfonomethyl-3-brom-2-methoxybenzoát ve formě oleje.

Krok C

Tato sloučenina se deesterifikuje pomocí TMSBr podle postupu popsaného v kroku D příkladu 1 a získá se sloučenina uvedená v názvu (číslo 12.01) ve formě pevné látky. HPLC R_t = 4,93 min; negativní ion elektronsprej MS M-1 nalezeno: 323/325.

Příklad 13

Příprava 4-brom-3-metboxyfenylmethoxymethylfosfonové kyseliny (sloučenina číslo 13.01)

Krok A

Směs 1 mmol 3-methoxybenzylalkoholu a 1,5 mmol hydridu sodného v 5 ml dimethylformamidu se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se pomocí kanyly přidá k roztoku 1 mmol diethylfosfonomethyltriflátu v 5 ml dimethylformamidu a získaná směs

se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Po extrakci a chromatografii se získá diethyl-3-methoxyfenylmethoxymethylfosfonát ve formě oleje.

Krok B

Reakcí diethyl-3-methoxyfenylmethoxymethylfosfonátu a bromu podle postupu popsaného v kroku 2 příkladu 10 se získá diethyl-4-brom-3-methoxyfenylmethoxymethylfosfonát ve formě oleje.

Krok C

Tato sloučenina se deesterifikuje pomocí TMSBr podle postupu popsaného v kroku D příkladu 1 a získá se sloučenina uvedená v názvu (číslo 187) ve formě pevné látky. HPLC R_t = 5,24 min; negativní ion elektronsprej MS M-1 nalezeno: 309/311.

Sloučenina 13.02 se připraví podobným způsobem z 3,5-dinitrobenzylalkoholu.

Příklad 14

Příprava 2,4-dichlor-5-(fosfonomethoxymethyl)thiazolu (sloučenina číslo 14.01)

Krok A

K roztoku 1 mmol 2,4-dichlor-5-(hydroxymethyl)thiazolu (J. Chem. Soc. Perkin I 1992, 973) v dichlormethanu se při 0 °C přidá 1M roztok 1,1 mmol bromidu fosforitého v dichlormethanu a směs se nechá míchat 1 hodinu při teplotě místnosti. Produkt 2,4-dichlor-5-(brommethyl)thiazol se extrahuje a čistí pomocí kolonové chromatografie.

Krok B

K roztoku 1,2 mmol diethylhydroxymethylfosfonátu v 10 ml tetrahydrofuranu se při 0 °C přidá 1,1 mmol 60% hydridu sodného a nechá se míchat 15 minut a potom se přidá 1 mmol 2,4-dichlor-5-(brommethyl)thiazolu. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 3 hodiny. Reakční směs se extrahuje a chromatograficky se čistí za získání 2,4-dichlor-5-(diethylfosfonomethoxymethyl)thiazolu.

Krok C

2,4-Dichlor-5-(diethylfosfonomethoxymethyl)thiazol se deesterifikuje pomocí TMSBr podle postupu popsaného v kroku D příkladu 1 a získá se sloučenina uvedená v názvu (číslo 14.01) ve formě pevné látky. HPLC R_t = 4,36min; negativní ion elektron-sprej MS M-1 nalezeno: 276/278.

Příklad 15

Příprava 2-amino-4-terc-butyl-1-fosfonometboxybenzenu (sloučenina číslo 15.01)

Krok A

Roztok 1 mmol 2-amino-4-terc-butylfenolu v dimethylformamidu se reaguje s 1,2 mmol hydridu sodného a 1,2 mmol 2-diethylfosfonomethylesteru trifluormethansulfonové kyseliny 6 hodin při teplotě místnosti. Po odpaření a chromatografii se získá 2-amino-4-terc-butyl-1-diethylfosfonomethoxybenzen ve formě oleje.

Krok B

2-amino-4-terc-butyl-1-diethylfosfonomethoxybenzen se deesterifikuje pomocí TMSBr podle postupu popsaného v kroku D pří-

kladu 1 a získá se sloučenina uvedená v názvu (číslo 15.01) ve formě pevné látky. HPLC R_t = 4,45 min; negativní ion elektronsprej MS M-1 nalezeno: 258.

Příklad 16

Příprava 1-fosfono-2-fenylacetyleny (sloučenina číslo 16.01)

Krok A

Roztok 1 mmol jodbenzenu v 5 ml dimethylformamidu se reaguje s 2 mmol trimethylsilylacetyleny, 0,035 mmol $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 0,08 mmol jodidu měďného a 4 mmol triethylaminu a vznikající reakční směs se míchá v dusíkové atmosféře 5 hodin při teplotě místnosti. Po odpaření a chromatografii se získá 1-trimethylsilyl-2-fenylacetylen ve formě pevné látky.

Krok B

Roztok 1 mmol 1-trimethylsilyl-2-fenylacetyleny v 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu se reaguje s roztokem 1,5 mmol tetrabutylamoniumfluoridu při 0 °C 1 hodinu. Po extrakci a chromatografii se získá fenylacetylen.

Krok C

Roztok 1 mmol fenylacetyleny v 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě -78 °C reaguje s 1,2 mmol TNEDA a potom s 1,2 mmol n-BuLi. Po 30 minutách se reakční směs reaguje s diethylchlorfosfátem a vznikající roztok se míchá 1 hodinu při -78 °C. Reakční směs se rozloží nasyceným roztokem chloridu amonného. Po extrakci a chromatografii se získá 1-diethylfosfono-2-fenylacetylen ve formě oleje.

Krok D

1-Diethylfosfono-2-fenylacetylen se deesterifikuje pomocí TMSBr podle postupu popsaneho v kroku D příkladu 1 a získá se sloučenina uvedená v názvu (číslo 16.01) ve formě pevné látky. HPLC $R_t = 3,75$ min; negativní ion elektronsprej MS M-1 nalezeno: 181.

Příklad 17

Obecný postup pro přípravu bis-fosforamidových předléčiv

Krok A

Příprava dichloridátu. K suspenzi 1 mmol fosfonové kyseliny v 5 ml dichlorethanu se přidá 0,1 mmol pyridinu (nebo 0,1 mmol dimethylformamidu) a potom 6 mmol thionylchloridu a směs se zahřívá 2,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo a přebytek thionylchloridu se odpaří za sníženého tlaku a suší se za získání dichloridátu.

Krok B

Kondenzační reakce

Způsob 1: K roztoku surového dichloridátu v 5 ml suchého dichlormethanu se při 0 °C přidá 8 mmol esteru aminokyseliny. Vznikající směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 16 hodin. Reakční směs se extrakčně zpracuje a chromatograficky se čistí a získá se cílový bisfosforamid.

Způsob 2: K surovému dichloridátu v 5 ml suchého dichlormethanu se při 0 °C přidají 4 mmol esteru aminokyseliny a 4 mmol N-methylimidazolu. Získaná směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 16 hodin. Reakční směs se extrakčně zpra-

cuje a chromatograficky se čistí a získá se cílový bisfosforamid.

Příklad 18

Obecný postup pro přípravu směsných bis-fosforamidátových předléčiv

K roztoku 1 mmol surového dichloridátu (připraveného podle postupu popsaného v kroku A příkladu 15) v 5 ml suchého dichlormethanu se při 0 °C přidá 1 mmol aminu a potom 3 mmol dimethylaminopyridinu. Vznikající směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 1 hodinu. Reakční směs se ochladí zpět na 0 °C a potom se přidají 2 mmol esteru aminokyseliny a potom se nechá 16 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se extrakčně zpracuje a směsné bisfosforamidátové předléčivo se čistí pomocí kolonové chromatografie.

Příklady biologického testování

Příklad A

Inhibice humánní jaterní FBPázy

E. coli kmen BL21 transformovaný plasmidem kódujícím humánní jaterní FBPázu se získá od Dr. M. R. El-Maghrabi ze State University of New York v Stony Brook. Enzym se typicky čistí z 10 litrů rekombinantní kultury *E. coli* tak, jak je popsáno v (M. Gidh-Jain a kol., 1994, The Journal of Biological Chemistry 269, str. 27732-27738). Enzymatická aktivita se měří spektrofotometricky při reakcích, při kterých je spřažený vznik produktu (fruktóza-6-fosfátu) a redukce dimethylthiazoldifenylnyltetrazoliumbromidu (MTT) prostřednictvím NADP⁺ a fenazinmethosulfátu (PMS), za použití izomerázy fosfoglukózy a dehydrogenázy 6-fosfátu jako kondenzačních enzymů. 200 µl reakční

směsi se připraví do 96jamkových mikrotitračních destiček obsahujících 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 100 mM KCl, 5 mM EGTA, 2 mM MgCl₂, 0,2 mM NADP, 1 mg/ml BSA, 1 mM MTT, 0,6 mM PMS, 1 jednotka/ml isomerázy fosfoglukózy, 2 jednotky/ml dehydrogenázy glukóza-6-fosfátu a 0,150 mM substrátu (fruktóza-1,6-bis-fosfátu). Koncentrace inhibitoru se mění mezi 0,01 μ M až 10 μ M. Reakce se zahájí přidáním 0,002 jednotek čisté hlFBPázy a monitoruje se 7 minut při 590 nm v zařízení Molecular Devices Plate Reader (37 °C).

V tabulce 3 níže jsou uvedeny hodnoty IC₅₀ pro některé připravené sloučeniny. Hodnota IC₅₀ pro AMP je 1 μ M.

Tabulka 3

Sloučenina #	IC ₅₀ (humánní jaterní FBPáza), μ M
1.01	0,31
1.02	1,8
1.03	0,50
2.01	2,2
2.02	3
2.03	2,6
3.01	5,5
4.46	3
4.48	0,14
4.49	0,32
4.50	6,5
4.51	12
8.01	4
8.14	4
9.01	60
11.01	2,8
11.02	6,4

12.01	4,2
13.01	11
13.02	9
16.01	89

Inhibice FBPázy jater krys

E. coli kmen BL21 transformovaný plasmidem kódujícím jaterní FBPázu krys se získá od Dr. M. R. El-Maghrabi z the State University of New York v Stony Brook. Recombinantní FBPáza se čistí podle postupu popsaného v El-Maghrabi, M.R., a Pilkis, S.J. (1991) Biochem. Biophys. Res. Commun. 176, 137-144). Enzymový test je stejný, jako bylo popsáno výše pro FBPázu z jater člověka. Hodnota IC₅₀ pro AMP je 20 μM.

Příklad B

Vazba na vazebné místo AMP

Za účelem testování, zda se sloučeniny váží k allosterickému AMP vazebnému místu hIFBPázy, se enzym inkubuje s radioznačeným AMP v přítomnosti různých koncentrací testované sloučeniny. Reakční směs obsahuje 25 mM ³H-AMP (54 mCi/mmol) a 0 - 1000 mM testované sloučeniny v 25 mM Tris-HCl, pH 7,4, 100 mM KCl a 1 mM MgCl₂. Nakonec se přidá 1,45 mg homogenní FBPázy (± 1 nmol). Po 1 minutě inkubace se AMP vázaná k FBPáze oddělí od nevázané AMP pomocí odstředovací ultrafiltrační jednotky („Ultrafree-MC“, Millipore), která se použije podle návodu výrobce. Radioaktivita v alikvotních dílech (100 μl) horního oddělení jednotky (retenát obsahující enzym a značení) a dolního oddělení jednotky (filtrát, který obsahuje nevázanou značenou látku) se kvantifikuje ze použití Beckmanova kapalinového scintilačního počítadla. Množství AMP vázané k enzymu se určí

porovnáním impulzů filtrátu (nevázaná značená látka) a celkového počtu impulzů v retenátu.

Příklad C

Selektivita AMP místo/enzym

Pro určení selektivity sloučenin vzhledem k FBPáze se měří vlivy inhibitorů FBPázy na 5 klíčových AMP vazebných enzymů za použití testů popsaných níže:

Adenosinkináza: Humánní adenosinkináza se čistí z *E. coli* expresního systému, jak je popsáno v Spychala a kol. (Spychala, J., Datta, N.S., Takabayashi, K., Datta, M., Fox, I.H., Gribbin, T., a Mitchell, B.S. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 1232-1237). Aktivita se měří v podstatě tak, jak je popsáno v Yamada a kol. (Yamada, Y., Goto, H., Ogasawara, N. (1988) Biochim. Biophys. Acta 660, 36-43.) s malými modifikacemi. Testovaná směs obsahuje 50 mM TRIS-maleátového pufru, pH 7,0, 0,1 % BSA, 1 mM ATP, 1 mM MgCl₂, 1,0 μM [U-¹⁴C]adenosinu (400-600 mCi/mmol) a různé koncentrace inhibitoru v dvojnásobném provedení. ¹⁴C-AMP se oddělí od nezreagovaného ¹⁴C-adenosinu pomocí absorpce na aniontový iontoměničový papír (Whatman) a kvantifikuje se pomocí scintilačního počítadla.

Adenosinmonofosfátdeamináza: AMPDA ze srdce vepře se v podstatě čistí podle postupu popsaného v Smiley a kol. (Smiley, K. L., Jr., Berry, A.J., a Suelter, C.H. (1967) J. Biol. Chem. 242, 2502-2506) pomocí fosfocelulózového kroku. Inhibice aktivity AMPDA se určí při 37 °C v 0,1 ml testovací směsi obsahující inhibitor, ~0,005 U AMPDA, 0,1% bovinního sérového albuminu, 10 mM ATP, 250 mM KCl, a 50 mM MOPS při pH 6,5. Koncentrace substrátu AMP se mění mezi 0,125 až 10,0 mM. Katalýza se vyvolá přidáním enzymu k jinak hotové reakční směsi a ukončí

se po 5 minutách nastříknutím do HPLC systému. Aktivita se určí z množství IMP vznikajícího během 5 minut. IMP se oddělí od AMP pomocí HPLC za použití aniontové iontoměničové kolony Beckman Ultrasil-SAX (4,6 mm x 25 cm) s isokratickým pufovacím systémem (12,5 mM fosforečnanu draselného, 30 mM KCl, pH 3,5) a detekuje se spektrofotometricky při absorbanci 254 nm.

Fosfofruktokináza: Enzym (králíčí játra) se získá od společnosti Sigma. Aktivita se měří při 30 °C při reakcích, při kterých je vznik fruktóza-1,6-bisfosfátu spřažený s oxidací NADH prostřednictvím působení aldolázy, triosafosfátisomerázy a α -glycerofosfátdehydrogenázy. 200 μ l reakční směsi se připraví do 96jamkových mikrotitračních destiček a odečítá se na zařízení pro čtení mikrotitračních destiček od Molecular Devices. Směs obsahuje 200 mM Tris-HCl, pH 7,0, 2 mM DTT, 2 mM $MgCl_2$, 0,2 mM NADH, 0,2 mM ATP, 0,5 mM fruktóza-6-fosfátu, 1 jednotku aldolázy/ml, 3 jednotky/ml triosafosfátisomerázy a 4 jednotky/ml α -glycerofosfátdehydrogenázy. Koncentrace testovaných sloučenin se pohybuje mezi 1 až 500 μ M. Reakce se zahájí přidáním 0,0025 jednotek fosfofruktokinázy a monitoruje se 15 minut.

Glykogenfosforyláza: Enzym (králíčí svaly) se získá od společnosti Sigma. Aktivita se měří při 37 °C při reakci, při které je vznik glukóza-1-fosfátu spřažený s redukcí NADP prostřednictvím fosfoglukomutázy a glukóza-6-fosfátdehydrogenázy. Testy se provádějí v 96jamkových mikrotitračních destičkách a vyhodnocují se na zařízení pro odečítání mikrotitračních destiček od Molecular Devices. Reakční směs obsahuje 20 mM imidazolu, pH 7,4, 20 mM $MgCl_2$, 150 mM octanu draselného, 5 mM fosforečnanu draselného, 1 mM DTT, 1 mg/ml BSA, 0,1 mM NADP, 1 jednotku/ml fosfoglukomutázy, 1 jednotku/ml glukóza-6-fosfátdehydrogenázy, 0,5 % glykogenu. Koncentrace testované sloučeniny

se pohybuje mezi 1 až 500 μM . Reakce se zahájí přidáním 17 μg enzymu a monitoruje se 20 minut.

Adenylátkináza: Enzym (králíčí svaly) se získá od společnosti Sigma. Aktivita se měří při 37 °C ve 100 μl reakční směsi obsahující 100 mM Hepes, pH 7,4, 45 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA, 100 mM KCl, 2 mg/ml BSA, 1 mM AMP a 2 mM ATP. Reakce se zahájí přidáním 4,4 ng enzymu a ukončí se po 5 minutách přidáním 17 μl kyseliny chloridové. Vysrážený protein se odstředí a supernatant se neutralizuje přidáním 33 μl 3M hydroxidu draselného/3M hydrogenuhličitanu draselného. Neutralizovaný roztok se vyčistí odstředěním a analyzuje se na obsah ADP (aktivita enzymu) pomocí HPLC za použití YMC ODS AQ kolony (25 x 4,6 cm). Použije se gradient od 0,1 M dihydrogenfosforečnanu draselného, pH 6, 8 mM tetrabutylamoniumhydrogensulfátu do 75 % acetonitrilu. Absorbance se sleduje při 254 nm.

Příklad D

Inhibice glukoneogeneze v hepatocytech kryš

Hepatocyty se získají od kryš Sprague-Dawley o hmotnosti 250 až 300 g, které se přes noc nekrmily podle postupu popsaného v Berry a Friend (Berry, M.N., Friend, D.S., 1969, J. Cell. Biol. 43, 506-520) upraveného v Groen (Groen, A.K., Sips, H.J., Vervoorn, R.C., Tager, J.M., 1982, Eur. J. Biochem. 122, 87-93). Hepatocyty (75 mg hmotnost za vlhka/ml) se inkubují v 1 ml Krebs-bikarbonátového pufru obsahujícího 10 mM laktátu, 1 mM pyruvátu, 1 mg/ml BSA, a testovanou sloučeninu při koncentracích 1 až 500 μM . Inkubace se provádí v atmosféře 95 % kyslíku, 5 % oxidu uhličitého v uzavřené 50ml zkumavce Falcon polo ponořené do rychle míchané vodní lázně o teplotě 37 °C. Po 1 hodině se odebere alikvotní díl 0,25 ml, převede se do Ep-

pendorfovy zkumavky a odstředí se. 50 μ l supernatantu se potom testuje na obsah glukózy pomocí soupravy Sigma Glucose Oxidase podle návodu výrobce.

Příklad E

Inhibice produkce glukózy a akumulace fruktóza-1,6-bisfosfátu v hepatocytech krys

Izolované hepatocyty krys se připraví podle postupu popsaného v příkladu D a inkubují se za stejných podmínek. Reakce se ukončí odejmutím alikvotního dílu (250 μ l) buněčné suspenze a jeho centrifugací přes vrstvu oleje (0,8 ml silikon/minerální olej, 4/1) do vrstvy 10% kyseliny chloristé (100 μ l). Po odstranění olejové vrstvy se vrstva kyselého extraktu buněk neutralizuje přidáním jedné třetiny objemu 3M roztoku hydroxidu draselného/3M roztoku hydrogenuhličitanu draselného. Po důkladném promíchání a odstředění se supernatant analyzuje na obsah glukózy tak, jak je popsáno v příkladu D a také na obsah fruktóza-1,6-bisfosfátu. Fruktóza-1,6-bisfosfát se testuje spektrofotometricky spřažením jeho enzymatické konverze na glycerol-3-fosfát s oxidací NADH, což se sleduje při 340 nm. Reakční směsi (1 ml) obsahují 200 mM Tris-HCl, pH 7,4, 0,3 mM NADH, 2 jednotky/ml glycerol-3-fosfátdehydrogenázy, 2 jednotky/ml triosafosfátisomerázy, a 50-100 μ l buněčného extraktu. Po 30 minutách preinkubace při 37 °C se přidá 1 jednotka/ml aldolázy a měří se změna absorbance, dokud se nedosáhne stabilní hodnoty. Při této reakci se oxidují 2 moly NADH na mol fruktóza-1,6-bisfosfátu přítomného v buněčném extraktu.

Inhibice produkce glukózy závislá na dávce doprovázená akumulací fruktóza-1,6-bisfosfátu (subtrátu FBPázy) je ukazatelem

toho, že se inhibuje cílový enzym v glukoneogenické cestě, a to FBPáza.

Příklad F

Snížení hladiny glukózy v krvi po nitrožilním podávání nekrmeným krysám

Krasy Sprague Dawley o hmotnosti 250–300 g se nekrmily 18 hodin a potom se jim nitrožilně podadal buď salin nebo 10 mg/kg inhibitoru FBPázy. Inhibitory se rozpustily ve vodě a roztok se pomocí hydroxidu sodného neutralizoval. Vzorky krve se odebraly z ocasní žíly zvířat při vědomí těsně před injekcí a po 1 hodině. Hladina glukózy v krvi se měřila za použití glukózového analyzátoru od HemoCue Inc. podle návodu výrobce.

Příklad G

Analýza hladiny léčiva a akumulace v játrech zvířat

Krasy Sprague-Dawley o hmotnosti 250 až 300 g se nekrmily 18 hodin a potom se jim nitrožilně podal buď salin ($n = 3$) nebo 60 mg/kg sloučeniny podle vynálezu. Sloučeniny se rozpustí ve vodě a roztok se neutralizuje hydroxidem sodným. Jednu hodinu po injekci se krasy anestetizují halotanem a provede se biopsie jater (asi 1 g) a odebere se vzorek krve (2 ml) z dolní duté žíly. Pro odebrání krve se použila stříkačka a jehla s heparinem. Vzorek jater se okamžitě homogenizuje ve 3 ml ledově studené 10% kyseliny chloristé, odstředí se a supernatant se neutralizuje jednou třetinou objemu 3M roztoku hydroxidu draselného/3M roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po odstředění a filtraci se 50 μ l neutralizovaného extraktu analyzuje na obsah sloučeniny pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie (HPLC). Použije se kolona YMC ODS AQ (250 X 4,6

cm) a eluuje se gradientem 10 mM fosforečnanu sodného, pH 5,5 až 75 % acetonitrilu. Absorbance se sleduje při 310 až 325 nm. Plazma se připraví z krevních vzorků odstředěním a extrahuje se přidáním methanolu do 60 % (objemově). Methanolický extrakt se čistí odstředěním a filtrací a potom se analyzuje pomocí HPLC tak, jak je popsáno výše.

Příklad H

Snížení hladiny glukózy po orálním podávání nekrmeným krysám

Sloučeniny se podávají pomocí orální sondy krysám Sprague Dawley o hmotnosti 250 až 300 g, nekrmeným 18 hodin. Fosfonová kyselina se připraví v deionizované vodě a roztok se neutralizuje hydroxidem sodným. Předléčivo se rozpustí v polyethylenglykolu (molární hmotnost 400). Hladina glukózy v krvi se měří těsně před podáváním a potom v jednohodinových intervalech pomocí glukózového analyzátoru HemoCue (HemoCue Inc., Mission Viejo, CA).

Příklad I

Hodnocení orální biologické využitelnosti fosfonových kyselin a jejich předléčiv

Fosfonové kyseliny se rozpustí ve vodě a roztok se neutralizuje hydroxidem sodným. Předléčiva se rozpustí v 10% ethanolu/90% polyethylenglykolu (molární hmotnost 400). Sloučeniny se podávají pomocí orální sondy krysám Sprague-Dawley o hmotnosti 220 až 250 g nekrmeným 18 hodin při dávkách 10 až 60 mg/kg. Krysy se potom umístí do metabolických klecí a 24 hodin se shromažďuje moč. Množství fosfonové kyseliny vyloučené do moči se určí pomocí HPLC analýzy tak, jak je popsáno v příkladu G. Při jiné studii se obsah v moči určí po nitrožilním podávání (ocasní žíla) sloučeniny (v případě

proléčiva se i.v. podává mateřská fosfonová kyselina). Procentuální biologická využitelnost se hodnotí porovnáním množství sloučeniny vyloučené do moči 24 hodin po orálním podání vzhledem k množství sloučeniny vyloučené v moči 24 hodin po nitrožilním podání.

Příklad J

Snížení hladiny glukózy v krvi u „cukerných“ diabetických obézních krys, orálně

„Cukerné“ diabetické obézní krysy se získají od Genetics Models Inc. (Indiannapolis, Indiana) ve věku 8 týdnů a krmí se doporučenou dietou Purina 5008. Ve věku 12 týdnů se vybere 16 zvířat s hladinou glukózy v krvi 500 až 700 mg/dl a rozdělí se do dvou skupin (n = 8) se statisticky ekvivalentní průměrnou hladinou glukózy v krvi. Jedné skupině se pomocí orální sondy podává sloučenina podle vynálezu v 1 hodinu odpoledne. Roztok léčiva se pro tento účel připraví v deionizované vodě a neutralizuje se přikapáním 5N roztoku hydroxidu sodného. Druhé skupině krys (n = 8) se paralelně orálně podá salin. Hladina glukózy v krvi se měří u každé krysy těsně před podáním léčiva nebo salinu a 6 hodin po podání. Pro toto měření se použije analyzátor glukózy v krvi HemoCue (HemoCue Inc., Mission Viejo, CA) podle návodu výrobce.

Příklad K

Snížení krevní glukózy u „cukerných“ diabetických obézních krys, nitrožilně

12 týdnů staré „cukerné“ diabetické obézní krysy (Genetics Models Inc., Indiannapolis, Indiana) se krmí dietou Purina 5008 a instrumentuje se u nich ocasní artérie a ocasní žíla pomocí katétrů v osm hodin ráno v den provádění studie. Po zbytek dne

se krysám odebere potrava. Od 12 hodin se zahájí šestihodinová infuze prostřednictvím ocasní žíly buď salinem nebo sloučeninou podle vynálezu při až 60 mg/kg/hod. Krevní vzorky se odeberou z katétru v ocasní tepně na začátku infuzí a potom v hodinových intervalech. Glukóza se měří ve vzorcích pomocí analyzáru HemoCue (HemoCue Inc., Mission Viejo, CA) podle návodu výrobce.

Příklad I

Inhibice glukoneogeneze pomocí inhibitoru FBPázy u „cukerných“ diabetických obézních krys

Po šestihodinové infuzi sloučeniny podle vynálezu při až 60 mg/kg/h nebo salinu cukerným diabetickým obézním krysám (n = 3/skupina) podle postupu popsaného v příkladu K, se pomocí katétru v ocasní žíle podá bolus ^{14}C -bikarbonátu (40 μCi /100 g tělesné hmotnosti). Po 20 minutách se prostřednictvím ocasní tepny odebere vzorek krve (0,6 ml). Krev (0,5 ml) se zředí na 6 ml deionizovanou vodou a protein se sráží přidáním 1 ml síranu zinečnatého (0,3N) a 1 ml hydroxidu barnatého (0,3N). Směs se odstředí (20 minut, 1000 x g) a 5 ml získaného supernatantu se potom smísí s 1 g smíšené iontomeničové pryskyřice (1 díl AG 50W-X8, 100-200 mesh, vodíková forma, a 2 díly AG 1-X8, 100-200 mesh, acetátová forma), aby se oddělil ^{14}C -bikarbonát od ^{14}C -glukózy. Suspenze se třepe při teplotě místnosti čtyři hodiny a potom se nechá usadit. Alikvot supernatantu (0,5 ml) se potom odečítá v 5 ml scintilačního kokteilu. Procentuální inhibice glukoneogeneze u krys léčených léčivem se vypočítá dělením průměrného cpm ^{14}C -glukózy ve vzorcích od zvířat léčených léčivem hodnotou získanou u kontrolních zvířat injektovaných salinem.

Inhibice produkce ^{14}C -glukózy poskytla důkaz, že účinek sloučenin na snížení hladiny glukózy u cukerných diabetických obézních krys (příklad K) je způsoben inhibicí glukoneogeneze.

Příklad M

Snížení hladiny glukózy v krvi u krys ošetřených streptozotocinem

Diabetes se vyvolá u samců krys Sprague-Dawley o hmotnosti 250 až 300 g intraperitoneální injekcí 55 mg/kg streptozotocinu (Sigma Chemical Co.). O šest dní později se měří hladina glukózy v krvi podle postupu popsaného v příkladu F. Vyberou se zvířata s hladinou glukózy v krvi 350 až 600 mg/dl (8 hodin dopoledne) a rozdělí se do dvou skupin. Jedné skupině se orálně podává sloučenina (až 300 mg/kg) a druhé skupině se podává ekvivalentní objem salinu. Zvířatům se odebere potrava. Hladina glukózy v krvi se měří 2 a 4 hodiny po podávání léčiva/salinu.

Příklad N

Určení orální absorpce předléčiv u krys

Předléčiva podle vynálezu se podávají normálním, nakrmeným krysám při 30 mg/kg pomocí intraperitoneální injekce a orální sondy (n=3 krysy/sloučenina/způsob podávání). Krysy se potom umístí do metabolických klecí a 24 hodin se odebírá moč. V moči se kvantifikuje mateřská sloučenina pomocí HPLC na reverzní fázi tak, jak je popsáno v příkladu G. Porovnáním množství mateřské sloučeniny vyloučené v moči po orálním podání s množstvím vyloučeným po intraperitoneálním podání, se vypočte procentuální orální absorpce pro každé proléčivo.

Příklad O

Chronická orální účinnost u ZDF krysy

Cíl: Stanovit vliv předléčiva podle vynálezu na chronické snížení hladiny glukózy u ZDF krysy, kterým se po dobu tří týdnů orálně podává léčivo.

Způsoby: ZDF krysy ve věku 10 týdnů se udržují buď na práškovém krmivu Purina 5008 (n=10) nebo na stejném krmivu doplněném o 1 % léčiva (n=8). Měření hladiny glukózy v krvi se provádí podle postupu popsaného v příkladu F na základní linii v týdenních intervalech celkem 3 týdny. Statistická analýza se provede za použití Studentova testu.

Příklad P

Identifikace isoenzymu P450 zahrnutého do aktivace

U předléčiv se hodnotí konverze mateřské sloučeniny katalyzovaná mikrozomem v nepřítomnosti a přítomnosti specifických inhibitorů tří hlavních izoenzymů P450: ketokonazol (CYP3A4), furafyllin (CYP1A2) a sulfafenazol (CYP2C9).

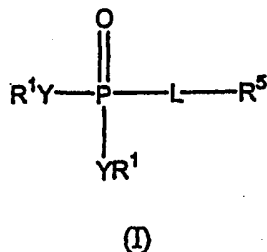
Způsoby: Reakce (0,5 ml, 37 °C) sestává z 0,2M KH_2PO_4 , 13 mM glukóza-6-fosfátu, 2,2 mM NADP^+ , 1 jednotky glukóza-6-fosfátdehydrogenázy, 0 až 2,5 mg/ml humánního mikrozomálního proteinu (In Vitro Technologies, In.), 250 μl předléčiva a 0 až 100 μM inhibitoru izoenzymu P450. Reakce se ukončí přidáním methanolu do koncentrace 60 %, filtruje se (filtr 0,2 μM) a lyofilizuje se. Vzorky se suspendují v HPLC pufru (10 mM fosfátu pH 5,5, 2,5 mM oktyl-triethylamonium), nanasou se na HPLC kolonu YMC C8 (250 x 4,6) a eluují se methanolem při gradientu do 80 %. Vznik mateřského léčiva se potvrdí současnou elucí autentického mateřského léčiva jako standardu.

Výsledky: Předléčivo se v humánních jaterních mikrozomech snadno převede na mateřské léčivo. Ketokonazol bude inhibovat vznik mateřského léčiva způsobem závislým na dávce. Další inhibitory, fusafylin a sulfafenazol, nevykazují žádnou významnou inhibici. Výsledky ukazují, že CYP3A4 je primární izoformou P450 zodpovědnou za aktivaci předléčiva v játrech člověka.

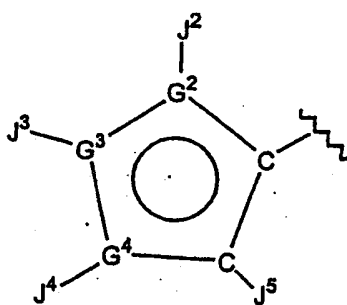
V souladu s běžnou praxí v oblasti patentových přihlášek byl uveden popis různých provedení a podmínek podle vynálezu, který však nelze považovat za omezení rozsahu předkládaného vynálezu. Odborníkům pracujícím v této oblasti budou zřejmé modifikace a úpravy různých provedení podle vynálezu, které však nemají vliv na rozsah a myšlenku předkládaného vynálezu. Je proto třeba poznamenat, že rozsah předkládaného vynálezu je definován výlučně pomocí připojených patentových nároků, nikoli konkrétními příklady, které jsou uvedeny pouze pro ilustraci.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I

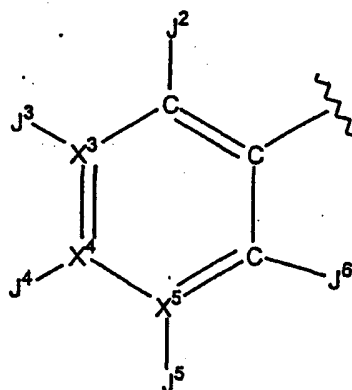


kde R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří



I(a)

a



I(b)

kde

G^2 Je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku, atom kyslíku a atom síry;

G^3 a G^4 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku, atom dusíku, atom kyslíku a atom síry;

kde a) ne více, než jedna skupina G^2 , G^3 , a G^4 může být atom kyslíku nebo atom síry; b) pokud G^2 je atom kyslíku nebo atom síry, ne více, než jedna skupina G^3 a G^4 je atom dusíku; c)

nejméně jedna skupina G^2 , G^3 a G^4 je atom uhlíku; a d) G^2 , G^3 a G^4 nejsou všechny atom uhlíku;

X^3 , X^4 , a X^5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku a atom dusíku, kde ne více, než dvě skupiny X^3 , X^4 a X^5 mohou být atom dusíku;

J^2 , J^3 , J^4 , J^5 a J^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, skupina $-S(O)_2NR^4_2$, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-SO_2R^3$, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkylylová skupina, alkylenarylová skupina, perhalogenalkylová skupina, halogenalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, skupina alkylen-OH, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-OR^{11}$, skupina alkylen- NR^4_2 , skupina $-alkylen-CN$, skupina $-CN$, skupina $-C(S)NR^4_2$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-N_3$, skupina $-NO_2$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$ a skupina $-NR^{18}COR^2$;

L je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:

i) můstkující skupina obsahující 2 až 4 atomy měřeno přes nejmenší počet atomů spojujících atom uhlíku aromatického kruhu a atom fosforu a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-furanyl-$, skupina $-thienyl-$, skupina $-pyridyl-$, skupina $-oxazolyl-$, skupina $-imidazolyl-$, skupina $-fenyl-$, skupina $-pyrimidinyl-$, skupina $-pyrazinyl-$ a skupina $-alkynyl-$, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované; a

ii) můstkující skupina obsahující 3 až 4 atomy měřeno přes nejmenší počet atomů spojujících atom uhlíku aromatického kruhu a atom fosforu a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-alkylenkarbonylamino-$, skupina $-alkylenaminokarbonyl-$, skupina $-alkylenoxykarbonyl-$, skupina $-alkylenoxy-$ a skupina

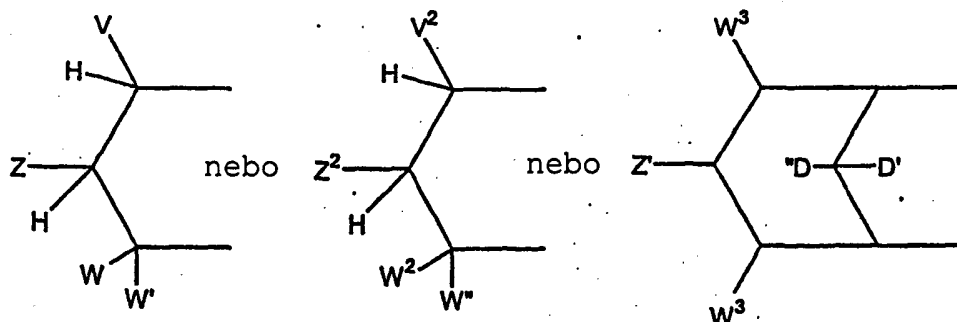
-alkylenoxyalkylen-, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované;

Y je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -O- a skupina -NR⁶-;

pokud Y je skupina -O-, potom R¹ vázaná k -O- je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, popřípadě substituovaná aryllová skupina, popřípadě substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát nebo thiokarbonát, popřípadě substituovaná skupina -arylalkylen-, skupina -C(R²)₂OC(O)NR²₂, skupina -NR²-C(O)-R³, skupina -C(R²)₂-OC(O)R³, skupina -C(R²)₂-O-C(O)OR³, skupina -C(R²)₂OC(O)SR³; skupina -alkylen-S-C(O)R³, skupina -alkylen-S-S-alkylenhydroxy a skupina -alkylen-S-S-S-alkylenhydroxy;

pokud jedna skupina Y je skupina -NR⁶-, a R¹ k ní vázaná je skupina -(CR¹²R¹³)_nC(O)-R¹⁴, potom druhá skupina -YR¹ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -NR¹⁵R¹⁶, skupina -OR⁷ a skupina NR⁶-(CR¹²R¹³)_n-C(O)R¹⁴;

nebo pokud každá skupina Y je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -O- a skupina -NR⁶-, potom R¹ a R¹ jsou dohromady skupina -alkylen-S-S-alkylen- za vzniku cyklické skupiny, nebo R¹ a R¹ jsou dohromady skupina



kde

a) V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkynylová skupina a 1-alkenylová skupina;

Z je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{SR}^2$, skupina $-\text{CHR}^2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2$ arylová skupina, skupina $-\text{CH}(\text{aryl})\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{NR}^2_2$, skupina $-\text{OCOR}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{SCOR}^3$, skupina $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ -arylová skupina, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^{19}$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^{19}$; nebo

V a Z jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, kdy jmenovaná cyklická skupina je kondenzovaná k arylové skupině v poloze beta a gamma vzhledem k Y sousedící s V; nebo

Z a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

W a W' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina a skupina R^9 ; nebo



W a W' jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 2 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 0 až 2 heteroatomy a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

b) V^2 , W^2 a W'' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina;

Z^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2OC(O)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)R^3$, skupina $-CHR^2OCO_2R^3$, skupina $-CHR^2OC(O)SR^3$, skupina $-CHR^2OC(S)OR^3$, skupina $-CH(aryl)OH$, skupina $-CH(CH=CR^2_2)OH$, skupina $-CH(C\equiv CR^2)OH$, skupina $-SR^2$; $-CH_2NH$ -arylová skupina, $-CH_2$ arylová skupina; nebo

V^2 a Z^2 jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů v kruhu, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a substituované skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkylenoxykarbonyloxyskupina, nebo aryl-oxykarbonyloxyskupina, vázanou k atomu uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k fosforu;

c) Z' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OCO_2R^3$, a skupina $-OC(O)SR^3$;

D' je atom vodíku;

D'' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, skupina $-OR^2$, skupina $-OH$ a skupina $-OC(O)R^3$;

každá skupina W^3 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina, a 1-alkynylová skupina;

p je celé číslo 2 nebo 3;

s podmínkami, že:

a) V , Z , W , W' nejsou všechny atom vodíku a V^2 , Z^2 , W^2 , W'' nejsou všechny atom vodíku; a

R^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina R^3 a atom vodíku;

R^3 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylénová skupina, -alkylénarylová skupina a arylová skupina, nebo jsou R^4 a R^4 dohromady vázány prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě zahrnujících jeden heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

R^6 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižší acylová skupina, nebo je dohromady s R^{12} vázána prostřednictvím 1 až 4 atomů uhlíku za vzniku cyklické skupiny;

R^7 je nižší skupina R^3 ;

každá skupina R^9 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina, nebo R^9 a R^9 dohromady tvoří cyklickou alkylovou skupinu;

R^{11} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, aryllová skupina, skupina $-NR^2$, a skupina $-OR^2$; a

každá skupina R^{12} a R^{13} je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší aryllová skupina, nižší arylalkylová skupina, kdy všechny jsou popřípadě substituované, nebo R^{12} a R^{13} jsou dohromady vázány prostřednictvím řetězce 2 až 6 atomů, popřípadě zahrnujících 1 heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry, za vzniku cyklické skupiny;

každá skupina R^{14} je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^{17}$, skupina $-N(R^{17})_2$, skupina $-NHR^{17}$, skupina $-SR^{17}$, a skupina NR^2OR^{20} ;

R^{15} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší arylalkylová skupina, nižší aryllová skupina, nižší arylalkylová skupina, nebo je dohromady s R^{16} vázána prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě zahrnujících 1 heteroatom vybraný z atomu kyslíku, atomu dusíku a atomu síry;

R^{16} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$, atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší aryllová skupina, nižší arylalkylová skupina, nebo dohromady s R^{15} je vázána prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě včetně jednoho heteroatomu vybraného ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

každá skupina R^{17} je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová skupina, nižší aryllová skupina, a nižší aryl-

alkylová skupina, nebo jsou R^{17} a R^{17} na atomu dusíku dohromady vázány prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě včetně 1 heteroatomu vybraného ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

R^{18} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší skupina R^3 ;

R^{19} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší acylová skupina;

R^{20} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší skupina R^3 , a skupina $-C(O)-(R^3)$ obsahující nižší skupinu R^3 ;

n je celé číslo 1 až 3;

s podmínkami, že:

- 1) pokud X^3 , X^4 , nebo X^5 je atom dusíku, potom příslušná skupina J^3 , J^4 , nebo J^5 je nula;
- 2) pokud L je substituovaná furanylová skupina, potom nejméně jedna skupina J^2 , J^3 , J^4 a J^5 není atom vodíku nebo nula;
- 3) pokud L není substituovaná furanylová skupina, potom nejméně dvě ze skupin J^2 , J^3 , J^4 a J^5 ve vzorci Ia nebo J^2 , J^3 , J^4 a J^5 ve vzorci Ib nejsou atom vodíku nebo nula;
- 4) pokud G^2 , G^3 , nebo G^4 je atom kyslíku nebo atom síry, potom příslušná skupina J^2 , J^3 , nebo J^4 je nula;
- 5) pokud G^3 nebo G^4 je atom dusíku, potom příslušná skupina J^3 nebo J^4 není atom halogenu nebo skupina přímo vázaná k G^3 nebo G^4 prostřednictvím heteroatomu;

6) pokud obě skupiny Y jsou skupina $-NR^6-$ a R^1 a R^1 nejsou vázány za vzniku cyklického fosforamidátu, potom nejméně jedna skupina R^1 je skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$;

7) pokud L je skupina -alkylenkarbonylamino- nebo skupina -alkylenaminokarbonyl-, potom X^3 , X^4 a X^5 nejsou všechny atom uhlíku;

8) pokud L je skupina -alkenoxyalkylen- a X^3 , X^4 a X^5 jsou všechny atom uhlíku, potom ani J^3 , ani J^5 nemůže být substituovaná acylovaným aminem;

9) pokud R^5 je substituovaná fenylová skupina, potom J^3 , J^4 a J^5 není purinylová skupina, purinylalkylenová skupina, deazapurinylová skupina nebo deazapurinylalkylenová skupina;

10) R^1 může být vybrána z nižší alkylové skupiny pouze pokud druhá skupina YR^1 je skupina $NR^6-C(R^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$;

11) pokud R^5 je substituovaná fenylová skupina a L je 1,2-ethylnylová skupina, potom J^3 nebo J^5 není heterocyklická skupina;

12) pokud L je 1,2-ethylnylová skupina, potom X^3 nebo X^5 nemůže být atom dusíku;

a její farmaceuticky přijatelná předléčiva a soli.

2. Sloučeniny podle nároku 1, kde R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří substituovaná fenylová skupina, substituovaná pyrrolylová skupina, substituovaná oxazolylová skupina, substituovaná thiazolylová skupina, substituovaná isothiazolylová skupina, substituovaná pyrazolylová skupina, substituovaná isoxazolylová skupina, substituovaná pyridinylová skupina, substituovaná thienylová skupina, substituovaná furanylová

skupina, substituovaná pyrimidinylová skupina a substituovaná pyrdazinylová skupina.

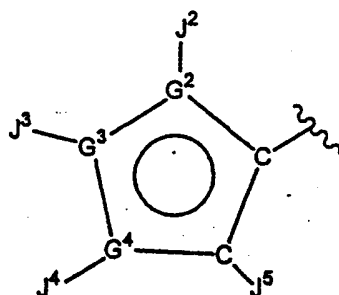
3. Sloučeniny podle nároku 1 s další podmínkou, že pokud L je skupina -alkylenoxyalkylen-, a R^5 je substituovaná thienylová skupina, substituovaná furanylová skupina nebo substituovaná fenylová skupina, potom J^3 , J^4 nebo J^5 není atom halogenu nebo alkenylová skupina.

4. Sloučeniny podle nároku 1 s další podmínkou, že pokud L je skupina -alkylenoxyalkylen-, potom R^5 není substituovaná thienylová skupina, substituovaná furanylová skupina nebo substituovaná fenylová skupina.

5. Sloučeniny podle nároku 1 s další podmínkou, že pokud L je skupina -alkylenoxykarbonyl- a X^3 , X^4 a X^5 jsou všechny atom uhlíku, potom ani J^2 ani J^6 není skupina vázaná k atomu dusíku.

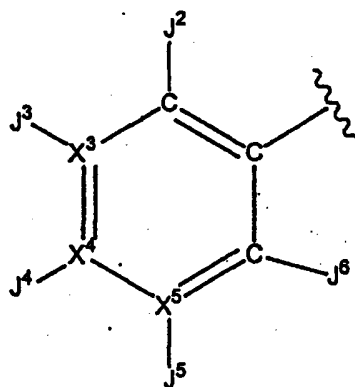
6. Sloučeniny podle nároku 1 s další podmínkou, že pokud L je skupina -alkylenoxyalkylen- nebo skupina -alkylenoxykarbonyl-, potom R^5 není substituovaná fenylová skupina.

7. Sloučeniny podle nároku 1, kde R^5 je sloučenina obecného vzorce Ia:



I(a)

8. Sloučeniny podle nároku 1, kde R^5 je sloučenina obecného vzorce Ib:



I(b)

9. Sloučeniny podle nároku 1, kde L je vybraná ze skupiny, kterou tvoří:

i) 2,5-furanylová skupina, 2,5-thienylová skupina, 2,6-pyridylová skupina, 2,5-oxazolylová skupina, 5,2-oxazolylová skupina, 2,4-oxazolylová skupina, 4,2-oxazolylová skupina, 2,4-imidazolylová skupina, 2,6-pyrimidinylová skupina, 2,6-pyrazinylová skupina, 1,3-fenylová skupina;

ii) 1,2-ethynylová skupina; a

iii) můstkující skupina obsahující 3 atomy měřeno nejmenším počtem atomů spojujícím atom uhlíku aromatického kruhu a atom fosforu a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkylenkarbonylamino-, skupina -alkylenaminokarbonyl-, skupina alkylenoxykarbonyl- a skupina -alkylenoxyalkylen-.

10. Sloučeniny podle nároku 9, kde L je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:

i) 2,5-furanylová skupina, 2,5-thienylová skupina, 2,6-pyridylová skupina, 2,5-oxazolylová skupina, 5,2-oxazolylová

skupina, 2,4-oxazolylová skupina, 4,2-oxazolylová skupina, 2,4-imidazolylová skupina, 2,6-pyrimidinylová skupina, 2,6-pyrazinylová skupina, 1,3-fenylová skupina; a

ii) 1,2-ethynylová skupina.

11. Sloučeniny podle nároku 9, kde L je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:

i) 2,5-furanylová skupina, 2,6-pyridylová skupina, 2,5-oxazolylová skupina, 2,4-imidazolylová skupina, 1,3-fenylová skupina,

ii) 1,2-ethynylová skupina; a

iii) můstkující skupina obsahující 3 atomy měřeno nejmenším počtem atomů spojujícím atom uhlíku aromatického kruhu a atom fosforu a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -methylenkarbonylamino-, skupina -methylenaminokarbonyl-, skupina -methylenoxykarbonyl- a skupina -methylenoxymethylen-.

12. Sloučeniny podle nároku 11, kde L je vybraná ze skupiny, kterou tvoří 2,5-furanylová skupina, methylenoxykarbonylová skupina, methylenoxymethylenová skupina a methylenaminokarbonylová skupina.

13. Sloučeniny podle nároku 12, kde L je 2,5-furanylová skupina.

14. Sloučeniny podle nároku 1, kde X^4 a X^5 jsou atom uhlíku.

15. Sloučeniny podle nároku 1, kde J^2 , J^3 , J^4 , J^5 a J^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-C(O)NR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, skupina $-SO_2NR^4_2$, nižší alkylová skupina, nižší alkenylová skupina, nižší alkynylová skupina, nižší per-

halogenalkylová skupina, nižší halogenalkylová skupina, nižší arylová skupina, nižší alkylarylová skupina, nižší skupina alkylen-OH, skupina $-OR^{11}$, skupina $-CR^2_2NR^4_2$, skupina $-CN$, skupina $-C(S)NR^4_2$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-N_3$, skupina $-NO_2$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$, skupina $-NR^{18}C(O)R^2$ a skupina $-CR^2_2CN$.

16. Sloučeniny podle nároku 12, kde J^2 , J^3 , J^4 , J^5 a J^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NO_2$, nižší alkylová skupina, nižší alkylarylová skupina, nižší alkoxy skupina, nižší perhalogenalkylová skupina, atom halogenu, skupina $-CH_2NHR^4$, skupina $-C(O)NR^4_2$, skupina $-S(O)_2NHR^4$, skupina $-OH$, skupina $-NH_2$ a skupina $NHC(O)R^2$.

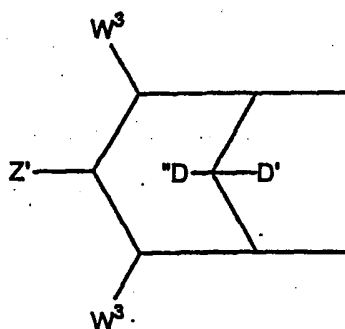
17. Sloučeniny podle nároku 1, kde obě skupiny Y jsou skupina $-O-$.

18. Sloučeniny podle nároku 1, kde obě skupiny Y jsou skupina $-NR^6-$.

19. Sloučeniny podle nároku 1, kde jedna skupina Y je skupina $-NR^6-$ a jedna skupina Y je skupina $-O-$.

20. Sloučeniny podle nároku 1, kde každá skupina YR^1 je hydroxylová skupina.

21. Sloučeniny podle nároku 1, kde R^1 a R^1 jsou dohromady skupina



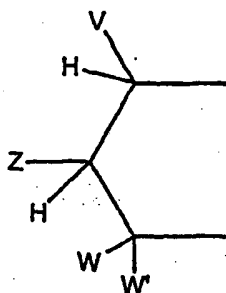
Z' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -OH, skupina -OC(O)R³, skupina -OCO₂R³ a skupina -OC(O)SR³;

D' je atom vodíku;

D'' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, skupina -OR², skupina -OH, a skupina -OC(O)R³; a

každá skupina W³ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina.

22. Sloučeniny podle nároku 1, kde R¹ a R¹ jsou dohromady skupina



V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituova-

ná heteroarylová skupina, 1-alkynylová skupina a 1-alkenylová skupina;

Z je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{SR}^2$, skupina $-\text{CHR}^2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2$ arylová skupina, skupina $-\text{CH}(\text{aryl})\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{C}=\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{NR}^2_2$, skupina $-\text{OCOR}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{SCOR}^3$, skupina $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ arylová skupina, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^{19}$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^{19}$; nebo

V a Z jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, kdy jmenovaná cyklická skupina je kondenzovaná k arylové skupině v poloze beta a gamma vzhledem k Y sousedící s V; nebo

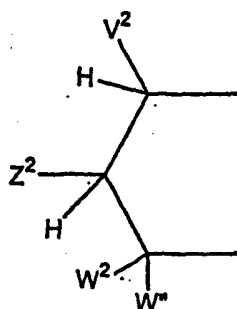
Z a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

W a W' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina a skupina R^9 ; nebo

W a W' jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 2 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 0 až 2 heteroatomy a V musí být arylová skupina, substituovaná arylo-

vá skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina.

23. Sloučeniny podle nároku 1, kde R^1 a R^1 jsou dohromady skupina



V^2 , W^2 a W' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina;

Z^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2OC(O)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)R^3$, skupina $-CHR^2OCO_2R^3$, skupina $-CHR^2OC(O)SR^3$, skupina $-CHR^2OC(S)OR^3$, skupina $-CH(aryl)OH$, skupina $-CH(CH=CR^2_2)OH$, skupina $-CH(C\equiv CR^2)OH$, skupina $-SR^2$; $-CH_2NH$ -arylová skupina, $-CH_2$ arylová skupina; nebo

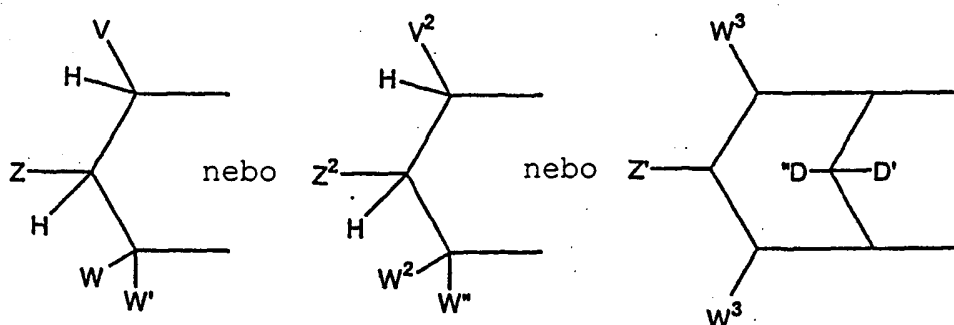
V^2 a Z^2 jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů v kruhu, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a substituované skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxykupina, alkylenoxykarbonyloxyskupina, nebo aryl-oxykarbonyloxyskupina, vázanou k atomu uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k fosforu.

24. Sloučeniny podle nároku 1, kde pokud obě skupiny Y jsou skupina -O-, potom R^1 vázaná k -O- je popřípadě substituovaná arylová skupina.

25. Sloučeniny podle nároku 1, kde pokud obě skupiny Y jsou skupina -O-, potom R^1 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří popřípadě substituovaná arylalkylová skupina.

26. Sloučeniny podle nároku 1, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a alespoň jedna skupina R^1 je skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$ a skupina $-C(R^2)_2-OC(O)OR^3$.

27. Sloučeniny podle nároku 1, kde nejméně jedna skupina Y je skupina -O- a R^1 a R^1 jsou dohromady skupina



kde

a) V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkynylová skupina a 1-alkenylová skupina;

Z je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2OC(O)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)OR^3$, skupina $-CHR^2OC(O)SR^3$, skupina $-CHR^2OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-CHR^2N_3$, $-CH_2$ arylová skupina, skupina $-CH(aryl)OH$, skupina $-CH(CH=CR^2_2)OH$, skupina $-CH(C\equiv CR^2)OH$, skupina $-R^2$,

skupina $-\text{NR}_2^2$, skupina $-\text{OCOR}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{SCOR}^3$, skupina $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ -arylová skupina, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^{19}$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^{19}$; nebo

V a Z jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, kdy jmenovaná cyklická skupina je kondenzovaná k arylové skupině v poloze beta a gamma vzhledem k Y sousedící s V; nebo

Z a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

W a W' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina a skupina R^9 ; nebo

W a W' jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 2 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 0 až 2 heteroatomy a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

b) V^2 , W^2 a W' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná

heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina;

Z^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2OC(O)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)R^3$, skupina $-CHR^2OCO_2R^3$, skupina $-CHR^2OC(O)SR^3$, skupina $-CHR^2OC(S)OR^3$, skupina $-CH(aryl)OH$, skupina $-CH(CH=CR^2_2)OH$, skupina $-CH(C\equiv CR^2)OH$, skupina $-SR^2$; $-CH_2NH$ -arylová skupina, $-CH_2$ arylová skupina; nebo

V^2 a Z^2 jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů v kruhu, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a substituované skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkylenoxykarbonyloxyskupina nebo aryloxykarbonyloxyskupina, vázanou k atomu uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k fosforu;

c) Z' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OCO_2R^3$ a skupina $-OC(O)SR^3$;

D' je atom vodíku;

D'' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, skupina $-OR^2$, skupina $-OH$ a skupina $-OC(O)R^3$;

každá skupina W^3 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina;

p je celé číslo 2 nebo 3;

s podmínkami, že:

a) V, Z, W, W' nejsou všechny atom vodíku a V^2 , Z^2 , W^2 , W'' nejsou všechny atom vodíku; a

b) obě skupiny Y nejsou skupina $-NR^6-$;

R^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina R^3 a atom vodíku;

R^3 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

R^6 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší alkylová skupina.

28. Sloučeniny podle nároku 1, kde jedna skupina Y je skupina $-O-$ a R^1 je popřípadě substituovaná arylová skupina; a druhá skupina Y je skupina $-NR^6-$, kde R^1 vázaná ke jmenované skupině $-NR^6-$ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^4)_2C(O)OR^3$ a skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$.

29. Sloučeniny podle nároku 1, kde

J^2 , J^3 , J^4 , J^5 a J^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, skupina $-S(O)_2NR^4_2$, nižší alkylová skupina, nižší alkenylová skupina, nižší alkylenarylová skupina, nižší alkynylová skupina, nižší perhalogenalkylová skupina, nižší halogenalkylová skupina, nižší arylová skupina, nižší skupina alkylen-OH, skupina $-OR^{11}$, skupina $-CR^2_2NR^4_2$, skupina $-CN$, skupina $-C(S)NR^4_2$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-N_3$, skupina $-NO_2$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$ a skupina $-NR^{18}COR^2$, skupina $-CR^2_2CN$;

L je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:

i) 2,5-furanylová skupina, 2,5-thienylová skupina, 1,3-fenylová skupina, 2,6-pyridylová skupina, 2,5-oxazolylová skupina, 5,2-oxazolylová skupina, 2,4-oxazolylová skupina, 4,2-oxazolylová skupina, 2,4-imidazolylová skupina, 2,6-pyrimidinylová skupina, 2,6-pyrazinylová skupina;

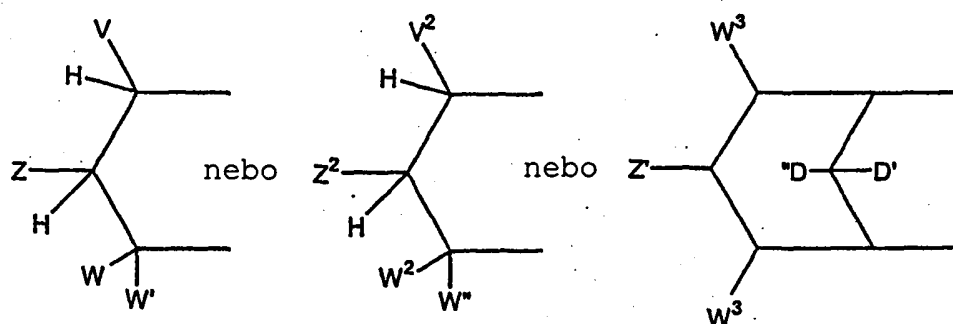
ii) 1,2-ethynylová skupina; a

iii) můstkující skupina obsahující 3 atomy měřeno nejmenším počtem atomů spojujícím atom uhlíku aromatického kruhu a atom fosforu a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkylenkarbonylamino-, skupina -alkylenaminokarbonyl-, skupina alkylenoxykarbonyl- a skupina -alkylenoxyalkylen-;

pokud obě skupiny Y jsou skupina -O-, potom R^1 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná benzylová skupina, skupina $-C(R^2)_2OC(O)R^3$, skupina $-C(R^2)_2OC(O)OR^3$, a atom vodíku; nebo

pokud jedna skupina Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná k -O- je popřípadě substituovaná arylová skupina; a druhá skupina Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 vázaná k $-NR^6-$ je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^4)_2C(O)OR^3$, a skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$; nebo

pokud Y je skupina -O- nebo skupina $-NR^6-$, potom R^1 a R^1 jsou dohromady skupina



kde

a) V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkynylová skupina a 1-alkenylová skupina;

Z je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{SR}^2$, skupina $-\text{CHR}^2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2$ arylová skupina, skupina $-\text{CH}(\text{aryl})\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{NR}^2_2$, skupina $-\text{OCOR}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{SCOR}^3$, skupina $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ -arylová skupina, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^{19}$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^{19}$; nebo

V a Z jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, kdy jmenovaná cyklická skupina je kondenzovaná k arylové skupině v poloze beta a gamma vzhledem k Y sousedící s V; nebo

Z a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová

skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

W a W' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina a skupina R⁹; nebo

W a W' jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 2 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 0 až 2 heteroatomy a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

b) V², W² a W'' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina;

Z² je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -CHR²OH, skupina -CHR²OC(O)R³, skupina -CHR²OC(S)R³, skupina -CHR²OCO₂R³, skupina -CHR²OC(O)SR³, skupina -CHR²OC(S)OR³, skupina -CH(aryl)OH, skupina -CH(CH=CR²)OH, skupina -CH(C≡CR²)OH, skupina -SR²; -CH₂NH-arylová skupina, -CH₂arylová skupina; nebo

V² a Z² jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů v kruhu, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a substituované skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkylenoxykarbonyloxyskupina, nebo aryl-oxykarbonyloxyskupina, vázanou k atomu uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k fosforu;

c) Z' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OCO_2R^3$, a skupina $-OC(O)SR^3$;

D' je atom vodíku;

D'' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, skupina $-OR^2$, skupina $-OH$ a skupina $-OC(O)R^3$;

každá skupina W^3 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina;

p je celé číslo 2 nebo 3;

s podmínkami, že:

a) V , Z , W , W' nejsou všechny atom vodíku a V^2 , Z^2 , W^2 , W'' nejsou všechny atom vodíku; a

b) obě skupiny Y nejsou skupina $-NR^6-$;

R^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina R^3 a atom vodíku;

R^3 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

R^6 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší alkylová skupina.

30. Sloučeniny podle nároku 2, kde R^5 je substituovaná fenylová skupina;

L je furan-2,5-diylová skupina; J^2 , J^3 , J^4 , J^5 a J^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří skupina -

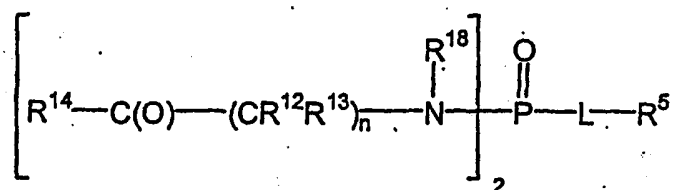
OR^3 , skupina $-SO_{2NHR}^7$, skupina $-CN$, atom vodíku, atom halogenu, skupina $-NR^4_2$, $-(CH_2)_2$ arylová skupina, $-(CH_2)NH$ arylová skupina a nitro skupina; nejméně jedna skupina Y je $-O-$.

31. Sloučeniny podle nároku 1, kde

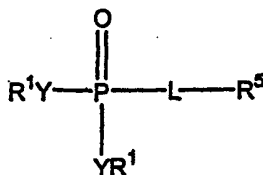
jedna skupina Y je skupina $-NR^6-$ a R^1 k ní vázaná je skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$, potom druhá skupina YR^1 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-NR^{15}R^{16}$, skupina $-OR^7$ a skupina $NR^6-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$.

32. Sloučeniny podle nároku 31, kde druhou skupinou YR^1 je skupina $-OR^7$.

33. Sloučeniny podle nároku 1, které mají vzorec

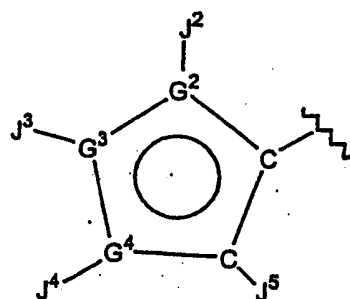


34. Způsob léčení onemocnění nebo stavu závislého na fruktóza-1,6-bisfosfatáze u živočichů, vyznačující se tím, že se živočichovi, který trpí onemocněním nebo stavem závislým na fruktóza-1,6-bisfosfatáze podává farmaceuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I:



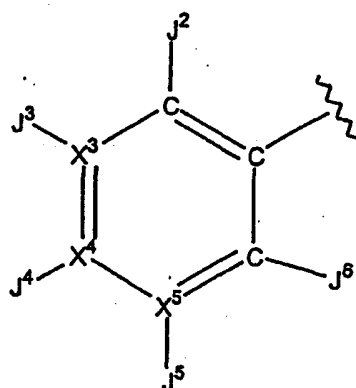
(I)

kde R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří



I(a)

a



I(b)

kde

G^2 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku, atom kyslíku a atom síry;

G^3 a G^4 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku, atom dusíku, atom kyslíku a atom síry;

kde a) ne více, než jedna skupina G^2 , G^3 , a G^4 může být atom kyslíku nebo atom síry; b) pokud G^2 je atom kyslíku nebo atom síry, ne více, než jedna skupina G^3 a G^4 je atom dusíku; c) nejméně jedna skupina G^2 , G^3 a G^4 je atom uhlíku; a d) G^2 , G^3 a G^4 nejsou všechny atom uhlíku;

X^3 , X^4 , a X^5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku a atom dusíku, kde ne více, než dvě skupiny X^3 , X^4 a X^5 mohou být atom dusíku;

J^2 , J^3 , J^4 , J^5 a J^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, skupina $-S(O)_2NR^4_2$, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-SO_2R^3$, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, alkylenarylová skupina, perhalogenalkylová skupina, halogenalkylová skupina, arylová skupina, heteroary-

lová skupina, skupina alkylen-OH, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-OR^{11}$, skupina alkylen- NR^4_2 , skupina -alkylen-CN, skupina -CN, skupina $-C(S)NR^4_2$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-N_3$, skupina $-NO_2$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$ a skupina $-NR^{18}COR^2$;

L je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:

i) můstkující skupina obsahující 2 až 4 atomy měřeno přes nejmenší počet atomů spojujících atom uhlíku aromatického kruhu a atom fosforu a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -furanyl-, skupina -thienyl-, skupina -pyridyl-, skupina -oxazolyl-, skupina -imidazolyl-, skupina -fenyl-, skupina -pyrimidinyl-, skupina -pyrazinyl- a skupina -alkynyl-, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované; a

ii) můstkující skupina obsahující 3 až 4 atomy měřeno přes nejmenší počet atomů spojujících atom uhlíku aromatického kruhu a atom fosforu a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkylenkarbonylamino-, skupina -alkylenaminokarbonyl-, skupina -alkylenoxykarbonyl-, skupina -alkylenoxy-, skupina -alkylenthio-, skupina -alkylenkarbonyloxy-, skupina -alkylen-S(O)-, skupina -alkylen-S(O)₂- a skupina -alkylenoxyalkylylen-, kdy všechny tyto skupiny, jsou popřípadě substituované;

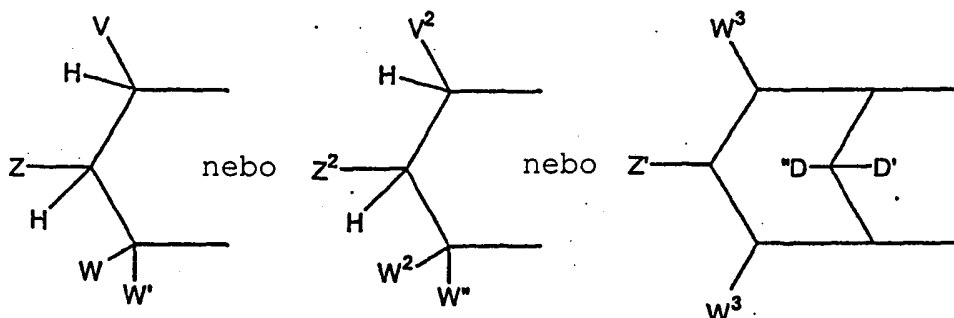
Y je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -O- a skupina $-NR^6-$;

pokud Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná k -O- je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát nebo thiokarbonát, popřípadě substituovaná skupina -arylalkylen-, skupina $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$, skupina $-NR^2-C(O)-R^3$, skupina $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$, skupina $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$,

skupina $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$; skupina $-alkylen-S-C(O)R^3$, skupina $-alkylen-S-S-alkylenhydroxy$ a skupina $-alkylen-S-S-S-alkylenhydroxy$;

pokud jedna skupina Y je skupina $-NR^6-$, a R^1 k ní vázaná je skupina $-(CR^{12}R^{13})_nC(O)-R^{14}$, potom druhá skupina $-YR^1$ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-NR^{15}R^{16}$, skupina $-OR^7$ a skupina $NR^6-(CR^{12}R^{13})_nC(O)R^{14}$;

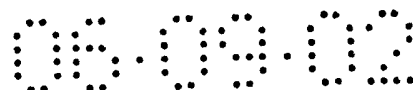
nebo pokud každá skupina Y je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-O-$ a skupina $-NR^6-$, potom R^1 a R^1 jsou dohromady skupina $-alkylen-S-S-alkylen-$ za vzniku cyklické skupiny, nebo R^1 a R^1 jsou dohromady skupina



kde

a) V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkynylová skupina a 1-alkenylová skupina;

Z je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2OC(O)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)OR^3$, skupina $-CHR^2OC(O)SR^3$, skupina $-CHR^2OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-CHR^2N_3$, $-CH_2$ arylová skupina, skupina $-CH(aryl)OH$, skupina $-CH(CH=CR^2_2)OH$, skupina $-CH(C=CR^2)OH$, skupina $-R^2$, skupina $-NR^2_2$, skupina $-OCOR^3$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina



$-\text{SCOR}^3$, skupina $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NHarylová}$ skupina, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^{19}$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^{19}$; nebo

V a Z jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, kdy jmenovaná cyklická skupina je kondenzovaná k arylové skupině v poloze beta a gamma vzhledem k Y sousedící s V; nebo

Z a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

W a W' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina a skupina R^9 ; nebo

W a W' jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 2 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 0 až 2 heteroatomy a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

b) V^2 , W^2 a W'' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina;

Z^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CH}(\text{aryl})\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{SR}^2$; $-\text{CH}_2\text{NH}$ -arylová skupina, $-\text{CH}_2$ arylová skupina; nebo

V^2 a Z^2 jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů v kruhu, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a substituované skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkylenoxykarbonyloxyskupina, nebo aryl-oxykarbonyloxyskupina vázanou k atomu uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k fosforu;

c) Z' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, a skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$;

D' je atom vodíku;

D'' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{OH}$, a skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$;

každá skupina W^3 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina, a 1-alkynylová skupina;

p je celé číslo 2 nebo 3;

s podmínkami, že:

a) V , Z , W , W' nejsou všechny atom vodíku a V^2 , Z^2 , W^2 , W'' nejsou všechny atom vodíku; a

R^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina R^3 a atom vodíku;

R^3 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylenová skupina, -alkylenarylová skupina a arylová skupina, nebo jsou R^4 a R^4 dohromady vázány prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě zahrnujících jeden heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

R^6 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižší acylová skupina, nebo je dohromady s R^{12} vázána prostřednictvím 1 až 4 atomů uhlíku za vzniku cyklické skupiny;

R^7 je nižší skupina R^3 ;

každá skupina R^9 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina, nebo R^9 a R^9 dohromady tvoří cyklickou alkylovou skupinu;

R^{11} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2$, a skupina $-OR^2$; a

každá skupina R^{12} a R^{13} je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší arylová skupina, nižší arylalkylová skupina, kdy všechny jsou popřípadě substituované, nebo R^{12} a R^{13} jsou dohromady vázány prostřednictvím řetězce 2 až 6 atomů, popřípadě zahrnujících 1 hetero-

atom vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry, za vzniku cyklické skupiny;

každá skupina R^{14} je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^{17}$, skupina $-N(R^{17})_2$, skupina $-NHR^{17}$, skupina $-SR^{17}$, a skupina NR^2OR^{20} ;

R^{15} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší arylalkylová skupina, nižší arylová skupina, nižší arylalkylová skupina, nebo je dohromady s R^{16} vázána prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě zahrnujících 1 heteroatom vybraný z atomu kyslíku, atomu dusíku a atomu síry;

R^{16} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$, atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší arylová skupina, nižší arylalkylová skupina, nebo dohromady s R^{15} je vázána prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě včetně jednoho heteroatomu vybraného ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

každá skupina R^{17} je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová skupina, nižší arylová skupina, a nižší arylalkylová skupina, nebo jsou R^{17} a R^{17} na atomu dusíku dohromady vázány prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě včetně 1 heteroatomu vybraného ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

R^{18} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší skupina R^3 ;

R^{19} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší acylová skupina;

R^{20} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší skupina R^3 , a skupina $-C(O)-(R^3)$ obsahující nižší skupinu R^3 ;

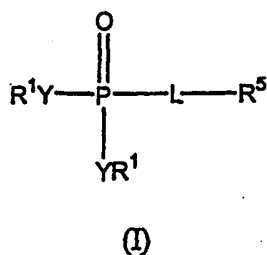
n je celé číslo 1 až 3;

s podmínkami, že:

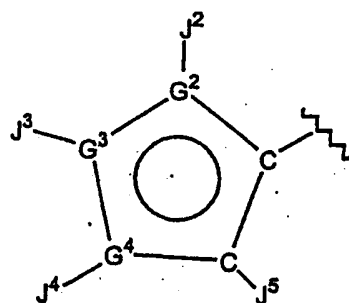
- 1) pokud X^3 , X^4 , nebo X^5 je atom dusíku, potom příslušná skupina J^3 , J^4 , nebo J^5 je nula;
- 2) pokud G^2 , G^3 , nebo G^4 je atom kyslíku nebo atom síry, potom příslušná skupina J^2 , J^3 , nebo J^4 je nula;
- 3) pokud G^3 nebo G^4 je atom dusíku, potom příslušná skupina J^3 nebo J^4 není atom halogenu nebo skupina přímo vázaná k G^3 nebo G^4 prostřednictvím heteroatomu;
- 4) pokud obě skupiny Y jsou skupina $-NR^6-$ a R^1 a R^1 nejsou vázány za vzniku cyklického fosforamidátu, potom nejméně jedna skupina R^1 je skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$;
- 5) R^1 může být vybrána z nižší alkylové skupiny pouze pokud druhá skupina YR^1 je skupina $NR^6-C(R^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$;

a jejího farmaceuticky přijatelného předléčiva a soli.

35. Způsob léčení diabetu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se pacientovi, který takovou léčbu potřebuje, podává farmaceuticky účinné množství inhibitoru FBPázy obecného vzorce I:

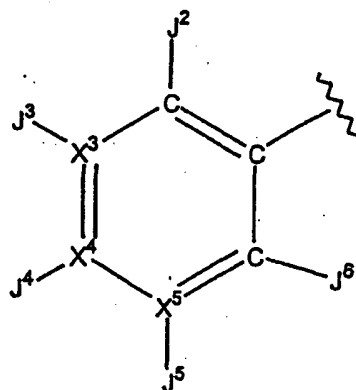


kde R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří



I(a)

a



I(b)

kde

G^2 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku, atom kyslíku a atom síry;

G^3 a G^4 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku, atom dusíku, atom kyslíku a atom síry;

kde a) ne více, než jedna skupina G^2 , G^3 , a G^4 může být atom kyslíku nebo atom síry; b) pokud G^2 je atom kyslíku nebo atom síry, ne více, než jedna skupina G^3 a G^4 je atom dusíku; c) nejméně jedna skupina G^2 , G^3 a G^4 je atom uhlíku; a d) G^2 , G^3 a G^4 nejsou všechny atom uhlíku;

X^3 , X^4 , a X^5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku a atom dusíku, kde ne více, než dvě skupiny X^3 , X^4 a X^5 mohou být atom dusíku;

J^2 , J^3 , J^4 , J^5 a J^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, skupina $-S(O)_2NR^4_2$, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-SO_2R^3$, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, alkylenarylová skupina, perhalogenalkylová skupina, halogenalkylová skupina, arylová skupina,

heteroarylová skupina, skupina alkylen-OH, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-OR^{11}$, skupina alkylen- NR^4_2 , skupina -alkylen-CN, skupina -CN, skupina $-C(S)NR^4_2$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-N_3$, skupina $-NO_2$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$ a skupina $-NR^{18}COR^2$;

L je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:

i) můstkující skupina obsahující 2 až 4 atomy měřeno přes nejmenší počet atomů spojujících atom uhlíku aromatického kruhu a atom fosforu a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -furanyl-, skupina -thienyl-, skupina -pyridyl-, skupina -oxazolyl-, skupina -imidazolyl-, skupina -fenyl-, skupina -pyrimidinyl-, skupina -pyrazinyl- a skupina -alkynyl-, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované; a

ii) můstkující skupina obsahující 3 až 4 atomy měřeno přes nejmenší počet atomů spojujících atom uhlíku aromatického kruhu a atom fosforu a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkylenkarbonylamino-, skupina -alkylenaminokarbonyl-, skupina -alkylenoxykarbonyl-, skupina -alkylenoxy-, skupina -alkylenthio-, skupina -alkylenkarbonyloxy-, skupina -alkylen-S(O)-, skupina -alkylen-S(O) $_2$ - a skupina -alkylenoxyalkylylen-, kdy všechny tyto skupiny, jsou popřípadě substituované;

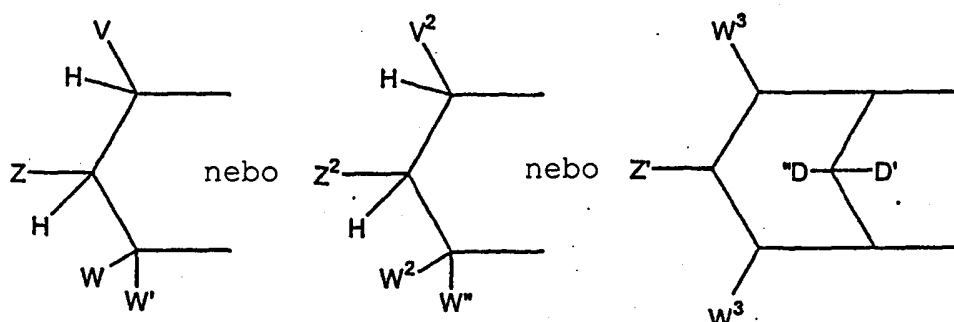
Y je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -O- a skupina $-NR^6-$;

pokud Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná k -O- je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát nebo thiokarbonát, popřípadě substituovaná skupina -arylalkylen-, skupina $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$, skupina $-NR^2-C(O)-R^3$, skupina $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$, skupina $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$,

skupina $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$; skupina $-alkylen-S-C(O)R^3$, skupina $-alkylen-S-S-alkylenhydroxy$ a skupina $-alkylen-S-S-S-alkylenhydroxy$;

pokud jedna skupina Y je skupina $-NR^6-$, a R^1 k ní vázaná je skupina $-(CR^{12}R^{13})_nC(O)-R^{14}$, potom druhá skupina $-YR^1$ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-NR^{15}R^{16}$, skupina $-OR^7$ a skupina $NR^6-(CR^{12}R^{13})_nC(O)R^{14}$;

nebo pokud každá skupina Y je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-O-$ a skupina $-NR^6-$, potom R^1 a R^1 jsou dohromady skupina $-alkylen-S-S-alkylen-$ za vzniku cyklické skupiny, nebo R^1 a R^1 jsou dohromady skupina



kde

a) V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkynylová skupina a 1-alkenylová skupina;

Z je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2OC(O)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)OR^3$, skupina $-CHR^2OC(O)SR^3$, skupina $-CHR^2OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-CHR^2N_3$, $-CH_2$ arylová skupina, skupina $-CH(aryl)OH$, skupina $-CH(CH=CR^2_2)OH$, skupina $-CH(C=CR^2)OH$, skupina $-R^2$, skupina $-NR^2_2$, skupina $-OCOR^3$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina

$-\text{SCOR}^3$, skupina $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ arylová skupina, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^{19}$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^{19}$; nebo

V a Z jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, kdy jmenovaná cyklická skupina je kondenzovaná k arylové skupině v poloze beta a gamma vzhledem k Y sousedící s V; nebo

Z a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

W a W' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina a skupina R^9 ; nebo

W a W' jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 2 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 0 až 2 heteroatomy a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

b) V^2 , W^2 a W' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina;

Z^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CH}(\text{aryl})\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{SR}^2$; $-\text{CH}_2\text{NH}$ -arylová skupina, $-\text{CH}_2$ arylová skupina; nebo

V^2 a Z^2 jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů v kruhu, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a substituované skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkylenoxykarbonyloxyskupina, nebo aryl-oxykarbonyloxyskupina vázanou k atomu uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k fosforu;

c) Z' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, a skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$;

D' je atom vodíku;

D'' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{OH}$, a skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$;

každá skupina W^3 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina, a 1-alkynylová skupina;

p je celé číslo 2 nebo 3;

s podmínkami, že:

a) V , Z , W , W' nejsou všechny atom vodíku a V^2 , Z^2 , W^2 , W'' nejsou všechny atom vodíku; a

R^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina R^3 a atom vodíku;

R^3 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylenová skupina, -alkylenarylová skupina a arylová skupina, nebo jsou R^4 a R^4 dohromady vázány prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě zahrnujících jeden heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

R^6 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižší acylová skupina, nebo je dohromady s R^{12} vázána prostřednictvím 1 až 4 atomů uhlíku za vzniku cyklické skupiny;

R^7 je nižší skupina R^3 ;

každá skupina R^9 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina, nebo R^9 a R^9 dohromady tvoří cyklickou alkylovou skupinu;

R^{11} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2$, a skupina $-OR^2$; a

každá skupina R^{12} a R^{13} je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší arylová skupina, nižší arylalkylová skupina, kdy všechny jsou popřípadě substituované, nebo R^{12} a R^{13} jsou dohromady vázány prostřednictvím řetězce 2 až 6 atomů, popřípadě zahrnujících 1 hetero-

atom vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry, za vzniku cyklické skupiny;

každá skupina R^{14} je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^{17}$, skupina $-N(R^{17})_2$, skupina $-NHR^{17}$, skupina $-SR^{17}$, a skupina NR^2OR^{20} ;

R^{15} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší arylalkylová skupina, nižší arylová skupina, nižší arylalkylová skupina, nebo je dohromady s R^{16} vázána prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě zahrnujících 1 heteroatom vybraný z atomu kyslíku, atomu dusíku a atomu síry;

R^{16} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$, atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší arylová skupina, nižší arylalkylová skupina, nebo dohromady s R^{15} je vázána prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě včetně jednoho heteroatomu vybraného ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

každá skupina R^{17} je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová skupina, nižší arylová skupina, a nižší arylalkylová skupina, nebo jsou R^{17} a R^{17} na atomu dusíku dohromady vázány prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě včetně 1 heteroatomu vybraného ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

R^{18} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší skupina R^3 ;

R^{19} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší acylová skupina;

R^{20} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší skupina R^3 , a skupina $-C(O)-(R^3)$ obsahující nižší skupinu R^3 ;

n je celé číslo 1 až 3;

s podmínkami, že:

1) pokud X^3 , X^4 , nebo X^5 je atom dusíku, potom příslušná skupina J^3 , J^4 , nebo J^5 je nula;

2) pokud G^2 , G^3 , nebo G^4 je atom kyslíku nebo atom síry, potom příslušná skupina J^2 , J^3 , nebo J^4 je nula;

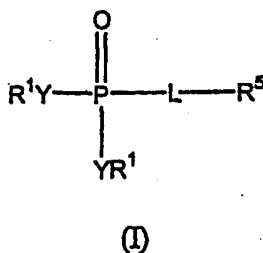
3) pokud G^3 nebo G^4 je atom dusíku, potom příslušná skupina J^3 nebo J^4 není atom halogenu nebo skupina přímo vázaná k G^3 nebo G^4 prostřednictvím heteroatomu;

4) pokud obě skupiny Y jsou skupina $-NR^6-$ a R^1 a R^1 nejsou vázány za vzniku cyklického fosforamidátu, potom nejméně jedna skupina R^1 je skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$;

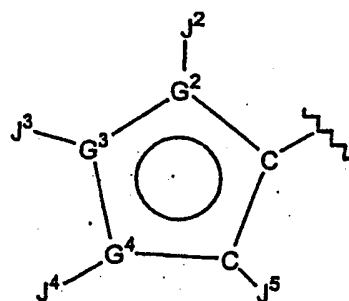
5) R^1 může být vybrána z nižší alkylové skupiny pouze pokud druhá skupina YR^1 je skupina $NR^6-C(R^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$;

a jeho farmaceuticky přijatelného předléčiva a soli.

36. Způsob léčení chorobného ukládání glykogenu, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že se pacientovi, který takovou léčbu
potřebuje podává farmaceuticky účinné množství inhibitoru
FBPázy obecného vzorce I:

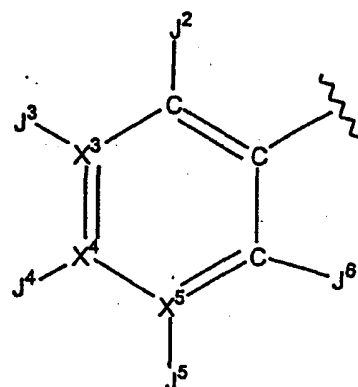


kde R^5 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří



I(a)

a



I(b)

kde

G^2 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku, atom kyslíku a atom síry;

G^3 a G^4 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku, atom dusíku, atom kyslíku a atom síry;

kde a) ne více, než jedna skupina G^2 , G^3 , a G^4 může být atom kyslíku nebo atom síry; b) pokud G^2 je atom kyslíku nebo atom síry, ne více, než jedna skupina G^3 a G^4 je atom dusíku; c) nejméně jedna skupina G^2 , G^3 a G^4 je atom uhlíku; a d) G^2 , G^3 a G^4 nejsou všechny atom uhlíku;

X^3 , X^4 , a X^5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku a atom dusíku, kde ne více, než dvě skupiny X^3 , X^4 a X^5 mohou být atom dusíku;

J^2 , J^3 , J^4 , J^5 a J^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, skupina $-S(O)_2NR^4_2$, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-SO_2R^3$, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkylylová skupina, alkylenarylová skupina, perhalogenalkylová skupina, halogenalkylová skupina, arylová skupina, hetero-

arylová skupina, skupina alkylen-OH, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-OR^{11}$, skupina alkylen- NR^4_2 , skupina -alkylen-CN, skupina -CN, skupina $-C(S)NR^4_2$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-N_3$, skupina $-NO_2$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$ a skupina $-NR^{18}COR^2$;

L je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:

i) můstkující skupina obsahující 2 až 4 atomy měřeno přes nejmenší počet atomů spojujících atom uhlíku aromatického kruhu a atom fosforu a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -furanyl-, skupina -thienyl-, skupina -pyridyl-, skupina -oxazolyl-, skupina -imidazolyl-, skupina -fenyl-, skupina -pyrimidinyl-, skupina -pyrazinyl- a skupina -alkynyl-, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované; a

ii) můstkující skupina obsahující 3 až 4 atomy měřeno přes nejmenší počet atomů spojujících atom uhlíku aromatického kruhu a atom fosforu a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkylenkarbonylamino-, skupina -alkylenaminokarbonyl-, skupina -alkylenoxykarbonyl-, skupina -alkylenoxy-, skupina -alkylenthio-, skupina -alkylenkarbonyloxy-, skupina -alkylen-S(O)-, skupina -alkylen-S(O) $_2$ - a skupina -alkylenoxyalkylylen-, kdy všechny tyto skupiny, jsou popřípadě substituované;

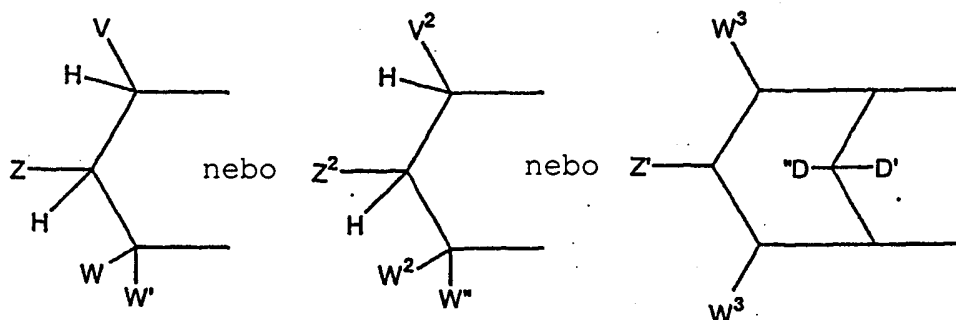
Y je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -O- a skupina $-NR^6-$;

pokud Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná k -O- je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát nebo thiokarbonát, popřípadě substituovaná skupina -arylalkylen-, skupina $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$, skupina $-NR^2-C(O)-R^3$, skupina $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$, skupina $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$, sku-

pina $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$; skupina $-alkylen-S-C(O)R^3$, skupina $-alkylen-S-S-alkylenhydroxy$ a skupina $-alkylen-S-S-S-alkylenhydroxy$;

pokud jedna skupina Y je skupina $-NR^6-$, a R^1 k ní vázaná je skupina $-(CR^{12}R^{13})_nC(O)-R^{14}$, potom druhá skupina $-YR^1$ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-NR^{15}R^{16}$, skupina $-OR^7$ a skupina $NR^6-(CR^{12}R^{13})_nC(O)R^{14}$;

nebo pokud každá skupina Y je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-O-$ a skupina $-NR^6-$, potom R^1 a R^1 jsou dohromady skupina $-alkylen-S-S-alkylen-$ za vzniku cyklické skupiny, nebo R^1 a R^1 jsou dohromady skupina



kde

a) V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkynylová skupina a 1-alkenylová skupina;

Z je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2OC(O)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)OR^3$, skupina $-CHR^2OC(O)SR^3$, skupina $-CHR^2OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-CHR^2N_3$, $-CH_2$ arylová skupina, skupina $-CH(aryl)OH$, skupina $-CH(CH=CR^2_2)OH$, skupina $-CH(C=CR^2)OH$, skupina $-R^2$, skupina $-NR^2_2$, skupina $-OCOR^3$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina

$-\text{SCOR}^3$, skupina $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{NHCOR}^2$, skupina $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ arylová skupina, skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^{19}$ a skupina $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^{19}$; nebo

V a Z jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, kdy jmenovaná cyklická skupina je kondenzovaná k arylové skupině v poloze beta a gamma vzhledem k Y sousedící s V; nebo

Z a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

W a W' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina a skupina R^9 ; nebo

W a W' jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 2 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 0 až 2 heteroatomy a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina; nebo

b) V^2 , W^2 a W' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkynylová skupina;

Z^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{CHR}^2\text{OH}$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, skupina $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{CH}(\text{aryl})\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$, skupina $-\text{CH}(\text{C}=\text{CR}^2)\text{OH}$, skupina $-\text{SR}^2$; $-\text{CH}_2\text{NH}$ -arylová skupina, $-\text{CH}_2$ arylová skupina; nebo

V^2 a Z^2 jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů v kruhu, popřípadě obsahující 1 heteroatom, a substituované skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkylenoxykarbonyloxyskupina, nebo aryl-oxykarbonyloxyskupina vázanou k atomu uhlíku, který je vzdálen tři atomy od skupiny Y vázané k fosforu;

c) Z' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, a skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$;

D' je atom vodíku;

D'' je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{OH}$, a skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$;

každá skupina W^3 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alicyklická skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina, a 1-alkynylová skupina;

p je celé číslo 2 nebo 3;

s podmínkami, že:

a) V , Z , W , W' nejsou všechny atom vodíku a V^2 , Z^2 , W^2 , W'' nejsou všechny atom vodíku; a

R^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina R^3 a atom vodíku;

R^3 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylenová skupina, -alkylenarylová skupina a arylová skupina, nebo jsou R^4 a R^4 dohromady vázány prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě zahrnujících jeden heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

R^6 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižší acylová skupina, nebo je dohromady s R^{12} vázána prostřednictvím 1 až 4 atomů uhlíku za vzniku cyklické skupiny;

R^7 je nižší skupina R^3 ;

každá skupina R^9 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina, nebo R^9 a R^9 dohromady tvoří cyklickou alkylovou skupinu;

R^{11} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2_2$, a skupina $-OR^2$; a

každá skupina R^{12} a R^{13} je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší arylová skupina, nižší arylalkylová skupina, kdy všechny jsou popřípadě substituované, nebo R^{12} a R^{13} jsou dohromady vázány prostřednictvím řetězce 2 až 6 atomů, popřípadě zahrnujících 1 hetero-

atom vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry, za vzniku cyklické skupiny;

každá skupina R^{14} je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^{17}$, skupina $-N(R^{17})_2$, skupina $-NHR^{17}$, skupina $-SR^{17}$, a skupina NR^2OR^{20} ;

R^{15} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší arylalkylová skupina, nižší arylová skupina, nižší arylalkylová skupina, nebo je dohromady s R^{16} vázána prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě zahrnujících 1 heteroatom vybraný z atomu kyslíku, atomu dusíku a atomu síry;

R^{16} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$, atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší arylová skupina, nižší arylalkylová skupina, nebo dohromady s R^{15} je vázána prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě včetně jednoho heteroatomu vybraného ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

každá skupina R^{17} je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová skupina, nižší arylová skupina, a nižší arylalkylová skupina, nebo jsou R^{17} a R^{17} na atomu dusíku dohromady vázány prostřednictvím 2 až 6 atomů, popřípadě včetně 1 heteroatomu vybraného ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

R^{18} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší skupina R^3 ;

R^{19} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší acylová skupina;

R^{20} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší skupina R^3 , a skupina $-C(O)-(R^3)$ obsahující nižší skupinu R^3 ;

n je celé číslo 1 až 3;

s podmínkami, že:

- 1) pokud X^3 , X^4 , nebo X^5 je atom dusíku, potom příslušná skupina J^3 , J^4 , nebo J^5 je nula;
 - 2) pokud G^2 , G^3 , nebo G^4 je atom kyslíku nebo atom síry, potom příslušná skupina J^2 , J^3 , nebo J^4 je nula;
 - 3) pokud G^3 nebo G^4 je atom dusíku, potom příslušná skupina J^3 nebo J^4 není atom halogenu nebo skupina přímo vázaná k G^3 nebo G^4 prostřednictvím heteroatomu;
 - 4) pokud obě skupiny Y jsou skupina $-NR^6-$ a R^1 a R^1 nejsou vázány za vzniku cyklického fosforamidátu, potom nejméně jedna skupina R^1 je skupina $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$;
 - 5) R^1 může být vybrána z nižší alkylové skupiny pouze pokud druhá skupina YR^1 je skupina $NR^6-C(R^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$;
- a jeho farmaceuticky přijatelného předléčiva a soli.