PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03.09.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.09.1998 07.12.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/135504 1998/111077**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.09.2001**
(Věstník č. 9/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/20346**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/14095**

(21) Číslo dokumentu:
2001 -840

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:

C 07 F 9/6558	C 07 F 9/6539
A 61 K 31/675	C 07 F 9/653
A 61 P 3/10	C 07 F 9/6541
C 07 F 9/655	C 07 F 9/6571
C 07 F 9/6553	C 07 F 9/6578
C 07 F 9/6509	
C 07 F 9/6512	
C 07 F 9/58	

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

(72) Původce:
Dang Qun, San Diego, CA, US;
Kasibhatla Srinivas Rao, San Diego, CA, US;
Reddy K. Raja, San Diego, CA, US;
Erion Mark D., Del Mar, CA, US;
Reddy M. Rami, San Diego, CA, US;
Agarwal Atul, San Diego, CA, US;

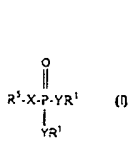
(74) Zástupce:
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

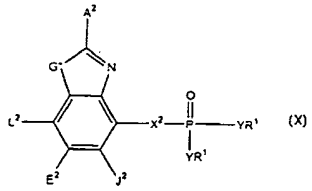
Nové heteroaromatické inhibitory fruktóza-1,6-bisfosfatázy

(57) Anotace:

Inhibitory FBPázy vzorce I a X, které jsou vhodné při léčení diabetu a dalších onemocnění souvisejících se zvýšenou hladinou glukózy v krvi.



(I)



(X)

CZ 2001 - 840 A3

PV 2001-840
01.06.01

Nové heteroaromatické inhibitory fruktóza-1,6-bisfosfatázy

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových heteroaromatických sloučenin, které obsahují fosfonátovou skupinu a které jsou inhibitory fruktóza-1,6-bisfosfatázy. Vynález se také týká způsobu přípravy a použití těchto sloučenin při léčbě 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 oblasti techniky se uvádí proto, aby mohl být vynález lépe pochopen, ale není určený k tomu, aby vymezoval nebo popisoval dosavadní stav techniky. Všechny citované publikace jsou zde celé uvedeny jako odkazy.

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 12-14 milionů dospělých, a to jenom v USA (6,6 % populace). NIDDM se vyznačuje jak trvalou hyperglykémií, 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 hyperglykémií a komplikacemi. Test kontroly a komplikací diabetu (DCCT) a Stockholmská studie demonstrují poprvé tento

01.06.01

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 hyperglykémií nekontrolovanou pouze dietou se následně léčí orálními hypoglykemiky nebo insulinem. Do nedávné doby byly sulfonylmočoviny jedinou třídou orálních hypoglykemických činidel vhodných pro NIDDM. Léčba sulfonylmočovinami 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 sulfonylmočoviny se potom léčí denním injekčním podáváním insulinu.

Ačkoli představují sulfonylmočoviny 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 sulfonylmočovinami (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 závaž-

01.06.01

ně zhoršenou sekreci insulinu. Za druhé je léčba sulfonylmočovinami spojena se zvýšeným nebezpečím vážných hypoglykemických příhod. Za třetí je chronická hyperinsulinemie 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 jedinečné 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.

01.06.01

Ze čtyř enzymů specifických pro glukoneogenezi je na základě účinnosti a bezpečnostních úvah nejvhodnějším cílem inhibitoru glukoneogeneze fruktóza-1,6-bisfosfatáza (dále označovaná jako „FBPáza"). Studie ukazují, že příroda používá cyklus FBPáza/PFK jako hlavní kontrolní bod (metabolický spínač) odpovědný za určení toho, zda metabolický tok probíhá ve směru glykolýzy nebo glukoneogeneze. Claus, a kol., Mechanisms of Insulin Action, Belfrage, P. vydavatel, 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 inhibuje fruktóza-2,6-bisfosfátem v buňce. Fruktóza-2,6-bisfosfát se váže k substrátovému místu enzymu. AMP se váže k allosterickému místu enzymu.

Také jsou zveřejněné 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 a WO 98/39342 popisují specifické inhibitory FBPázy pro léčení diabetu.

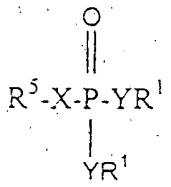
Podstata vynálezu

01-06-01

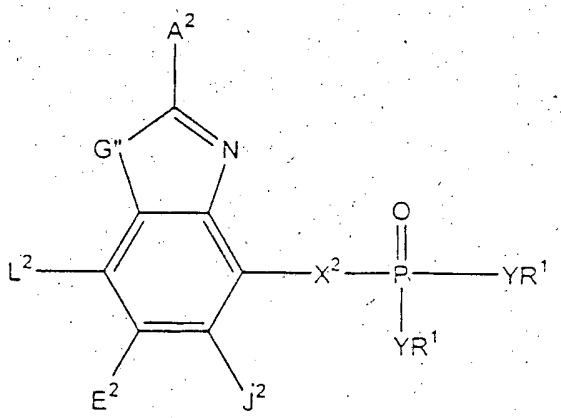
Předkládaný vynález se týká nových heteroaromatických sloučenin obsahujících fosfonátovou skupinu, které jsou účinnými inhibitory FBPázy. V jednom aspektu předkládaný vynález poskytuje způsob přípravy tohoto typu sloučenin a *in vitro* a *in vivo* testy inhibiční aktivity těchto sloučenin vzhledem k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

Sloučeniny jsou také vhodné při léčení nebo prevenci onemocnění nadbytečného ukládání glykogenu a onemocnění, jako jsou kardiovaskulární onemocnění, včetně atherosklerózy, ischemických příhod myokardu a onemocnění, jako jsou metabolické poruchy, jako je hypercholesterolémie, hyperlipidemie, která se vyvolají hyperinsulinemií a hyperglykemií.

Předkládaný vynález se také týká nových sloučenin a způsobů jejich použití, jak je definováno níže ve vzorcích I a X. Vynález také zahrnuje proléčiva sloučenin vzorců I a X.



Vzorec I



Vzorec X

Protože tyto sloučeniny obsahují asymetrická centra, předkládaný vynález se týká nejen racemických směsí těchto sloučenin, ale také jednotlivých stereoizomerů. Předkládaný vynález také

01.06.01

zahrnuje farmaceuticky přijatelné a/nebo využitelné soli sloučenin vzorce I a X, včetně kyselých adičních solí. Předkládaný vynález také zahrnuje proléčiva sloučenin vzorce I a X.

Definice

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

Nomenklatura skupin X a X^2 používaná u sloučenin I a X popisuje skupinu vázanou k fosfonátu a končící skupinou vázanou k heteroaromatickému kruhu. Například, když je X alkylaminoskupina, míní se tím následující struktura:

(heteroaromatický kruh)-NR-alk-P(O)$(OR^1)_2$

Stejně jsou skupiny A, B, C, D, E, A´´, B´´, C´´, D´´, E´´, A^2, L^2, E^2 a J^2 a další substituenty heteroaromatického kruhu popsány tak, že název končí skupinou vázanou k heteroaromatickému kruhu. Obecně jsou substituenty pojmenovány tak, že název končí skupinou v místě připojení.

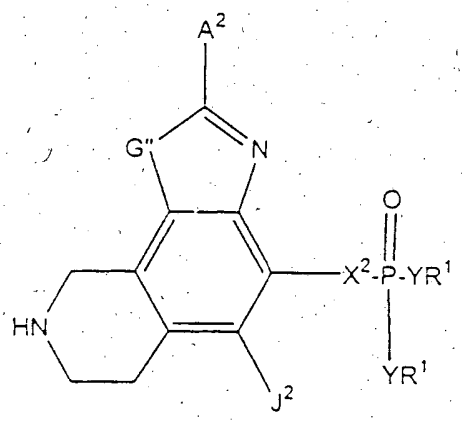
Termín „arylová skupina" znamená aromatické skupiny, které mají 5 až 14 atomů v kruhu a nejméně jeden kruh obsahuje konjugovaný π-elektronový systém a zahrnují karbocyklickou arylovou skupinu, heterocyklickou arylovou skupinu a biarylovou skupinu, přičemž všechny tyto skupiny mohou být substituované. 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.

01.06.01

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 „anelace" nebo „anelovaný" znamená vznik další cyklické skupiny na existující arylové nebo heteroarylové skupině. Nově vzniklý kruh může být karbocyklický nebo heterocyklický, nasycený nebo nenasycený a obsahuje 2 až 9 nových atomů, ze kterých mohou být 0 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry. Anelace může obsahovat atomy ze skupiny X jako součást nově vzniklého kruhu. Například výraz „L^2 a E^2 společně tvoří anelovanou cyklickou skupinu" znamená:



Termín „biarylová skupina" znamená arylovou skupinu obsahující více, než jeden aromatický kruh obsahující jak kondenzované kruhové systémy, tak arylové skupiny substituované jinými ary-

01.06.01

lovými 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 skupina, nižší arylová skupina, nižší arylalkylová skupina, nižší alicyklická skupina, hydroxylová skupina, nižší alkoxyskupina, nižší aryloxyskupina, perhalogenalkoxyskupina, arylalkoxyskupina, heteroarylová skupina, heteroaryloxyskupina, heteroarylalkylová skupina, heteroarylalkoxyskupina, azidoskupina, aminoskupina, guanidinoskupina, amidinoskupina, atom halogenu, nižší alkylthioskupina, oxoskupina, acylalkylová skupina, karboxyesterová skupina, karboxylová skupina, karboxamidoskupina, nitroskupina, acyloxyskupina, aminoalkylová skupina, alkylaminoarylová skupina, alkylarylová skupina, alkylaminoalkylová skupina, alkoxyarylová skupina, arylaminoskupina, arylalkylaminoskupina, fosfonoskupina, sulfonylová skupina, -karboxamidoalkylarylová skupina, -karboxamidoarylová skupina, hydroxyalkylová skupina, halogenalkylová skupina, alkylaminoalkylkarboxyskupina, aminokarboxamidoalkylová skupina, kyanoskupina, nižší alkoxyalkylová skupina, nižší perhalogenalkylová skupina a arylalkyloxyalkylová skupina. „Substituovaná arylová skupi-

01.06.01

na" a „substituovaná heteroarylová skupina" jsou s výhodou arylová skupina a heteroarylová skupina substituovaná 1 až 3 substituenty. S výhodou jsou tyto substituenty vybrány ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová skupina, nižší alkoxyskupina, 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 aptří benzylová skupina, pikolylová skupina a podobně a tyto skupiny mohou být popřípadě substituované. Termín „-arylalkyl-„ znamená dvouvaznou skupinu -aryl-alkylen-. „Heteroarylalkylová skupina" je alkylenová skupina substituovaná heteroarylovou skupinou.

Termín „alkylryl-„ znamená skupinu -alk-aryl-, kde „alk" je alkylenová skupina. „Nižší -alkylaryl-„ je skupina definovaná výše, 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 „arylaminoskupina" (a) a „arylalkylaminoskupina" (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.

01.06.01

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 „aminoskupina" znamená skupinu -NRR´, kde R a R´ jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, 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 „halo" 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.

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

01.06.01

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

Termín „-oxyalkyl-„ znamená skupinu -O-alk-, kde „alk" je alkylenová skupina.

Termín „-alkylkarboxyalkyl-„ znamená skupinu -alk-C(O)-O-alk-, kde každá skupina „alk" je nezávisle alkylenová skupina.

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. 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 10 atomů, výhodněji 3 až 6 atomů, obsahující nejméně jeden heteroatom, s výhodou 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.

Termín „fosfonoskupina" znamená skupinu $-PO_3R_2$, kde R je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina.

01.06.01

Termín „sulfonylová skupina" znamená skupinu $-SO_3R$, 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 fosf(oramid)átu, je vázaná k prvnímu uhlíku.

Termín „alkinylová skupina" znamená nenasycenou skupinu, která obsahuje nejméně jednu trojnou vazbu uhlík-uhlík a zahrnuje přímé, rozvětvené a cyklické skupiny. Alkinylové skupiny mohou být popřípadě substituované. Vhodnou alkinylovou skupinou je ethinylová skupina. „1-alkinylová skupina" znamená alkinylovou skupinu, kde se trojná vazba vyskytuje mezi prvním a druhým atomem uhlíku. Pokud je 1-alkinylová skupina vázána k jiné skupině, například je to substituent W vázaný k cyklickému fosf(oramid)átu, je vázaná k prvnímu uhlíku.

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

Termín „-cykloalkylen-$COOR^3$" 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 $-COOR^3$.

01.06.01

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

Termín „aminoalkyl-„ znamená skupinu NR_2-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 „-alkyl(hydroxy)-„ znamená skupinu OH mimo alkylovou skupinu. Pokud je takto definovaná skupina X, -OH je v poloze α vzhledem k atomu fosforu.

Termín „alkylaminoalkyl-„ znamená skupinu alkyl-NR-alk-, kde každá skupina „alk" je nezávisle alkylenová skupina a R je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina. „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. V „nižší arylaminoalkyl-„, je alkylenovou skupinou nižší alkylenová skupina.

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

Termín „alkyloxyarylová skupina" znamená arylovou skupinu substituovanou alkyloxyskupinou. V „nižší alkyloxyarylové skupině" je alkylovou skupinou nižší alkylová skupina.

01.06.01

Termín „aryloxyalkylová skupina" znamená alkylovou skupinu substituovanou aryloxyskupinou.

Termín „arylalkyloxyalkylová skupina" znamená skupinu aryl-alk-O-alk-, kde „alk" je alkylenová skupina. „Nižší arylalkyloxyalkylová skupina" znamená takovou skupinu, kde alkylenové skupiny jsou nižší alkylenové skupiny.

Termín „-alkoxyskupina-" nebo „-alkyloxyskupina-" znamená skupinu -alk-O-, kde „alk" je alkylenová skupina. 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. 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.

Termín „-alkylthioalkyl-„ znamená skupinu -alk-S-alk-, kde každá skupina „alk" je nazávisle vybraná z alkylenových skupin. 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)-NR^1-, kde „alk" je alkylenová skupina a R^1 je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina a arylalkylová skupina.

01.06.01

Termín „-alkylaminokarbonylamino-„ znamená skupinu -alk-NR^1-C(O)-NR^1-, kde „alk" je alkylenová skupina a R^1 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoříatom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina.

Termíny „amidoskupina" nebo „karboxamidoskupina" znamenají skupinu NR_2-C(O)- a RC(O)-NR^1-, kde R a R^1 jsou atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina. Termíny nezahrnují močovinu, -NRC(O)-NR-.

Termíny „karboxamidoalkylarylová skupina" a „karboxamidoarylová skupina" znamenají skupinu aryl-alk-NR^1-C(O)-, a -NR^1-C(O)-alk-, 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.

Termín „-alkylkarboxamidó-„ nebo „-alkylkarbonylamino-„ znamenají skupinu -alk-C(O)N(R)-, kde „alk" je alkylenová skupina a R je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina.

Termín „-alkylaminokarbonyl-„ znamenaá skupinu -alk-NR-C(O)-, kde „alk" je alkylenová skupina a R je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina.

Termín „aminokarboxamidoalkyl-„ znamená skupinu NR_2-C(O)-N(R)-alk-, kde R je alkylová skupina nebo atom vodíku a „alk" je alkylenová skupina. „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.

01.06.01

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 -C≡N.

Termín „nitroskupina" znamená skupinu $-NO_2$.

Termín „acylalkylová skupina" znamená skupinu alkyl-C(O)-alk-, kde „alk" je alkylenová skupina.

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

Termín „-1,1-dihalogenalkyl-" znamená skupinu X, kde poloha 1 a tedy atomy halogenu jsou α k atomu fosforu.

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 $-N=C(NR_2)_2$, kde každá skupina R je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová 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, alkinylová skupina, arylová skupina a alicyklická skupina, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku jsou popřípadě substituované.

01.06.01

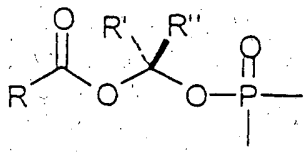
Termín „farmaceuticky přijatelná sůl" zahrnuje soli sloučenin vzorce I a jejich proléčiv odvozených od kombinace sloučeniny podle předkládaného vynálezu a organické nebo anorganické kyseliny nebo báze. Mezi vhodné kyseliny patří kyselina chlorovodíková.

Termín „proléčivo" 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 proléčiva vznikají za použití skupin vázaných k funkčním skupinám, například k hydroxylové skupině, thiolové skupině, karboxylové skupině nebo skupině R_2N-, asociovaných s inhibitorem FBPázy a štěpí se *in vivo*. Mezi standardní proléčiva 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. Jsou také zahrnuty standardní proléčiva fosfonové kyseliny a mohou představovat R^1 ve vzorcích I a X. Skupiny jsou uvedeny pouze formou příkladů a odborník pracující v této oblasti může připravit jiné známé druhy proléčiv. Tato proléčiva sloučenin I a X patří do rozsahu podle předkládaného vynálezu. Proléčiva musí podléhat určité formě chemické transformace za vzniku sloučeniny, která je biologicky aktivní nebo je prekurzorem biologicky aktivní sloučeniny. V některých případech je proléčivo 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.

01.06.01

Termín „esterové proléčivo" znamená podle vynálezu následující skupiny a kombinace těchto skupin, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady:

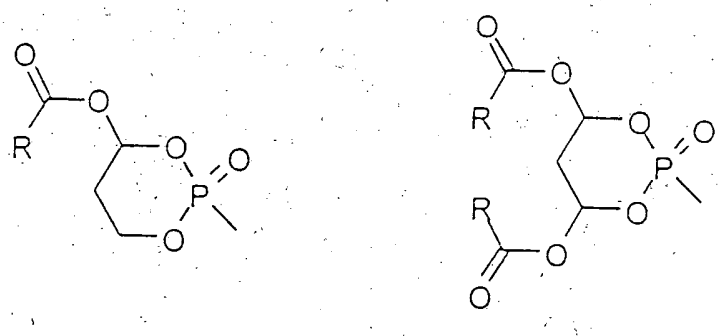
[1] Acyloxyalkylestery, které jsou popsány v literatuře (Farquhar a kol., J. Pharm. Sci. 72, 324-325 (1983)) a mají vzorec A



Vzorec 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)).



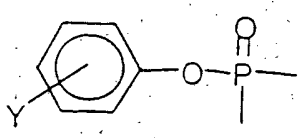
Vzorec B

01.08.01

kde R je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, alkylarylová skupina, alkoxyskupina, aryloxyskupina, alkylthioskupina, arylthioskupina, alkylaminoskupina, arylaminoskupina, cykloalkylová skupina nebo alicyklická skupina.

[3] Další třída těchto dvojnásobných esterů je známá jako alkyloxykarbonyloxymethylestery, jak je uvedeno ve vzorci A, kde R je alkoxyskupina, aryloxyskupina, alkylthioskupina, arylthioskupina, alkylaminoskupina a arylaminoskupina; R' a R" jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, alkylarylová skupina a alicyklická skupina, a byla studována v oblasti laktamových antibiotik (Tatsuo Nishimura a kol. J. Antibiotics, 1987, 40(1); 81-90; přehled viz. Ferres, H., Drugs of Today, 1983, 19, 499). V nedávné době Cathy, M. S., a kol. (abstrakt z AAPS Western Regional Meeting, duben, 1997) prokázal, že tato alkyloxykarbonyloxymethylesterová proléčiva na (9-[(R)-2-fosfonomethoxy)propyl]adeninu (PMPA) jsou u psů biologicky využitelná až do 30 %.

[4] Arylestery se také používají jako fosfonátová proléčiva (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).

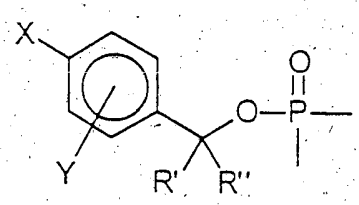


Vzorec C

01.06.01

kde Y je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, alkylarylová skupina, alkoxyskupina, acyloxyskupina, 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-alkyloxyskupinami [vzorec D, X = H, OR nebo O(CO)R nebo O(CO)OR) mohou generovat 4-hydroxysloučeninu působením enzymů, například exidáz, esterát a tak dále, snadněji. Příklady této třídy proléčiv jsou popsány v Mitchell a kol., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345 (1992); Brook, a kol. WO 91/19721.



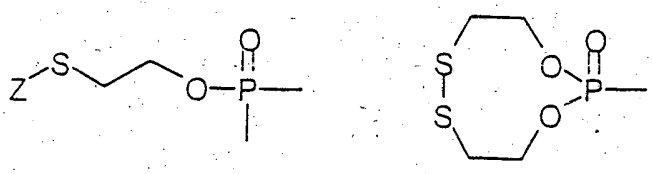
Vzorec D

kde X a Y jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, alkylarylová skupina, alkoxyskupina, acyloxyskupina, 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.

01.06.01

[6] Jsou popsány fosfonátové proestery obsahující thioskupinu, které jsou vhodné pro doručení inhibitorů FBPázy do hepatocytů. Jak je zřejmé z 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.



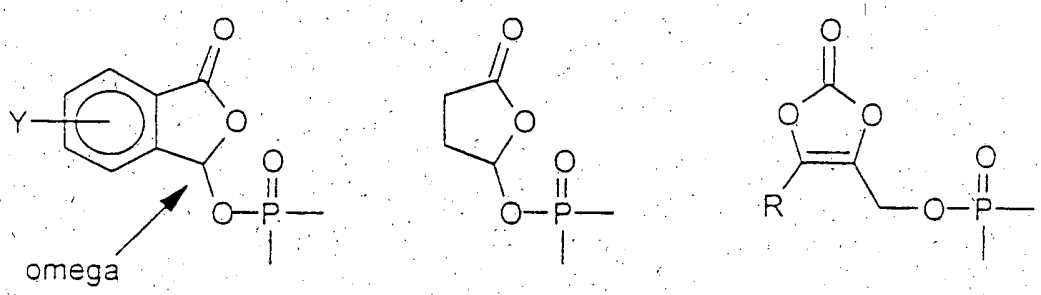
Vzorec E

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

Mezi další příklady vhodných proléčiv 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

01.06.01

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-oxotetrahydrofuran-5-yl
E-2

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

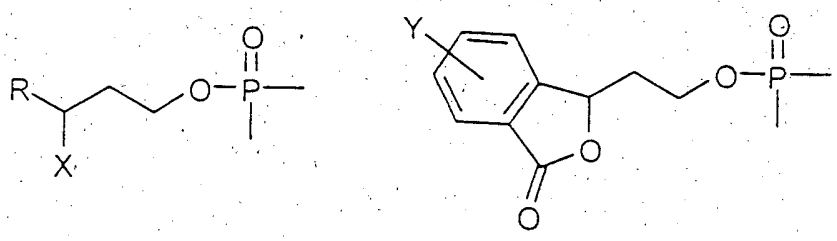
kde R je atom vodíku, alkylová skupina, cykloalkylová skupina nebo alicyklická skupina; a

kde Y je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, alkylarylová skupina, kyanoskupina, alkoxyskupina, acyloxyskupina, atom halogenu, aminoskupina, alicyklická skupina a alkoxykarbonylová skupina.

Proléčiva 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.

01.06.01



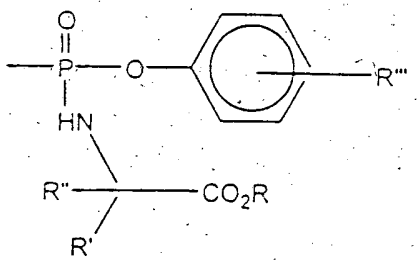
Vzorec F

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, acyloxyskupina, aminoskupina.

[8] Jako fosfátová proléčiva byly nalezeny deriváty fosforamidátu (například McGuigan a kol., J. Med. Chern., 1999, 42: 393 a odkazy zde citované) a mají vzorce G.

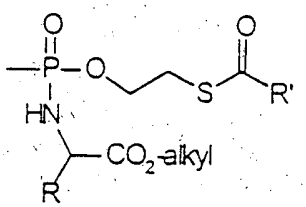


Vzorec G

01.06.01

Jako fosfonátová proléčiva 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).

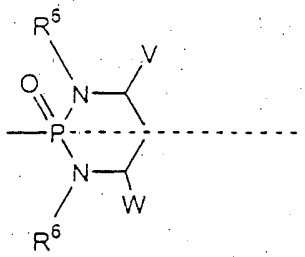
Další typ nukleotidového proléčiva je uveden jako kombinace S-acyl-2-thioethylesteru a fosforamidátu (Egron a kol., Nucleosides & Nucleotides, 1999, 18, 981), jak je uvedeno ve vzorci H.



Vzorec H

Další proléčiva 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 nukleotidy, jak je uvedeno v Meier, C. a kol. Bioorg. Med. Chem. Lett., 7:99-104 (1997).

Struktura

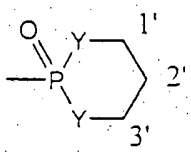


má rovinovou symetrii probíhající přes dvojnou fazbu fosfor-kyslík, když $R^6=R^6$, V=W, W'=H, a V a W jsou buď obě otočeny

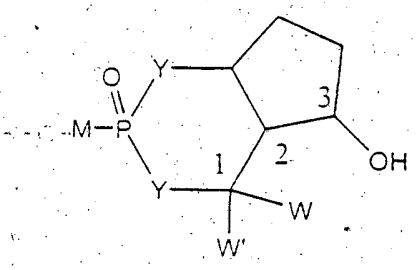
01.06.01

nahoru nebo obě otočeny dolů. Totéž platí o strukturách, kde každá skupina $-NR^5$ je nahrazena skupinou -O-.

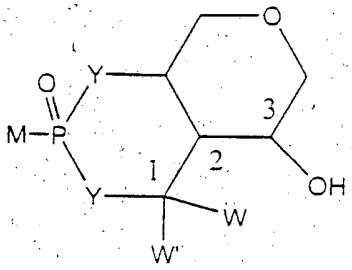
Termín „cyklický 1´,3´-propanester", „cyklický 1,3-propanester", „cyklický 1´,3´-propanylester" a „cyklický 1,3-propanylester" znamená následující strukturu:



Výraz „V a Z 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:



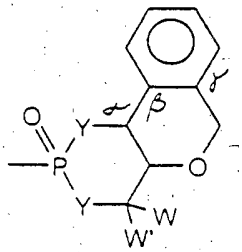
a



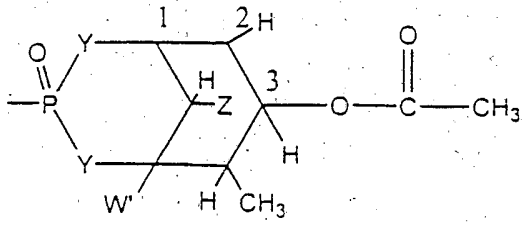
Struktura uvedená výše (vlevo) má další 3 atomy uhlíku, které tvoří pětičlennou cyklickou skupinu. Tyto cyklické skupiny musí mít popsanou substituci, aby se mohly oxidovat.

Výraz „V a Z jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující jeden heteroatom, která je kondenzovaná k arylové skupině vázané v beta a gama poloze k Y vázané k fosforu" zahrnují následující skupiny:

01.06.01



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:

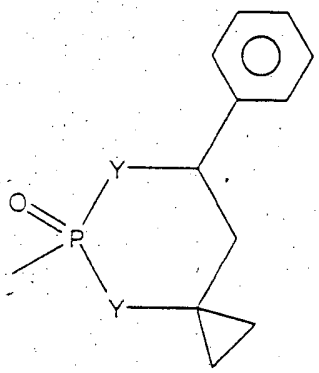


Struktura uvedená výše má acyloxysubstituent, který je tři atomy uhlíku od Y a případný substituent, skupinu CH_3, na novém, šestičlenném kruhu. V každé z následujících poloh musí být přítomen nejméně jeden atom vodíku: uhlík vázaný k Z; oba atomy uhlíku v poloze alfa vzhledem k uhlíku označenému číslem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

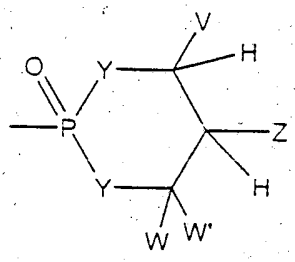
01.06.01

arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina" zahrnují následující struktury:



Struktura výše obsahuje jako V arylovou skupinu a spiro-kondenzovanou cyklopropylovou skupinu jako W a W´.

Termín „cyklický fosf(oramid)át" znamená skupinu



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

Termín „játra" znamená játra a podobnou tkáň a buňky, které obsahují isoenzym CYP3A4 nebo jakýkoli jiný isoenzym P450, o kterém bylo zjištěno, že oxiduje fosf(oramid)átestery podle vynálezu. Na základě příkladu F bylo zjištěno, že proléčiva vzorce VI a VIII se selektivně oxidují isoenzymem CYP3A4 cytochromu P450. Podle DeWaziers a kol (J. Pharm. Exp. Ther., 253, 387-394 (1990)), se CYP3A4 nachází u člověka v následujících tkáních (určeno imunobarvením a enzymatickými měřeními):

01.06.01

Tkáň	% aktivity jater
Játra	100
Dvanáctník	50
Lačník	30
Kyčelník	10
Tlusté střevo	< 5 (nalezen pouze isoenzym P450)
Žaludek	< 5
Jícen	< 5
Ledviny	nedetekovatelné

Termín „játra" tedy s výhodou znamená játra, dvanáctník, lačník, kyčelník, tlusté střevo, žaludek a jícen. Nejvýhodněji znamená termín „játra" orgán játra.

Termín „zlepšující" znamená zvyšující nebo zlepšující specifickou vlastnost.

Termín „jaterní specifičnost" znamená poměr:

$$\frac{[\text{léčivo nebo metabolit léčiva v jaterní tkáni}]}{[\text{léčivo nebo metabolit léčiva v krvi nebo v jiné tkáni}]}$$

a měří se na zvířatech léčených léčivem nebo proléčivem. Poměr se může určit měřením hladiny v tkáni ve specifickém čase nebo může reprezentovat AUC založené na hodnotách měřených ve třech nebo více časových bodech.

Termín „zvýšená nebo zlepšená jaterní specifičnost" znamená vzrůst poměru jaterní specifičnosti u zvířat léčených proléčivem vzhledem k zvířatům léčeným mateřským léčivem.

Termín „zlepšená orální biologická využitelnost" znamená vzrůst absorpce dávky mateřského léčiva nebo proléčiva (které není podle vynálezu) nejméně o 50 % z gastrointestinálního traktu. Výhodněji je tato hodnota nejméně 100 %. Měření orální biologické využitelnosti znamená obvykle měření hladiny pro-

01.06.01

léčiva, léčiva nebo metabilitu 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 R^5-X-P(O)(OH)$_2$ a standardní proléčiva, jako jsou estery.

Termín „metabolit léčiva" znamená jskoukoli sloučeniny produkovanou *in vivo* nebo *in vitro* z mateřského léčiva, která může obsahovat biologicky aktivní léčivo.

Termín „farmakodynamický poločas rozpadu" znamená čas po podávání léčiva nebo proléčiva, za který se pozoruje úbytek jedné poloviny měřené farmakologické odezvy.

Farmakodynamický poločas rozpadu se zlepší, když se poločas rozpadu zvýší s výhodou o nejméně 50 %.

Termín „farmakokinetický poločas rozpadu" znamená čas po podávání léčiva nebo proléčiva, za který se pozoruje úbytek jedné poloviny koncentrace léčiva v plazmě nebo tkáni.

Termín „terapeutický index" znamená poměr dávky léčiva nebo proléčiva, který poskytne terapeuticky prospěšnou odezvu vzhledem k dávce, která poskytně nežádoucí odezvu, jako je smrt, zvýšení ukazatelů, které naznačují toxicitu a/nebo farmakologické vedlejší účinky.

Termín „prodloužené dodání" znamená prodloužení doby, po kterou je v krvi přítomna odpovídající hladina biologicky aktivního léčiva pro dosažení terapeutického efektu.

Termín „obejití odolnosti vůči léčivu" znamená ztrátu nebo částečnou ztrátu terapeutické účinnosti léčiva (odolnost vůči

01.06.01

léčivu) způsobenou změnami biochemických cest a buněčných aktivit důležitých pro vznik a udržení biologicky aktivní formy léčiva na požadovaném místě těla a schopnost činidla obejít tuto odolnost prostřednictvím použití alternativních cest a buněčných aktivit.

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

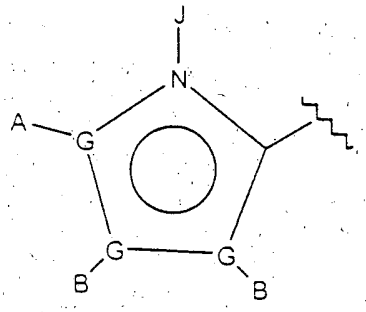
Termín „terapeuticky účinné množství" znamená množství, které má jakýkoli výhodný účinek při léčení onemocnění nebo stavu.

Výhodné sloučeniny vzorce I

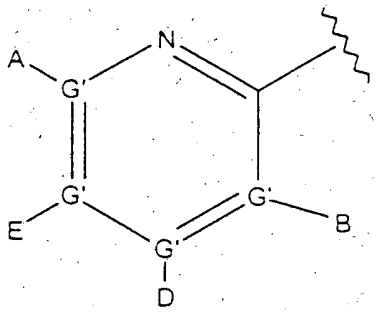
Vhodné alkylové skupiny zahrnují skupiny obsahující 1 až 20 atomů uhlíku. Vhodné arylové skupiny zahrnují skupiny obsahující 1 až 20 atomů uhlíku. Vhodné arylalkylové skupiny zahrnují skupiny, které obsahují 2 až 21 atomů uhlíku. Vhodné acyloxyskupiny zahrnují skupiny obsahující 1 až 20 atomů uhlíku. Vhodné alkylenové skupiny zahrnují skupiny obsahující 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.

V nárocích jsou výhodné následující sloučeniny vzorce I:

01.06.01



a



kde:

každá skupina G je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku, atom dusíku, atom kyslíku, atom síry a atom selenu a kde pouze jedna ze skupin G může být atom kyslíku, atom síry nebo atom selenu;

každá skupina G´ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku a atom dusíku a kde maximálně dvě skupiny G´ jsou atom dusíku;

A je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina -NR^4_2, skupina -$CONR^4_2$, skupina -CO_2R^3, atom halogenu, skupina -$S(O)R^3$, skupina -SO_2R^3, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, perhalogenalkylová skupina, halogenalkylová skupina, arylová skupina, skupina -CH_2OH, skupina -$CH_2NR^4_2$, skupina -CH_2CN, skupina -CN, skupina -$C(S)NH_2$, skupina -OR^3, skupina -SR^3, skupina -N_3, skupina -$NHC(S)NR^4_2$ skupina -NHAc, a nula;

každá skupina B a D je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina -$C(O)R^{11}$, skupina -$C(O)SR^3$, skupina -SO_2R^{11}, skupina -$S(O)R^3$, skupina -CN, skupina -NR^9_2, skupina -OR^3, skupina -SR^3, perhalogenalkylová

01.06.01

skupina, atom halogenu, nitroskupina a nula, přičemž všechny skupiny, kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny, nitroskupiny a atomu halogenu, jsou popřípadě substituované;

E je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-CONR^4_2$, skupina -CN, $-NR^9_2$, skupina $-NO_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina, atom halogenu a nula, kdy všechny skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

J je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nula;

X je popřípadě substituovaná můstkující skupina, která spojuje R^5 s atomem fosforu prostřednictvím 2 až 4 atomů, včetně 0 až 1 heteroatomu vybraného ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, kromě toho, když X je močovina nebo karbamát, jedná se o 2 heteroatomy, můstek se měří jako nejkratší cesta mezi R^5 a atomem fosforu, a kde atom vázaný k atomu fosforu je atom uhlíku a kde se v můstku nevyskytuje žádný atom dusíku, pokud není připojen přímo ke karbonylu nebo v kruhu heterocyklu; a kde X není dvouuhlíkatá skupina -alkyl- nebo skupina -alkenyl-; pod podmínkou, že X není substituovaná skupinou $-COOR^2$, skupinou $-SO_3R^1$, nebo skupinou $-PO_3R^1_2$;

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

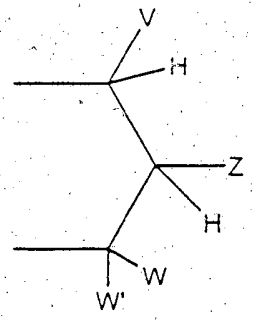
pokud Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná ke skupině -O- je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popří-

01.06.01

padě substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát nebo thiokarbonát, popřípadě substituovaná -alkylarylová skupina, 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, -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina a -alkyl-S-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, skupina $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$, skupina $-C(R^4)_2COOR^3$, skupina $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR$ a skupina -cykloalkylen-$COOR^3$;

nebo když buď Y je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -O- a skupina $-NR^6-$, potom jsou polečně R^1 a R^1 skupina -alkyl-S-S-alkyl- za vzniku cyklické skupiny nebo jsou společně R^1 a R^1 skupina



kde

V, 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-alkinylová skupina; nebo

jsou V a Z vázány dohromady prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů, popřípadě 1 heteroatom, substituované hydroxylovou skupinou,

01.06.01

acyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou nebo aryloxykarbonyloxyskupinou, vázané k atomu uhlíku, který je 3 atomy od skupin Y vázaných k atomu fosforu; nebo

jsou V a Z vázány dohromady prostřednictvím dalších 3-5 atomů za vzniku cyklické skupiny popřípadě obsahující 1 heteroatom, která je kondenzovaná k arylové skupině v beta a gama polohách vzhledem k Y vázané k fosforu;

V a W jsou vázány dohromady 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 atomů uhlíku, který je tři atomy od Y vázané k fosforu;

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

W a W' jsou vázány dohromady 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;

Z je 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 $-OR^2$, 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 $-R^2$, sku-

01.06.01

pina $-NR^2_2$, 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 $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^2$;

p je celé číslo 2 nebo 3;

q je celé číslo 1 nebo 2;

pod podmínkou, že:

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

b) když Z je skupina $-R^2$, potom nejméně jedna ze skupin V, W, a W' není atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo alicyklická skupina;

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

R^3 je vybrána 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 a alkylová skupina, společně R^4 a R^4 tvoří cyklickou alkylovou skupinu;

R^6 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižší acylová skupina;

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

R^{11} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2_2$ a skupina $-OR^2$; a s podmínkou, že:

01.06.01

1) když G' je atom dusíku, potom příslušné A, B, D, nebo E je nula;

2) nejméně jedna ze skupin A a B, nebo A, B, D, a E není vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku nebo nula;

3) když R^5 je šestičlenný kruh, potom X není dvouatomový můstek, popřípadě substituovaná skupina -alkyl-, popřípadě substituovaná skupina -alkenyl-, popřípadě substituovaná skupina -alkyloxy-, nebo popřípadě substituovaná skupina -alkylthio-;

4) když G je atom dusíku, potom příslušné A nebo B není atom halogenu nebo skupina přímo vázaná ke G prostřednictvím heteroatomu;

5) R^1 není nesubstituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku;

6) když X není skupina -aryl-, potom R^5 není substituovaná dvěma nebo více arylovými skupinami;

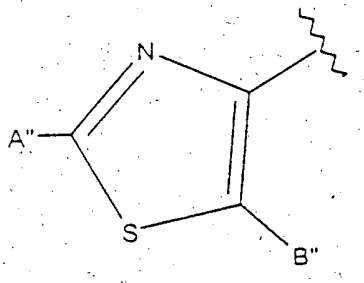
a jejich farmaceuticky přijatelná proléčiva a soli.

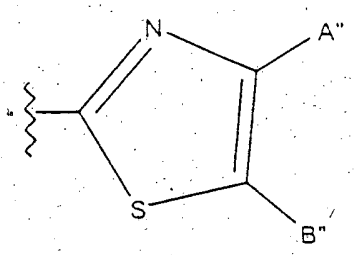
Ve způsobech použití těchto sloučeniny patří mezi výhodné skupiny R^5 pyrrolylová skupina, imidazolylová skupina, oxazolylová skupina, thiazolylová skupina, isothiazolylová skupina, 1,2,4-thiadiazolylová skupina, pyrazolylová skupina, isoxazolylová skupina, 1,2,3-oxadiazolylová skupina, 1,2,4-oxadiazolylová skupina, 1,2,5-oxadiazolylová skupina, 1,3,4-oxadiazolylová skupina, 1,2,4-thiadiazolylová skupina, 1,3,4thiadiazolylová skupina, 1,2,3-triazolylová skupina, 1,2,4-triazolylová skupina, 1,2,3,4-tetrazolylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina, pyridazinylová skupina, 1,3,5-triazinylová skupina, 1,2,4-triazinylová skupi-

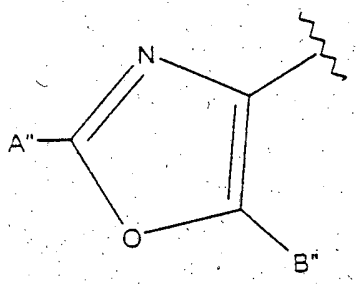
01.08.01

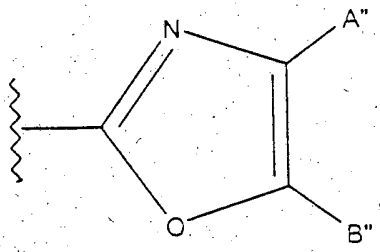
na a 1,3-selenazolylová skupina, přičemž všechny tyto skupiny obsahují nejméně jeden substituent.

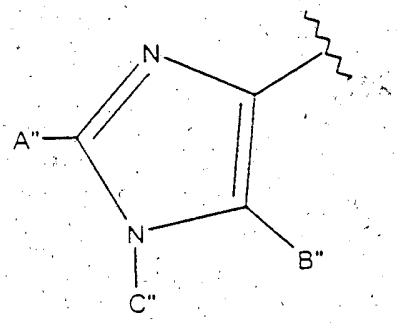
Výhodnější jsou sloučeniny, kde R^5 je:

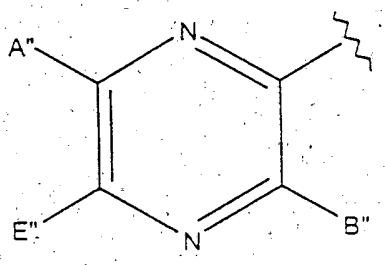


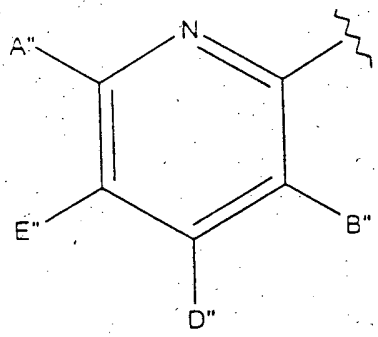






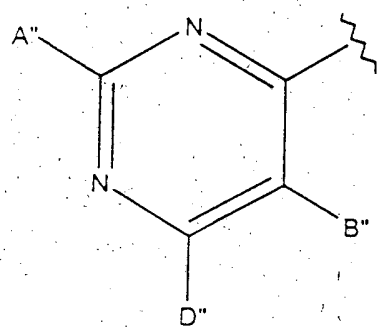






, a

01.06.01



kde A" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina, skupina $-CH_2OH$, skupina $-CH_2NR^4_2$, skupina $-CH_2CN$, skupina -CN, skupina $-C(S)NH_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, skupina $-N_3$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$ a skupina -NHAc;

B" a D" jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

E" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina, alicyklická skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)OR$, skupina $-CONR^4_2$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, skupina -

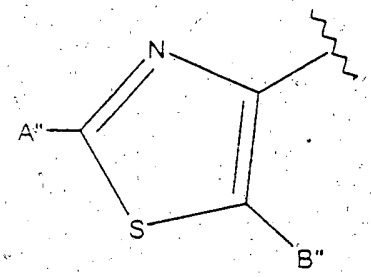
01.08.01

OR^3, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované; a

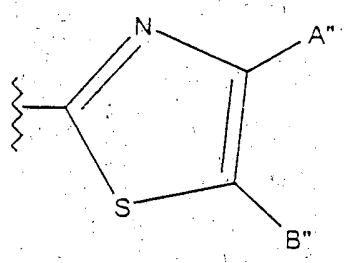
C" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkylalkenylová skupina, alkylalkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, aryloxyalkylová skupina a alkoxyalkylová skupina, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované;

R^4 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku.

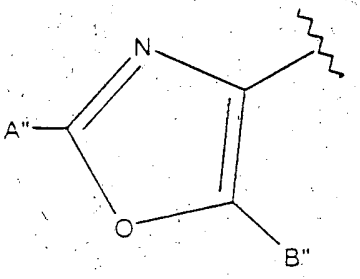
Zvláště výhodné jsou takové sloučeniny, kde R^5 je:



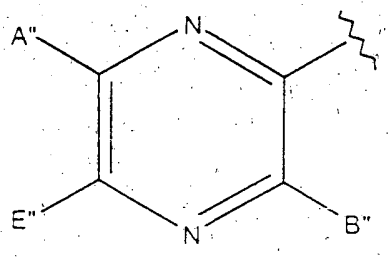
,



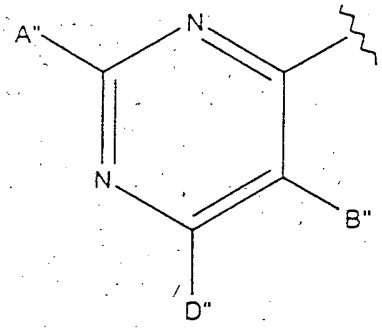
,



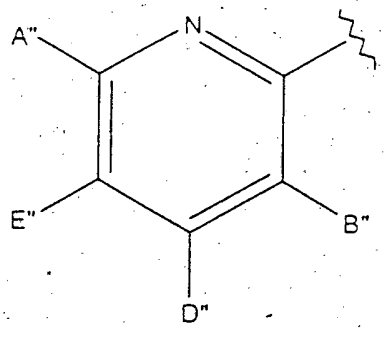
,



,



, a



;

01.06.01

kde A" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina, skupina $-CH_2OH$, skupina $-CH_2NR^4_2$, skupina $-CH_2CN$, skupina -CN, skupina $-C(S)NH_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, skupina $-N_3$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$ a skupina -NHAc;

B" a D" jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

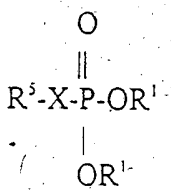
E" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alicyklická skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-CONR^4_2$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované; a

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku.

01.06.01

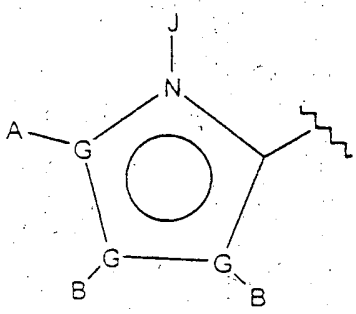
Ve způsobech patří mezi výhodné skupiny X skupina -alkyl(hydroxy)-, skupina -alkyl-, skupina -alkinyl-, skupina -aryl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -1,1-dihaloalkyl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyloxy-, skupina -alkylthioalkyl-, skupina -alkylthio-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alicyklická-, skupina -arylalkyl-, skupina -alkylaryl-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -karbonyloxyalkyl-, skupina -alkoxykarbonylamino-, skupina -alkylaminokarbonylamino-, skupina -alkylamino-, a skupina -alkenyl-, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované.

V nárocích na sloučeninu a způsob jsou výhodné nové sloučeniny vzorce I:

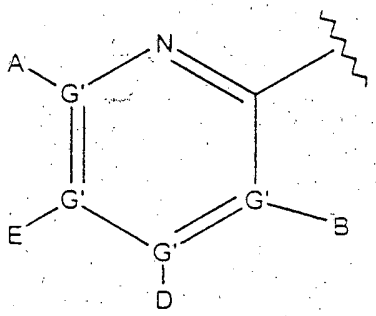


(I)

kde R^5 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:



a



kde:

každá skupina G je nezávisle vybraná ze skupiny, kterout voří atom uhlíku, atom dusíku, atom kyslíku, atom síry a atom selenu a kde pouze jedna skupina G může být atom kyslíku, atom síry nebo atom selenu a nanejvýš jedna skupina G je atom dusíku;

01.06.01

každá skupina G´ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku a atom dusíku a kde ne více, než dvě skupiny G´ jsou atom dusíku;

A je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-SO_2R^3$, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, perhalogenalkylová skupina, halogenalkylová skupina, arylová skupina, skupina $-CH_2OH$, skupina $-CH_2NR^4_2$, skupina $-CH_2CN$, skupina -CN, skupina $-C(S)NH_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, skupina $-N_3$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$, skupina -NHAc, a nula;

každá skupina B a D je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R_3$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina, atom halogenu, nitroskupina, a nula, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny, nitroskupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

E je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-CONR^4_2$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, nitroskupina, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina, atom halogenu, a nula, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

J je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nula;

01.06.01

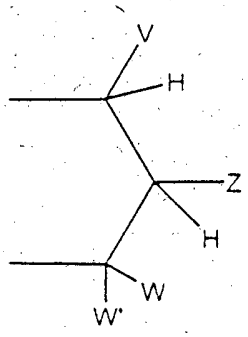
X je popřípadě substituovaný můstek, který spojuje skupinu R^5 a atom fosforu prostřednictvím 2 až 4 atomů, včetně 0 až 1 heteroatomu ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, -kromě toho, že když X je močovina nebo karbamát, jsou přítomny 2 heteroatomy, kdy se délka měří nejkratší cestou mezi R^5 a atomem fosforu a kde atom vázaný k fosforu je atom uhlíku a kde v můstku není přítomen žádný atom dusíku, pokud není připojen přímo ke karbonylové skupině nebo v kruhu heterocyklu; a kde X není dvouuhlíkatá skupina -alkyl- nebo skupina -alkenyl-; pod podmínkou, že X není substituovaná skupinou $-COOR^2$, skupinou $-SO_3R^1$, nebo skupinou $-PO_3R^1{}_2$;

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

když Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná ke skupině -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 -alkylarylová skupina, 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, -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina a -alkyl-S-S-S-alkylhydroxylová skupina,

když Y je skupina $-NR^6-$, potom skupina R^1 vázaná k $-NR^6-$ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$, skupina $-C(R^4)_2COOR^3$, skupina $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR$ a skupina -cykloalkylen-$COOR^3$;

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



kde:

V, 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-alkenylpvá skupina a 1-alkinylová skupina; nebo

dohromady jsou V a Z vázány prostřednictvím dalších 3-5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů, popřípadě jeden heteroatom, substituované hydroxylovou skupinou, acyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou nebo aryloxykarbonyloxyskupinou vázanou k atomu uhlíku, který je tři atomy od obou skupin Y vázaných k fosforu; nebo

dohromady jsou V a Z vázány prostřednictvím dalších 3-5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, která je kondenzovaná k arylové skupině v polohách beta a gama vzhledem k Y vázané k fosforu;

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 tři atomy od Y vázané k fosforu;

01.06.01

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

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;

Z je 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 $-CHR^2-OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-CHR^2N_3$, skupina $-CH_2$aryl, skupina -CH(aryl)OH, skupina $-CH(CH=CR^2_2)OH$, skupina $-CH(C\equiv CR^2)OH$, 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 $-NHCO_2R^3$, $-CH_2$NHarylová skupina, skupina $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^2-$;

p je celé číslo 2 nebo 3;

q je celé číslo 1 nebo 2; pod podmínkou, že:

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

b) když Z je skupina $-R^2$, potom nejméně jedna ze skupin V, W, a W' není atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina nebo alicyklická skupina;

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

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

01.06.01

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, a alkylová skupina nebo společně R^4 a R^4 tvoří cyklickou alkylovou skupinu;

R^6 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižší acylová skupina;

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

R^{11} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2_2$ a skupina $-OR^2$; a s podmínkami, že:

1) když G' je atom dusíku, potom příslušná skupina A, B, D, nebo E je nula;

2) nejméně jedna ze skupin A a B, nebo A, B, D, a E není vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku nebo nula;

3) když R^5 je šestičlenný kruh, potom X není žádný dvouatomový můstek, popřípadě substituovaná skupina -alkyl-, popřípadě substituovaná skupina -alkenyl-, popřípadě substituovaná skupina -alkyloxy-, nebo popřípadě substituovaná skupina -alkylthio-;

4) když G je atom dusíku, potom příslušná skupina A nebo B není atom halogenu nebo skupina přímo vázaná ke G prostřednictvím heteroatomu;

5) R^1 není alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku;

6) když X není skupina -aryl-, potom R^5 není substituovaná dvěma nebo více arylovými skupinami;

01.06.01

a jejich farmaceuticky přijatelná proléčiva a soli.

Mezi výhodné skupiny R^5 patří pyrrolylová skupina, imidazolylová skupina, oxazolylová skupina, thiazolylová skupina, isothiazolylová skupina, 1,2,4-thiadiazolylová skupina, pyrazolylová skupina, isoxazolylová skupina, 1,2,3-oxadiazolylová skupina, 1,2,4-oxadiazolylová skupina, 1,2,5-oxadiazolylová skupina, 1,3,4-oxadiazolylová skupina, 1,2,4-thiadiazolylová skupina, 1,3,4-thiadiazolylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina, pyridazinylová skupina, 1,3,5-triazinylová skupina, 1,2,4-triazinylová skupina a 1,3-selenazolylová skupina, kdy všechny tyto skupiny obsahují nejméně jeden substituent.

V jednom aspektu jsou výhodné sloučeniny vzorce I, kde:

A je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina, skupina $-CH_2OH$, skupina $-CH_2NR^4_2$, $-CH_2CN$, $-CN$, $-C(S)NH_2$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-N_3$, $-NHC(S)NR^4_2$, $-NHAc$ a nula;

každá skupina B a D je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-CN$, skupina $-NR^2_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina, atom halogenu a nula, kdy všechny tyto skupiny kromě

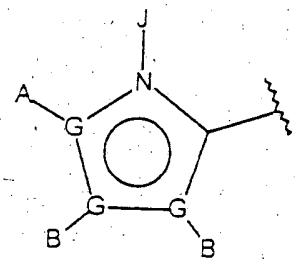
01.06.01

atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

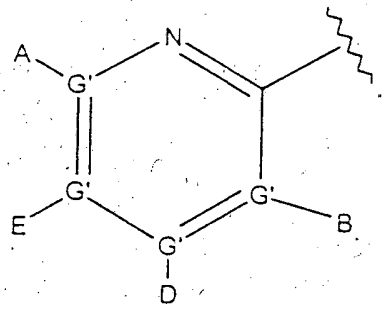
E je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina, alicyklická skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkylová skupina, skupina -C(O)OR^3, skupina -$CONR^4_2$, skupina -CN, skupina -NR^9_2, skupina -OR^3, skupina -SR^3, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atom halogenu a nula, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované; a

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku.

V jiném výhodném aspektu je R^5:

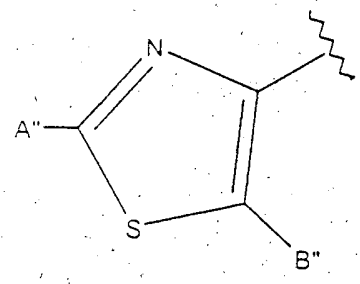


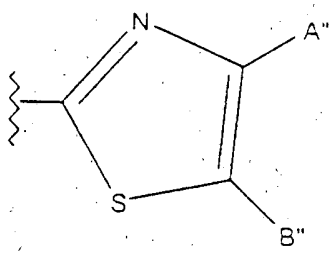
V jiném výhodném aspektu je R^5:

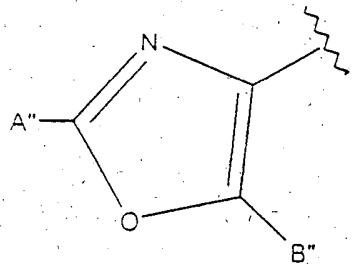


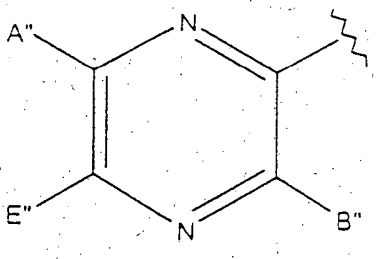
V jiném výhodném aspektu je R^5 vybrána ze skupiny, kterou tvoří:

01.06.01

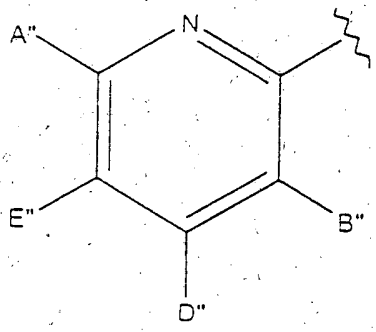




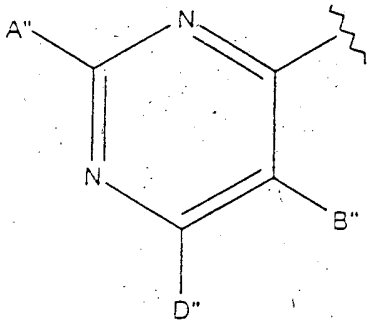




,



, a



;

kde:

A" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina -NR^4_2, skupina -$CONR^4_2$, skupina -CO_2R^3, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina, skupina -CH_2OH, skupina -$CH_2NR^4_2$, skupina -CH_2CN, skupina -CN, skupina -$C(S)NH_2$, skupina -OR^3, skupina -SR^3, skupina -N_3, skupina -$NHC(S)NR^4_2$ a skupina -NHAc;

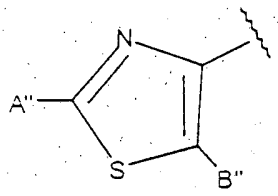
B" a D" jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina -$C(O)R^{11}$, skupina -$C(O)SR^3$, skupina -SO_2R^{11}, skupina -$S(O)R^3$, skupina -CN, skupina -NR^9_2, skupina -OR^3, skupina -SR^3, perhalogenalkylová skupina a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupina a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

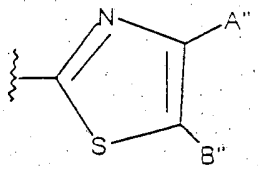
E" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alicyklická skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkylová skupina, skupina -$C(O)OR^3$, skupina -$CONR^4_2$, skupina -CN, skupina -NR^9_2, skupina -OR^3, skupina -SR^3, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované; a

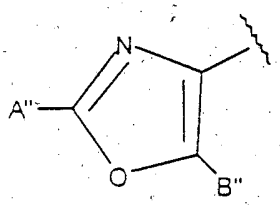
01.08.01

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku.

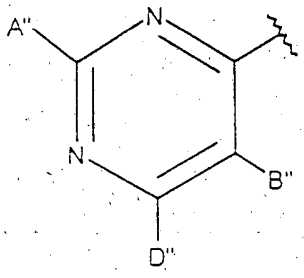
Výhodnější jsou takové sloučeniny, kde R^5 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:





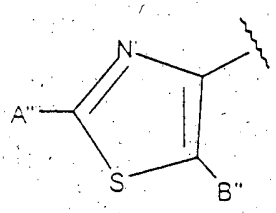


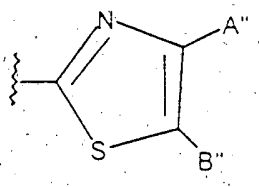
a



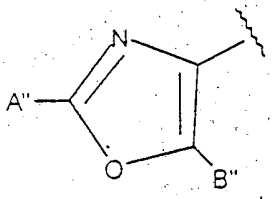
01.06.01

Výhodnější jsou také takové sloučeniny, kde R^5 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:

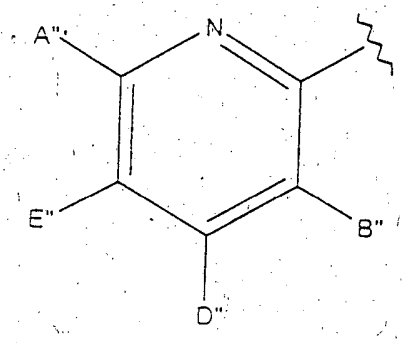


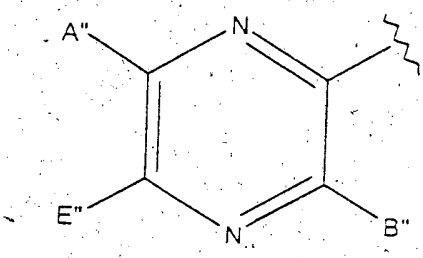


a

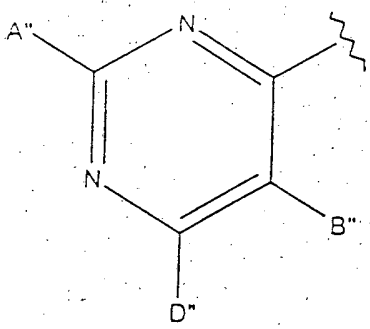


Výhodnější jsou také takové sloučeniny, kde R^5 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:





, a



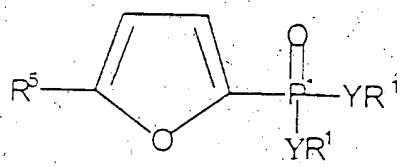
01-06-01

Mezi výhodné skupiny X patří skupina -alkyl(hydroxy)-, skupina -alkyl-, skupina -alkinyl-, skupina -aryl-, skupina -karbonyl-alkyl-, skupina -1,1-dihaloalkyl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyloxy-, skupina -alkylthioalkyl-, skupina -alkyl-thio-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonyl-amino-, -alicyclická- skupina, skupina -arylalkyl-, skupina -alkylaryl-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -karbonyloxyal-kyl-, skupina -alkoxykarbonylamino-, a skupina -alkylaminokar-bonylamino-, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substi-tuované.

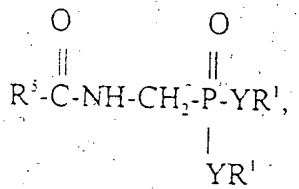
Mezi výhodnější skupiny X patří skupina -heteroaryl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkoxykarbonyl- a skupina -alkoxyalkyl-.

Mezi zvláště výhodné skupiny X patří skupina -heteroaryl-, a skupina -alkoxykarbonyl-. Zejména výhodné jsou furan-3,5-diy-lová skupina, skupina -methylaminokarbonyl- a skupina methyl-oxykarbonyl-.

Zvláště výhodné jsou také sloučeniny, kde X je taková, jak je uvedeno ve vzorcích II, III, nebo IV

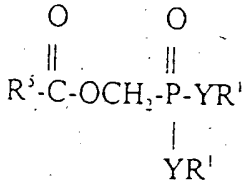


(II)



(III)

a



(IV)

01.06.01

Zvláště výhodné jsou sloučeniny, kde X je stejné, jako je uvedeno ve vzorcích II a IV.

Mezi výhodné skupiny A patří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina, skupina $-CH_2OH$, skupina $-CH_2NR^4_2$, skupina $-CH_2CN$, skupina -CN, skupina $-C(S)NH_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, skupina $-N_3$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$, nula a skupina -NHAc. Mezi výhodnější skupiny A patří skupina $-NH_2$, skupina $-CONH_2$, atom halogenu, skupina $-CH_3$, skupina $-CF_3$, skupina $-CH_2$-halogen, skupina -CN, skupina $-OCH_3$, skupina $-SCH_3$, nula a atom vodíku. Mezi zvláště výhodné skupiny A patří skupina $-NH_2$, skupina -Cl, -Br, nula a skupina $-CH_3$.

Mezi výhodné skupiny A" patří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina, skupina $-CH_2OH$, skupina $-CH_2NR^4_2$, skupina $-CH_2CN$, skupina -CN, skupina $-C(S)NH_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, skupina $-N_3$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$ a skupina -NHAc. Mezi výhodnější skupiny A" patří skupina $-NH_2$, skupina $-CONH_2$, atom halogenu, skupina $-CH_3$, skupina $-CF_3$, skupina $-CH_2$-halogen, skupina -CN, skupina $-OCH_3$, skupina $-SCH_3$, a atom vodíku. Mezi zvláště výhodné skupiny A" patří skupina $-NH_2$, skupina -Cl, skupina -Br a skupina $-CH_3$.

01.06.01

Mezi výhodné skupiny B patří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina, atom halogenu a nula, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny, nuly a atomu halogenu jsou popřípadě substituované. Mezi výhodnější skupiny B patří atom vodíku, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, atom halogenu, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, nula a skupina $-SR^3$. Mezi zvláště výhodné skupiny B patří atom vodíku, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-C(O)SR^3$, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alicyklická skupina, atom halogenu, heteroarylová skupina, nula a skupina $-SR^3$.

Mezi výhodné skupiny B´´ patří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované. Výhodněji patří mezi skupiny B´´ atom vodku, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, atom halogenu, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$ a skupina $-SR^3$. Zvláště výhodně patří mezi skupiny B´´ atom vodíku, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-C(O)SR^3$, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alicyklická skupina, atom halogenu, heteroarylová skupina a skupina $-SR^3$.

01.06.01

Mezi výhodné skupiny D patří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina -CN, skupina $-NR^2_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina, atom halogenu a nula, kdy všechny skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhaloalkylové skupiny, nuly a atomu halogenu jsou popřípadě substituované. Mezi výhodnější skupiny D patří atom vodíku, skupina $-C(O)R^{11}$, alkylová skupina, skupina $-C(O)SR^3$, arylová skupina, alicyklická skupina, atom halogenu, skupina $-NR^9_2$, nula a skupina $-SR^3$. Mezi zvláště výhodné skupiny D patří atom vodíku, skupina $-C(O)OR^3$, nižší alkylová skupina, alicyklická skupina, nula a atom halogenu.

Mezi výhodné skupiny D´´ patří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina -CN, skupina $-NR^2_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované. Mezi výhodnější skupiny D´´ patří atom vodíku, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, atom halogenu, skupina $-NR^9_2$ a skupina SR^3. Mezi zvláště výhodné skupiny D´´ patří atom vodíku, skupina $-C(O)OR^3$, nižší alkylová skupina, alicyklická skupina a atom halogenu.

Mezi výhodné skupiny E patří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6

01.06.01

atomů uhlíku, arylová skupina, alicyklická skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-CONR^4_2$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atom halogenu a nula, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny, nuly a atomu halogenu jsou popřípadě substituované. Mezi výhodnější skupiny E patří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nižší alicyklická skupina, atom halogenu, skupina -CN, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-SR^3$, skupina $-CONR^4_2$, a nula. Mezi zvláště výhodné skupiny E patří atom vodíku, skupina -Br, skupina -Cl, a nula.

Mezi výhodné skupiny E´´ patří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina, alicyklická skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-CONR^4_2$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a atom halogenu, všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované. Mezi výhodnější skupiny E´´ patří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nižší alicyklická skupina, atom halogenu, skupina -CN, skupina $-C(O)OR^3$, $-SR^3$, a skupina $-CONR^4_2$. Mezi zvláště výhodné skupiny E´´ patří atom vodíku, skupina -Br, a skupina -Cl.

V jednom výhodném aspektu

A" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-NH_2$, skupina $-CONH_2$, atom halogenu, skupina $-CH_3$, skupina $-CF_3$, skupina $-CH_2-$

halogen, skupina -CN, skupina $-OCH_3$, skupina $-SCH_3$ a atom vodíku;

B" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, atom halogenu, skupina -CN, skupina $-SR^3$, skupina $-OR^3$ a skupina $-NR^9_2$;

D" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-NR^9_2$, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, atom halogenu a skupina $-SR^3$;

E" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nižší alicyklická skupina, atom halogenu, skupina -CN, skupina $-C(O)OR^3$, a skupina $-SR^3$.

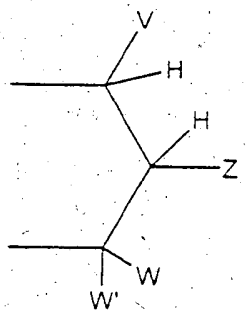
X je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkyl(hydroxy)-, skupina -alkyl-, skupina -alkinyl-, skupina -aryl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -1,1-dihalogenalkyl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyloxy-, skupina -alkylthioalkyl-, skupina -alkylthio-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonylamino-, -alicyklická- skupina, skupina -arylalkyl-, skupina -alkylaryl-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -karbonyloxyalkyl-, skupina -alkoxykarbonylamino- a skupina -alkylaminokarbonylamino-, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované;

když jsou obě skupiny Y 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

01.06.01

když jedna skupina Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná ke skupině -O- je popřípadě substituovaná arylová skupina; a druhá skupina Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 vázaná ke skupině $-NR^6-$ je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^4)_2COOR^3$, a skupina $-C(R^2)_2COOR^3$; nebo

když Y je skupina -O- nebo skupina $-NR^6-$, potom společně R^1 a R^2 tvoří skupinu



kde V, W, a W' jsou nezávisle na sobě vybrané 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-alkinylová skupina nebo

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 tři atomy od Y vázané k fosforu;

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

01.06.01

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;

Z je 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 $-CHR^2-OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-NHCOR^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, skupina $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^2-$;

p je celé číslo 2 nebo 3;

pod podmínkou, že:

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

b) když Z je skupina $-R^2$, potom nejméně jedna ze skupin V, W, a W' není atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo alicyklická skupina; a

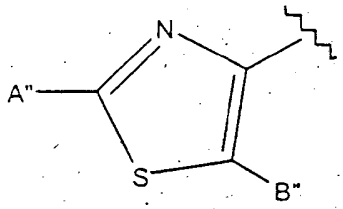
c) obě skupiny Y nejsou skupina $-NR^6-$;

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

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

R^5 je vybrán a ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší alkylová skupina.

Ve zvláště výhodném aspektu je R^5

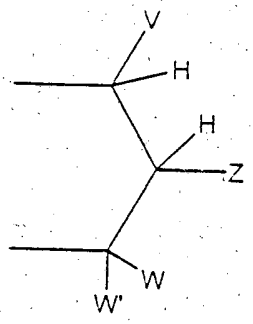


01.06.01

X je vybrána ze skupiny, kterou tvoří methylenoxykarbonylová skupina a furan-2,5-diylová skupina; nejméně jedna skupina Y je -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva. Výhodnější jsou sloučeniny, kde když Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná k -O- je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, popřípadě substituovaná fenylová skupina, skupina $-CH_2OC(O)-tBu$, skupina $-CH_2OC(O)Et$ a skupina $-CH_2OC(O)-iPr$;

když Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 vázaná ke skupině $-NR^6-$ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^2)_2CO-OR^3$, skupina $-C(R^4)_2COOR^3$, nebo

když Y je skupina -O- nebo skupina $-NR^6-$, a nejméně jedna skupina Y je -O-, potom společně R^1 a R^1 tvoří skupinu



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

R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší alkylová skupina.

Nejvýhodnější jsou následující sloučeniny a jejich soli:

1) A" je skupina $-NH_2$, X je furan-2,5-diylová skupina a B" je skupina $-CH_2-CH(CH_3)_2$;

2) A" je skupina $-NH_2$, X je furan-2,5-diylová skupina a B" je skupina -COOEt;

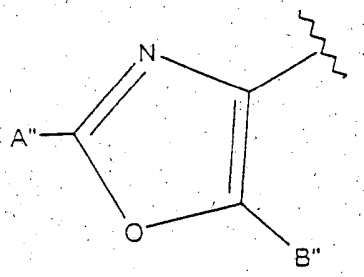
01.06.01

3) A" je skupina $-NH_2$, X je furan-2,5-diylová skupina a B" je skupina $-SCH_3$;

4) A" je skupina $-NH_2$, X je furan-2,5-diylová skupina a B" je skupina $-SCH_2CH_2SCH_3$;

5) A" je skupina $-NH_2$, X je methylenoxykarbonylová skupina a B" je skupina $-CH(CH_3)_2$.

V jiném zvláště výhodném aspektu je R^5

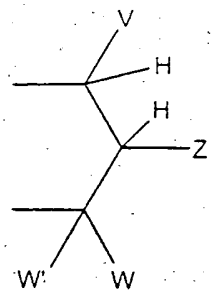


X je furan-2,5-diylová skupina a methylenoxykarbonylová skupina a A" je skupina $-NH_2$; nejméně jedna ze skupin Y je skupina -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva. Zvláště výhodné jsou sloučeniny, kde

když Y je skupina -O-, potom každá skupina R^1 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, popřípadě substituovaná fenylová skupina, skupina $-CH_2OC(O)$-tBu, skupina $-CH_2OC(O)Et$ a skupina $-CH_2OC(O)$-iPr;

nebo když Y je skupina $-NR^6$-, potom každá skupina R^1 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$ a skupina $-C(R^4)_2COOR^3$;

nebo když Y je nezávisle vybraná ze skupiny -O- a skupiny $-NR^6$-, potom společně R^1 a R^1 jsou

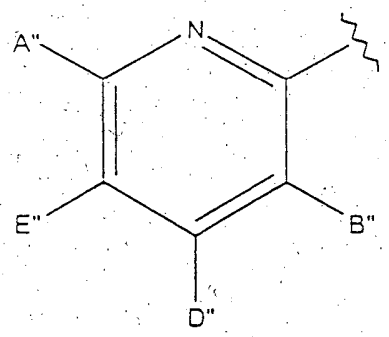


01.06.01

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. Zvláště výhodné jsou také takové sloučeniny, kde B" je skupina $-SCH_2CH_2CH_3$.

V jiném zvláště výhodném provedení je R^5

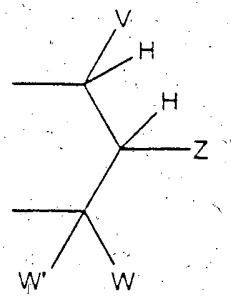


A" je skupina $-NH_2$, E" a D" jsou atom vodíku, B" je n-propylová skupina a cyklopropylová skupina, X je furan-2,5-diylová skupina a methylenoxykarbonylová skupina; nejméně jedna ze skupin Y je -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva. Zvláště výhodné jsou sloučeniny, kde R^1 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, popřípadě substituovaná fenylová skupina, skupina $-CH_2OC(O)$-tBu, skupina $-CH_2OC(O)Et$ a skupina $-CH_2OC(O)$-iPr,

nebo když Y je skupina $-NR^6-$, potom každá skupina R^1 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$ a skupina $-C(R^4)_2COOR^3$;

nebo když každá skupina Y je nezávisle vybraná ze skupiny -O- a skupiny $-NR^6-$, a nejméně jedna skupina Y je -O-, potom R^1 a R^2 společně tvoří

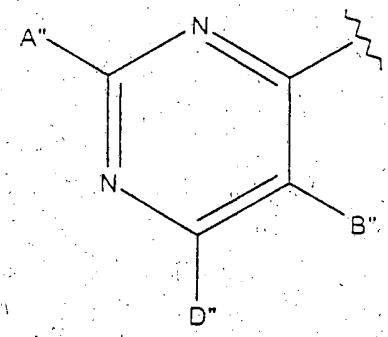
01-06-01



kde

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

V jiném, zvláště výhodném aspektu je R^5

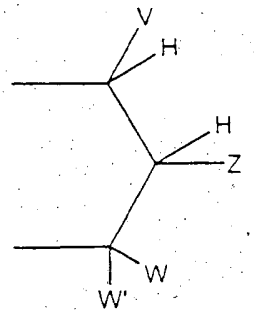


A" je skupina $-NH_2$, D" je atom vodíku, B" je n-propylová skupina a cyklopropylová skupina, X je furan-2,5-diylová skupina a methylenoxykarbonylová skupina; nejméně jedna skupina Y je -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva. Zvláště výhodné jsou sloučeniny, kde když Y je skupina -O-, potom R^1 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, popřípadě substituovaná fenylová skupina, skupina $-CH_2OC(O)-tBu$, skupina $-CH_2OC(O)Et$, a skupina $-CH_2OC(O)-iPr$;

nebo když jedna skupina Y je -O- a její odpovídající skupina R^1 je -fenylová skupina, zatímco druhá skupina Y je skupina -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina $-CH(Me)C(O)OEt$, nebo

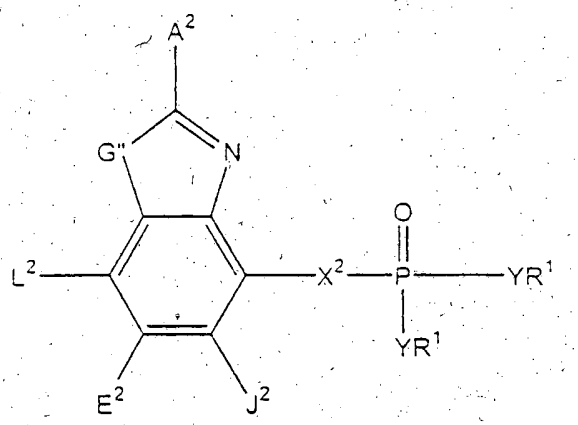
01.06.01

když nejméně jedna skupina Y je skupina -O-, potom jsou společně R^1 a R^1



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

Výhodné jsou sloučeniny vzorce X:



(X)

kde:

G" je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -O- a skupina -S-;

A^2, L^2, E^2 a J^2 jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří skupina $-NR^4_2$, skupina $-NO_2$, atom vodíku, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-C(O)NR^4_2$, atom halogenu, skupina $-COR^{11}$, skupina $-SO_2R^3$, guanidinylová skupina, amidinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkyoxyalkylová skupina, skupina -SCN, skupina $-NHSO_2R^9$, skupina $-SO_2NR^4_2$, skupina -CN, skupina $-S(O)R^3$, perhalogenacylová skupina, perhalogenalkylová skupina, perhalogenalkoxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku,

01.06.01

alkinylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku a nižší alicyklická skupina, nebo společně L^2 a E^2 nebo E^2 a J^2 tvoří anelovanou cyklickou skupinu;

X^2 je popřípadě substituovaný můstek, který spojuje R^5 a atom fosforu prostřednictvím 1 až 3 atomů, včetně 0 až 1 heteroatomu vybraného z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry a kde atomem vázaným k atomu fosforu je atom uhlíku;

s podmínkou, že X^2 není substituovaná skupinou $-COOR^2$, skupinou $-SO_2R^1$ nebo skupinou $-PO_3R^1_2$;

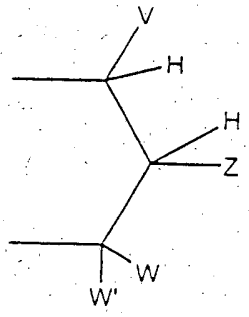
Y je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -O-, a skupina $-NR^6-$;

když Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná ke skupině -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 -alkylaryl, 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, -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina a -alkyl-S-S-S-alkylhydroxylová skupina,

když Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 vázaná ke skupině $-NR^6-$ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$, skupina $-C(R^4)_2COOR^3$, skupina $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR$ a skupina -cykloalkylen-$COOR^3$;

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

01.06.01



kde V, 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-alkinylová skupina; nebo

dohromady jsou V a Z vázány prostřednictvím dalších 3-5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů, popřípadě jeden heteroatom, substituované hydroxylovou skupinou, acyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou nebo aryloxykarbonyloxyskupinou vázanou k atomu uhlíku, který je tři atomy od obou skupin Y vázaných k fosforu; nebo

jsou V a Z dohromady vázány prostřednictvím dalších 3-5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, která je kondenzovaná k arylové skupině v polohách beta a gama vzhledem k Y vázané k fosforu;

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 atomů uhlíku, který je tři atomy od Y vázané k fosforu;

01.06.01

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

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;

Z je 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 $-CHR^2-OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-CHR^2N_3$, skupina $-CH_2$aryl, skupina -CH(aryl)OH, skupina $-CH(CH=CR^2_2)OH$, skupina $-CH(C\equiv CR^2)OH$, 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 $-NHCO_2R^3$, $-CH_2$NHarylová skupina, skupina $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^2$-;

p je celé číslo 2 nebo 3;

q je celé číslo 1 nebo 2;

pod podmínkou, že:

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

b) když Z je skupina $-R^2$, potom nejméně jedna ze skupin V, W, a W' není atom vodíku; alkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo alicyklická skupina;

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

01.06.01

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, nebo společně R^4 a R^4 tvoří cyklickou alkylovou skupinu;

R^6 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižší acylová skupina;

každá skupina R^9 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina nebo společně R^9 a R^9 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

jejich farmaceuticky přijatelná proléčiva a soli.

Výhodnou skupinou G´´ je skupina -S-.

Výhodnými skupinami A^2, L^2, E^2 a J^2 jsou atom vodíku, $-NR^4_2$, skupina -S-C=N, atom halogenu, skupina $-OR^3$, hydroxylová skupina, skupina -alkyl(OH), arylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina, skupina $-SR^3$, nižší perhalogenalkylová skupina a alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo společně L^2 a E^2 tvoří anelovanou cyklickou skupinu. Výhodněji jsou A^2, L^2, E^2 a J^2 atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina -S-C=N, atom halogenu, nižší alkoxyskupina, hydroxylová skupina, nižší alkyl(hydroxy) skupina, nižší arylová skupina a alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo společně L^2 a E^2 tvoří anelovanou cyklickou skupinu. Zvláště výhodnými skupinami J^2 jsou atom vodíku a nižší alkylová skupina. Zvláště výhodnými skupinami A^2 jsou

01.06.01

aminoskupina, atom vodíku, atom halogenu a alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny, kde L^2 a E^2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina -S-C=N, nižší alkoxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, nižší alkyl(hydroxy) skupina, nižší arylová skupina a atom halogenu nebo společně L^2 a E^2 tvoří anelovanou cyklickou skupinu obsahující další 4 atomy uhlíku.

Mezi výhodné skupiny X^2 patří skupina -alkyl-, skupina -alkenyl-, skupina -alkinyl-, skupina -alkylen-NR^4-, skupina -alkylen-O-, skupina alkylen-S-, skupina -C(O)-alkylen-, a skupina -alkylen-C(O)-. Výhodněji mezi X^2 patří skupina -alkylen-O-, skupina alkylen-S- a skupina -alkyl-. Zvláště výhodně je skupinou X^2 skupina -methylenoxy-.

V jednom aspektu jsou výhodné sloučeniny vzorce X, kde A^2 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, aminoskupina, methylová skupina, atom chloru a atom bromu;

L^2 je atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom halogenu, nižší alkyloxyskupina, hydroxylová skupina, skupina -alkenylen-OH, nebo společně se skuponou E^2 tvoří cyklickou skupinu zahrnující arylovou skupinu, cyklickou alkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, heterocyklickou alkylovou skupinu;

E^2 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří, nižší alkylová skupina, atom halogenu, skupina SCN, nižší alkyloxykarbonylová skupina, nižší alkyloxyskupina, nebo společně s L^2 tvoří cyklickou skupinu zahrnující arylovou skupinu, cyklickou alkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heterocyklickou alkylovou skupinu;

01.06.01

J^2 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, atom halogenu a nižší alkylová skupina;

G" is skupina -S-;

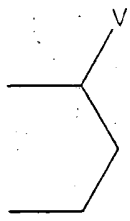
X^2 je skupina $-CH_2O-$; a

nejméně jedna skupina Y je skupina -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva. Zvláště výhodné jsou také sloučeniny, kde A^2 je skupina NH_2, G" je skupina -S-, L^2 je Et, E^2 je skupina SCN, a J^2 je atom vodíku. Výhodnější jsou sloučeniny, kde Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 je popřípadě substituovaná fenylová skupina, zatímco druhá skupina Y je skupina -NH-, a její odpovídající skupina R^1 je skupina $-C(R^2)_2-COOR^3$. Když R^1 je skupina $-CHR^3COOR^3$, potom odpovídající skupina $-NR^6-*CHR^3COOR^3$, má s výhodou stereochemii L.

Výhodnější jsou také sloučeniny, kde jedna skupina Y je -O- a její odpovídající skupina R^1 je fenylová skupina, zatímco druhá skupina Y je -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina $-CH(Me)CO_2Et$.

Ve sloučeninách vzorce I a X s výhodou obě skupiny Y jsou -O-; nebo jedna skupina Y je -O- a druhá skupina Y je skupina $-NR^6-$. Když je pouze jedna skupina Y skupina $-NR^6-$, s výhodou skupina Y bližší k W a W' je skupina -O-. Nejvýhodnější jsou proléčiva, kde jsou obě skupiny Y skupina -O-.

V jiném zvláště výhodném aspektu jsou obě skupiny Y skupina -O- a R^1 a R^1 jsou společně skupina



01.06.01

a V je fenylová skupina substituovaná 1 až 3 atomy halogenu. Zvláště výhodné jsou 3-brom-4-fluorfenylová skupina, 3-chlorfenylová skupina, 3-bromfenylová skupina a 3,5-dichlorfenylová skupina.

V jiném zvláště výhodném aspektu je jedna skupina Y skupina -O- a odpovídající skupina R^1 je fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná 1 až 2 substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina $-NHC(O)CH_3$, skupina -F, skupina -Cl, skupina -Br, skupina $-C(O)OCH_2CH_3$ a skupina $-CH_3$; zatímco druhá skupina Y je skupina $-NR^6-$ a odpovídající skupina R^1 je skupina $-C(R^2)COOR^3$; každá skupina R^2 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, methylová skupina a skupina $-CH_2CH_3$. Výhodněji je R^6 atom vodíku a R^1 vázaná k -NH- je skupina $-CH(Me)CO_2Et$.

Obecně jsou výhodné substituenty V, Z, W, a W' ve vzorci I a X vybrány tak, že mají jednu nebo více z 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 hmotnsot, 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:

01.06.01

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 (mnapříklad 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

01-06-01

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);

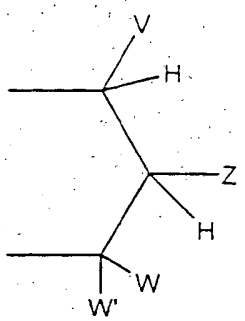
a

(6) umožňují vznik farmakologicky aktivního produktu.

V jiném aspektu je výhodné, když Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná k -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 -alkylarylová skupina, 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-$SC(O)R^3$ a -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina;

když Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 vázaná ke skupině $-NR^6-$ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$, skupina $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR^3$, skupina $-C(R^4)_2COOR^3$ a skupina -cykloalkylen-$COOR^3$;

nebo když každá skupina Y je nezávisle vybraná ze skupiny -O- a $-NR^6-$, potom společně R^1 a R^1 jsou



01.06.01

kde

V, 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-alkinylová skupina nebo

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 atomů uhlíku, který je tři atomy od Y vázané k fosforu;

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

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;

Z je 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 $-CHR^2-OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-NHCOR^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, skupina $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^2-$;

01.06.01

p je celé číslo 2 nebo 3;

q je celé číslo 1 nebo 2;

pod podmínkou, že:

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

b) když Z je skupina $-R^2$, potom nejméně jedna ze skupin V, W, a W' není atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina nebo alicyklická skupina; a

c) 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 vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nižší alkylová skupina.

Výhodnější jsou takové sloučeniny, kde když 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; a

když Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 vázaná k této skupině $-NR^6-$ je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^4)_2-COOR^3$, a skupina $-C(R^2)_2COOR^3$; a druhá skupina Y je skupina -O- a potom R^1 vázaná k této skupině -O- je vybrána ze skupiny, kterou tvoří popřípadě substituovaná arylová skupina, skupina $-C(R^2)_2O-C(O)R^3$ a skupina $-C(R^2)_2OC(O)OR^3$.

V jiném aspektu když jedna skupina Y je -O-, potom její odpovídající skupina R^1 je fenylová skupina, a druhá skupina Y je skupina -NH-, a její odpovídající skupina R^1 je skupina -CH_2CO_2Et.

V jiném výhodném aspektu když jedna skupina Y je -O-, její odpovídající skupina R^1 je fenylová skupina, a druhá skupina Y je skupina -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -$C(Me)_2CO_2Et$.

V jiném výhodném aspektu když jedna skupina Y je -O-, její odpovídající skupina R^1 je 4-$NHC(O)CH_3$-fenylová skupina a druhá skupina Y je -NH-, a její odpovídající skupina R^1 je skupina -CH_2COOEt.

V jiném výhodném aspektu když jedna skupina Y je -O-, její odpovídající skupina R^1 je 2-CO_2Et-fenylová skupina, a druhá skupina Y je -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -CH_2CO_2Et.

V jiném výhodném aspektu když jedna skupina Y je -O-, potom její odpovídající skupina R^1 je 2-CH_3-fenylová skupina, druhá skupina Y je -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -CH_2CO_2Et.

V jiném aspektu jsou výhodné sloučeniny, kde obě skupiny Y jsou -O- a R^1 je arylová skupina nebo -$C(R^2)_2$-arylová skupina.

Výhodné jsou také sloučeniny, kde obě skupiny Y jsou -O- a nejméně jedna skupina R^1 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -$C(R^2)_2$-$OC(O)R^3$ a skupina -$C(R^2)_2$-$OC(O)OR^3$.

V jiném aspektu jsou výhodné sloučeniny, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a nejméně jedna skupina R^1 je -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina, skupina -alkyl-S-$C(O)R^3$ a -alkyl-S-S-

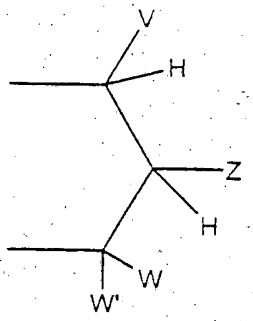
01.06.01

S-alkylhydroxylová skupina nebo společně R^1 a R^1 jsou skupina -alkyl-S-S-alkyl- za vzniku cyklické skupiny.

V jednom aspektu jsou zvláště výhodné sloučeniny, kde obě skupiny Y jsou -O- a R^1 je atom vodíku.

V jiném aspektu jsou výhodné sloučeniny, kde obě skupiny Y jsou -O- a R^1 je skupina $-CH_2OC(O)OEt$.

Výhodnější jsou sloučeniny, kde nejméně jedna skupina Y je -O- a R^1 a R^1 jsou společně skupina



kde

V, 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-alkinylová skupina nebo

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 atomů uhlíku, který je tři atomy od Y vázané k fosforu;

01.06.01

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

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;

Z je 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 $-CHR^2-OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-NHCOR^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, skupina $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^2-$;

p je celé číslo 2 nebo 3;

pod podmínkou, že:

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

b) když Z je skupina $-R^2$, potom nejméně jedna ze skupin V, W, a W' není atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina nebo alicyklická skupina; a

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

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

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

01.06.01

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

V jednom aspektu jsou výhodnější sloučeniny, 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 na jmenované skupině $-NR^6-$ je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^4)_2COOR^3$ a skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$. Zvláště výhodné jsou sloučeniny, kde R^1 vázaná k -O- je -fenylová skupina a R^1 vázaná k -NH- je skupina $-CH(Me)CO_2Et$, a skupina $-NH*CH(Me)CO_2Et$ je v konfiguraci L.

Zvláště výhodné jsou takové sloučeniny, kde R^1 vázaná k -O- je vybrána ze skupiny, kterou tvoří fenylová skupina a fenylová skupina substituovaná 1 až 2 substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina NHAc, skupina -F, skupina -Cl, skupina -Br, skupina -COOEt, a skupina $-CH_3$; a R^1 vázaná k $-NR^6$ je skupina $-C(R^2)_2COOR^3$, kde R^2 a R^3 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, methylová skupina a ethylová skupina. Z těchto sloučenin, když R^1 vázaná k -O- je fenylová skupina substituovaná skupinou -NHAc nebo skupinou -COOEt, potom s výhodou každá skupina -NHAc je v poloze 4 a každá skupina -COOEt je v poloze 2. Výhodnější jsou sloučeniny, kde substituenty na substituované fenylové skupině jsou skupina $4-NHC(O)CH_3$, skupina -Cl, skupina -Br, skupina $2-C(O)OCH_2CH_3$, nebo skupina $-CH_3$.

Výhodnějšími skupinami V ve vzorci VI jsou arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina a substituovaná heteoarylová skupina. S výhodou je Y skupina -O-. Mezi zvláště výhodné arylové skupiny a substituované arylové skupiny patří fenylová skupina a fenylová skupina substituovaná 1 až 3 atomy halogenu. Zvláště výhodné jsou 3,5-dichlorfenylová skupina, 3-brom-4-fluorfenylová skupina, 3-chlorfenylová skupina a 3-bromfenylová skupina.

01.06.01

Je také zvláště výhodné, když V je vybrána ze skupiny, kterou tvoří monocyklická heteroarylová skupina a monocyklická substituovaná heteroarylová skupina obsahující nejméně jeden atom dusíku. Nejvýhodnější je, když tato heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina je 4-pyridylová skupina a 3-brompyridylová skupina.

Je také výhodné, když jsou V a Z vázány dohromady prostřednictvím 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, která je kondenzovaná k arylové skupině v poloze beta a gama vzhledem Y vázané k atomu fosforu. V takových sloučeninách jmenovaná arylová skupina je popřípadě substituovaná monocyklická arylová skupina a spojení mezi Z a gama polohou 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 jiném aspektu je výhodné, když V a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 atomů uhlíku za vzniku popřípadě susbtituované cyklické skupiny obsahující 6 atomů uhlíku a monosubstituované jedním substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, acyloxyskupina, alkosykarbonyloxyskupina, alkylthiokarbonyloxyskupina a aryloxykarbonyloxyskupina, vázaným ke jemnovanému atomu uhlíku, který je tři atomy od Y vázané k atomu fosforu. V těchto sloučeninách je výhodnější, když V a W tvoří cyklickou skupinu vybranou ze skupiny, kterou tvoří skupina $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, skupina $CH_2CH-(OCOR^3)-CH_2-$ a skupina $-CH_2CH(OCO_2)R^3)-CH_2-$.

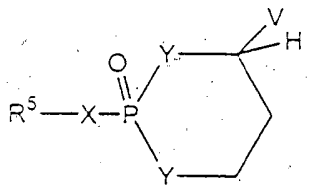
Jinou výhodnou skupinou V je 1-alkenová skupina. O oxidaci enzymy p450 je známo, že probíhá na benzylových a allylových atomech uhlíku.

V jednom aspektu je výhodou skupinou V atom vodíku, když Z je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2OCOR^3$ a skupina $-CHR^2OCO_2R^3$.

V jiném aspektu je V arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina, výhodné skupiny Z zahrnují skupinu $-OR^2$, skupinu $-SR^2-$, skupinu $-CHR^2N_3$, skupinu $-R^2$, skupinu $-NR^2_2$, skupinu $-OCOR^2$, skupinu $-OCO_2R^3$, skupinu $-SCOR^3$, skupinu $-SCO_2R^3$, skupinu $-NHCOR^2-$, skupinu $-NHCO_2R^3$, $-CH_2NH$arylová skupinu, skupinu $-(CH_2)_pOR^2$ a skupinu $-(CH_2)_p-SR^2$. Mezi výhodnější skupiny Z patří skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-OCOR^2$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina $-CH_3$, skupina $-NHCOR^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, skupina $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina, $-(CH_2)_p-SR^2$. Mezi nejvýhodnější skupiny Z patří skupina $-OR^2$, atomm vodíku, skupina $-OCOR^2$, skupina $-OCO_2R^3$ a skupina $-NHCOR^2$.

Mezi výhodné skupiny W a W' patří atom vodíku, skupina R^3, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina. S výhodou jsou W a W' stejná skupina. Výhodnější je, když W a W' jsou atom vodíku.

V jednom aspektu je výhodné proléčivo vzorce VI:



VI

kde:

V je vybrána ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkinylová skupina. Výhodnějšími skupinami V ve vzorci VI jsou arylová

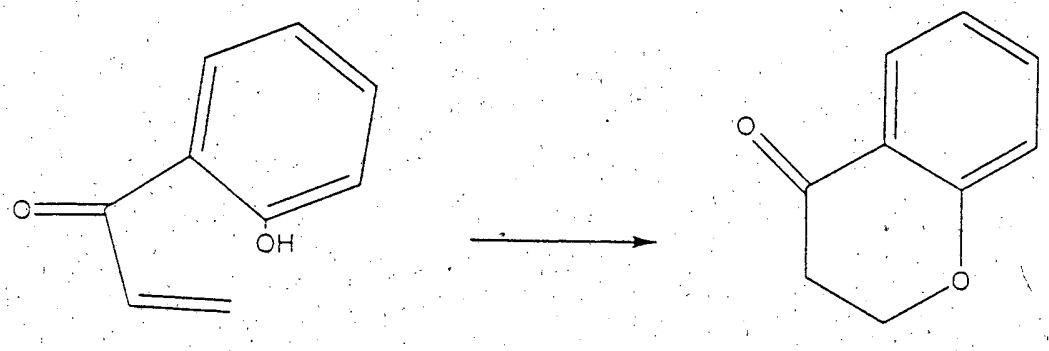
01.06.01

skupina, substituovaná heteroarylová skupina a substituovaná heteroarylová skupina. S výhodou je Y skupina -O-. Zvláště výhodná arylová skupina a substituovaná arylová skupina je fenylová skupina a substituovaná fenylová skupina. Zvláště výhodnými heteroarylovými skupinami jsou monocyklická substituovaná a nesubstituovaná heteroarylová skupina. Zvláště výhodně je to 4-pyridylová skupina a 3-brompyridylová skupina.

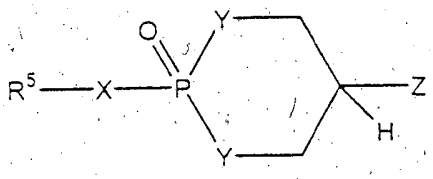
V jednom aspektu sloučeniny vzorce VI s výhodou obsahují skupinu Z, kterou je atom vodíku, alkylová skupina, alicyklická skupina, hydroxylová skupina, alkoxyskupina, skupina OC(O)R, skupina OC(O)OR nebo skupina NHCOR. Výhodné jsou takové skupiny, kde Z je skupna snižující sklon k tvorbě vedlejšího produktu, vinylarylketonu, který podléhá Michaelově adici. Výhodnými skupinami Z jsou skupiny, které poskytují elektrony vinylové skupině, což je známá strategie pro potlačení sklonu α,β-nenasycených karbonylových sloučenin podléhat Michaelově adici. Například methylová skupina v podobné poloze na akrylamidu nevede k žádné mutagenní aktivitě, zatímco nesubstituovaný vinylový analog je vysoce mutagenní. Další skupiny mohou sloužit podobným způsobem, například Z = OR, NHAc a tak dále. Další skupiny mohou také předcházet Michaelově adici, přičemž se jedná zejména o skupiny, které vedou k odstranění dvojné vazby jako celku, jako když Z = OH, -OC(O)R, $-OCO_2R$ a NH_2, které budou po eliminační reakci rychle podléhat retautomerizaci. Určité skupiny W a W' jsou v této souvislosti také výhodné, protože tyto skupiny brání adiční reakci na atom uhlíku β nebo destabilizují produkt. Další výhodnou skupinou Z je skupina, která obsahuje nukleofilní skupinu schopnou adice na α,β-nenasycenou dvojnou vazbu po eliminační reakci, tj. skupina $(CH_2)_pSH$ nebo skupina $(CH_2)_nOH$, kde p je 2 nebo 3. Ještě jinou

01.06.01

výhodnou skupinou je skupina vázaná k V, která je schpná adice na α,β-nenasycenou dvojnou vazbu po eliminační reakci:



V jiném aspektu jsou výhodná proléčiva vzorce VII:



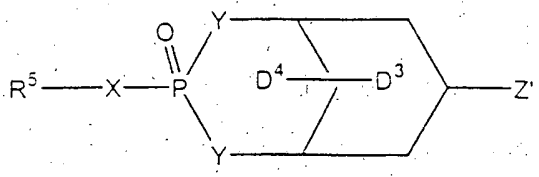
VII

kde:

Z je vybrána 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 $-CHR^2OC(S)OR^3$. S výhodou je Y skupina -O-. Mezi výhodnější skupiny patří skupina $-CHR^2-OH$, skupina $-CHR^2OC(O)R^3$ a skupina $-CHR^2OCO_2R^3$.

V dalším aspektu jsou výhodná proléčiva vzorce VIII:



VIII

kde:

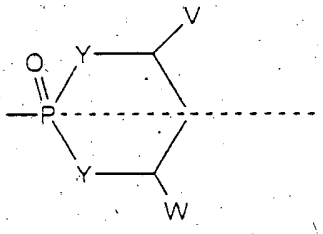
Z' je vybrána ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OCO_2R^3$ a skupina $-OC(O)SR^3$;

D^4 a D^3 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, skupina OR^2, hydroxylová skupina

01.06.01

a skupina $-OC(O)R^3$; pod podmínkou, že nejméně jedna skupina D^4 a D^3 je atom vodíku. S výhodou je Y skupina -O-.

V jednom výhodném 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 fosfonátová skupina proléčiva:



má rovinnou symetrii. S výhodou je Y skupina -O-.

V jiném výhodném provedení jsou W a W' atom vodíku, V je vybrána ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina a Z je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina OR^2 a skupina $-NHCOR^2$. Výhodnější jsou takové sloučeniny, kde Z je atom vodíku.

S výhodou je orální biologická využitelnost nejméně 5 %. Výhodněji je orální biologická využitelnost nejméně 10 %.

Oxidace p450 může být citlivá na stereochemii, která může být buď na fosforu nebo na atomu uhlíku nesoucím aromatickou skupinu. Proléčiva podle předkládaného vynálezu mají dvě izomerní formy na atomu fosforu. Výhodná je stereochemie, která umožňuje jak oxidační, tak eliminační reakci. Výhodná je stereochemie cis.

Výhodné sloučeniny vzorce VIII využívají skupinu Z´, která je schopná podlehnout oxidační reakci, která vede k nestabilnímu meziproduktu, který se prostřednictvím eliminační reakce štěpí

01.06.01

na odpovídající R^5-X-PO_3^{2-}, R^5-X-P(O)$(NHR^6)_2$, nebo R^5-X-P(O)(O$^-$)-$(NHR^6)^+$. Zvláště výhodně je Z´ hydroxylová skupina. Skupiny D^4 a D^3 jsou s výhodou atom vodíku, alkylová skupina a skupina -OR^2, skupina -OC(O)R^3, ale nejméně jedna ze skupin D^4 nebo D^3 musí být atom vodíku.

V následujících příkladech výhodných sloučeniny jsou výhodná následující proléčiva:

Acyloxyalkylestery;

Alkoxykarbonyloxyalkylestery;

Arylestery;

Benzyl a substituované benzylestery;

estery obsahující disulfid;

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

Substituované 3-ftalidylestery;

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;

Cyklické (1-arylpropan-1,3-diyl)y;

Monoarylester-monofosforamidáty substituované na atomu dusíku;

Bis-omega substituované laktonestery; a všechny směsné estery vznikající možnými kombinacemi esterů uvedených výše;

Výhodnější jsou následující látky.

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;

01.06.01

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 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-acetoxyfenyl)estery;

Bis-(4-hydroxyfenyl)estery;

Bis-(2-acetoxyfenyl)estery;

Bis-(3-acetoxyfenyl)estery;

Bis-(4-morfolinofenyl)estery;

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

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

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

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

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

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

01.06.01

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

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

Bis-(3-kyano-4-acetoxy)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;

01.06.01

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-fenyl-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)-(N(H)-CH(Me)CO_2Et).

O-fenyl-[N-(1-methoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)-(N(H)CH(Me)CO_2Me)

O-(3-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P-(O)(OPh-3-Cl)(NHCH(Me)CO_2Et)

O-(2-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P-(O)(OPh-2-Cl)(NHCH(Me)CO_2Et)

O-(4-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P-(O)(OPh-4-Cl)(NHCH(Me)CO_2Et)

O-(4-acetamidofenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-CH(Me)CO_2Et)

O-(2-ethoxykarbonylfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-2-CO_2Et)(NH-CH(Me)CO_2Et)

O-fenyl-(N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fosforamidáty (-P-(O)(OPh)(NHC(Me)$_2$$CO_2$Et)

O-fenyl-[N-(1-methoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)(NHC(Me)$_2$$CO_2$Me)

01.06.01

O-(3-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-C(Me)$_2$CO$_2$Et)

O-(2-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-C(Me)$_2$CO$_2$Et)

O-(4-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-4-l1)(NH-C(Me)$_2$CO$_2$Et)

O-(4-acetamidofenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-C(Me)$_2$CO$_2$Et)

O-(2-ethoxykarbonylfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)-ethyl]fosforamidáty (P(O)(OPh-2-CO$_2$Et)(NH-C(Me)$_2$CO$_2$Et)

O-fenyl-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)-(NH-CH$_2$CO$_2$Et)

O-fenyl-[N-(methoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)-(NH-CH$_2$CO$_2$Me)

O-(3-chlorfenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P-(O)(OPh-3-Cl)(NHCH$_2$CO$_2$Et)

O-(2-chlorfenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P-(O)(OPh-2-Cl)(NHCH$_2$CO$_2$Et)

O-(4-chlorfenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P-(O)(OPh-4-Cl)(NHCH$_2$CO$_2$Et)

O-(4-acetamidofenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-CH$_2$CO$_2$Et)

O-(2-ethoxykarbonylfenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-2-CO$_2$Et)(NH-CH$_2$CO$_2$Et)

Nejvýhodnější jsou následující:

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)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 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-(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;

01.06.01

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-(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-fenyl-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)-(NH-*CH(Me)CO_2Et)

O-fenyl-[N-(1-methoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)-(NH-*CH(Me)CO_2Me)

O-(3-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P-(O)(OPh-3-Cl)(NH-*CH(Me)CO_2Et)

O-(2-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P-(O)(OPh-2-Cl)(NH-*CH(Me)CO_2Et)

O-(4-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P-(O)(OPh-4-Cl)(NH-*CH(Me)CO_2Et)

O-(4-acetamidofenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-*CH(Me)CO_2Et)

O-(2-ethoxykarbonylfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-2-CO_2Et)(NH-*CH(Me)CO_2Et)

01.06.01

O-fenyl-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)(NHC(Me)$_2$CO$_2$Et)

O-fenyl-[N-(1-methoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)(NHC(Me)$_2$CO$_2$Me)

O-(3-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-C(Me)$_2$CO$_2$Et)

O-(2-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-C(Me)$_2$CO$_2$Et)

O-(4-chlorfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-C(Me)$_2$CO$_2$Et)

O-(4-acetamidofenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethyl]-fosforamidáty (-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-C(Me)$_2$CO$_2$Et)

O-(2-ethoxykarbonylfenyl)-[N-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl)-ethyl]fosforamidáty (P(O)(OPh-2-CO$_2$Et)(NH-C(Me)$_2$CO$_2$Et)

Ve výše uvedených proléčivech znamená hvězdička (*) u atomu uhlíku konfiguraci L.

O-fenyl-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)-(NH-CH$_2$CO$_2$Et)

O-fenyl-[N-(methoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh)-(NH-CH$_2$CO$_2$Me)

O-(3-chlorfenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-3-Cl)(NHCH$_2$CO$_2$Et)

O-(2-chlorfenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-2-Cl)(NHCH$_2$CO$_2$Et)

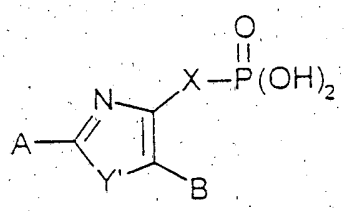
O-(4-chlorfenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-4-Cl)(NHCH$_2$CO$_2$Et)

O-(4-acetamidofenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-CH$_2$CO$_2$Et)

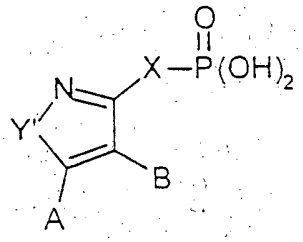
O-(2-ethoxykarbonylfenyl)-[N-(ethoxykarbonyl)methyl]fosforamidáty (-P(O)(OPh-2-CO$_2$Et)(NH-CH$_2$CO$_2$Et)

01.06.01

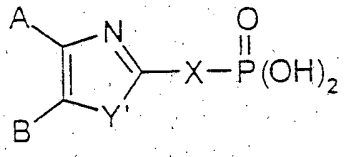
Výhodné jsou následující sloučeniny vzorce I, kde R^5 je thiazolylová skupina nebo oxazolylová skupina nebo selenazolylová skupina nebo pyrazolylová skupina nebo imidazolylová skupina nebo isoxazolylová skupina 1,2,4-triazolylová skupina nebo 1,2,4-thiadiazolylová skupina 1,2,4-oxadiazolylová skupina a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva. Tyto výhodné sloučeniny jsou uvedeny ve strukturách (i) až (iv) níže:



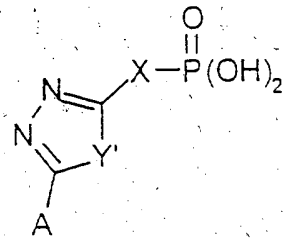
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

Výhodné sloučeniny jsou uvedené v tabulce 1 pomocí uvedených čísel přiřazených skupinám A, B, X a Y´ ve výše uvedených vzorcích i až iv podle následujícího pravidla: A.B.X.Y´. Pro každou skupinu jsou přiřazeny struktury číslu uvedenému v následujících tabulkách pro A, B, X a Y´. Používají se následující termíny: Pr-c je cyklopropylová skupina, Pr-n je n-propylová skupina, Pr-i je isopropylová skupina, Bu-n je n-butylová skupina, Bu-I je isobutylová skupina, Bu-c je cyklobutylová skupina, Bu-s je sek.butylová skupina, Bu-t je terc-butylová skupina a hexyl-c je cyklohexylová skupina.

Proměnná A je vybraná ze sedmi různých substituentů:

Skupiny A jsou označeny následujícími čísly:

01.06.01

Tabulka A

	1	2	3	4	5	6	7
A =	H	NH_2	Br	Cl	F	Me	CF_3

Proměnná B je rozdělena do 4 skupin, kdy každá uvádí devět různých substituentů.

Substituenty **skupiny 1** pro proměnnou B jsou označeny následujícími čísly:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
B =	H	Me	Et	Pr-n	Pr-i	Pr-c	Br	Cl	I

Substituenty **skupiny 2** pro proměnnou B jsou označeny následujícími čísly:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
B =	F	CN	CH_2Pr-c	CH_2OMe	neopentyl	C(O)OMe	OEt	SMe	C(O)SMe

Substituenty **skupiny 3** pro proměnnou B jsou označeny následujícími čísly:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
B =	SEt	4-pyridyl	Bu-c	C(O)OEt	NMe_2	SPr-n	CF_3	Bu-n	Bu-i

Substituenty **skupiny 4** pro proměnnou B jsou označeny následujícími čísly:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
B =	SPr-c	OPr-i	OPr-c	SPr-i	2-furanyl	2-thienyl	OMe	CH_2SMe	Bn

Proměnná X je vybraná z devíti různých substituentů.

Skupiny X jsou označeny následujícími čísly:

Tabulka X

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
X =	furan-2,5-diyl	pyridin-2,6-diyl	oxazol-2,5-diyl	C(O)-OCH_2	C(O)NH-CH_2	C(O)S-CH_2	C(O)N(Me)-CH_2	NHC(O)-CH_2	CH_2O-CH_2

Orientace skupin X je definována tak, že směřuje od heterocyklu k atomu fosforu tak, jak je uvedeno ve vzorci (i), (ii), (iii) a (iv).

Proměnná Y´ je vybraná ze šesti různých substituentů.

Substituenty Y´ jsou označeny následujícími čísly:

Tabulka Y:

	1	2	3	4	5	6
Y´ =	S	O	Se	NH	NMe	NEt

01.06.01

Tabulka 1

1.1.1.1	1.1.1.2	1.1.1.3	1.1.1.4	1.1.1.5	1.1.1.6	1.1.2.1	1.1.2.2	1.1.2.3	1.1.2.4
1.1.2.5	1.1.2.6	1.1.3.1	1.1.3.2	1.1.3.3	1.1.3.4	1.1.3.5	1.1.3.6	1.1.4.1	1.1.4.2
1.1.4.3	1.1.4.4	1.1.4.5	1.1.4.6	1.1.5.1	1.1.5.2	1.1.5.3	1.1.5.4	1.1.5.5	1.1.5.6
1.1.6.1	1.1.6.2	1.1.6.3	1.1.6.4	1.1.6.5	1.1.6.6	1.1.7.1	1.1.7.2	1.1.7.3	1.1.7.4
1.1.7.5	1.1.7.6	1.1.8.1	1.1.8.2	1.1.8.3	1.1.8.4	1.1.8.5	1.1.8.6	1.1.9.1	1.1.9.2
1.1.9.3	1.1.9.4	1.1.9.5	1.1.9.6	1.2.1.1	1.2.1.2	1.2.1.3	1.2.1.4	1.2.1.5	1.2.1.6
1.2.2.1	1.2.2.2	1.2.2.3	1.2.2.4	1.2.2.5	1.2.2.6	1.2.3.1	1.2.3.2	1.2.3.3	1.2.3.4
1.2.3.5	1.2.3.6	1.2.4.1	1.2.4.2	1.2.4.3	1.2.4.4	1.2.4.5	1.2.4.6	1.2.5.1	1.2.5.2
1.2.5.3	1.2.5.4	1.2.5.5	1.2.5.6	1.2.6.1	1.2.6.2	1.2.6.3	1.2.6.4	1.2.6.5	1.2.6.6
1.2.7.1	1.2.7.2	1.2.7.3	1.2.7.4	1.2.7.5	1.2.7.6	1.2.8.1	1.2.8.2	1.2.9.3	1.2.8.4
1.2.8.5	1.2.8.6	1.2.9.1	1.2.9.2	1.2.9.3	1.2.9.4	1.2.9.5	1.2.9.6	1.3.1.1	1.3.1.2
1.3.1.3	1.3.1.4	1.3.1.5	1.3.1.6	1.3.2.1	1.3.2.2	1.3.2.3	1.3.2.4	1.3.2.5	1.3.2.6
1.3.3.1	1.3.3.2	1.3.3.3	1.3.3.4	1.3.3.5	1.3.3.6	1.3.4.1	1.3.4.2	1.3.4.3	1.3.4.4
1.3.4.5	1.3.4.6	1.3.5.1	1.3.5.2	1.3.5.3	1.3.5.4	1.3.5.5	1.3.5.6	1.3.6.1	1.3.6.2
1.3.6.3	1.3.6.4	1.3.6.5	1.3.6.6	1.3.7.1	1.3.7.2	1.3.7.3	1.3.7.4	1.3.7.5	1.3.7.6
1.3.8.1	1.3.8.2	1.3.8.3	1.3.8.4	1.3.8.5	1.3.8.6	1.3.9.1	1.3.9.2	1.3.9.3	1.3.9.4
1.3.9.5	1.3.9.6	1.4.1.1	1.4.1.2	1.4.1.3	1.4.1.4	1.4.1.5	1.4.1.6	1.4.2.1	1.4.2.2
1.4.2.3	1.4.2.4	1.4.2.5	1.4.2.6	1.4.3.1	1.4.3.2	1.4.3.3	1.4.3.4	1.4.3.5	1.4.3.6
1.4.4.1	1.4.4.2	1.4.4.3	1.4.4.4	1.4.4.5	1.4.4.6	1.4.5.1	1.4.5.2	1.4.5.3	1.4.5.4
1.4.5.5	1.4.5.6	1.4.6.1	1.4.6.2	1.4.6.3	1.4.6.4	1.4.6.5	1.4.6.6	1.4.7.1	1.4.7.2
1.4.7.3	1.4.7.4	1.4.7.5	1.4.7.6	1.4.8.1	1.4.8.2	1.4.8.3	1.4.8.4	1.4.8.5	1.4.8.6
1.4.9.1	1.4.9.2	1.4.9.3	1.4.9.4	1.4.9.5	1.4.9.6	1.5.1.1	1.5.1.2	1.5.1.3	1.5.1.4
1.5.1.5	1.5.1.6	1.5.2.1	1.5.2.2	1.5.2.3	1.5.2.4	1.5.2.5	1.5.2.6	1.5.3.1	1.5.3.2
1.5.3.3	1.5.3.4	1.5.3.5	1.5.3.6	1.5.4.1	1.5.4.2	1.5.4.3	1.5.4.4	1.5.4.5	1.5.4.6
1.5.5.1	1.5.5.2	1.5.5.3	1.5.5.4	1.5.5.5	1.5.5.6	1.5.6.1	1.5.6.2	1.5.6.3	1.5.6.4
1.5.6.5	1.5.6.6	1.5.7.1	1.5.7.2	1.5.7.3	1.5.7.4	1.5.7.5	1.5.7.6	1.5.8.1	1.5.8.2
1.5.8.3	1.5.8.4	1.5.8.5	1.5.8.6	1.5.9.1	1.5.9.2	1.5.9.3	1.5.9.4	1.5.9.5	1.5.9.6
1.6.1.1	1.6.1.2	1.6.1.3	1.6.1.4	1.6.1.5	1.6.1.6	1.6.2.1	1.6.2.2	1.6.2.3	1.6.2.4
1.6.2.5	1.6.2.6	1.6.3.1	1.6.3.2	1.6.3.3	1.6.3.4	1.6.3.5	1.6.3.6	1.6.4.1	1.6.4.2
1.6.4.3	1.6.4.4	1.6.4.5	1.6.4.6	1.6.5.1	1.6.5.2	1.6.5.3	1.6.5.4	1.6.5.5	1.6.5.6
1.6.6.1	1.6.6.2	1.6.6.3	1.6.6.4	1.6.6.5	1.6.6.6	1.6.7.1	1.6.7.2	1.6.7.3	1.6.7.4
1.6.7.5	1.6.7.6	1.6.8.1	1.6.8.2	1.6.8.3	1.6.8.4	1.6.8.5	1.6.8.6	1.6.9.1	1.6.9.2
1.6.9.3	1.6.9.4	1.6.9.5	1.6.9.6	1.7.1.1	1.7.1.2	1.7.1.3	1.7.1.4	1.7.1.5	1.7.1.6
1.7.2.1	1.7.2.2	1.7.2.3	1.7.2.4	1.7.2.5	1.7.2.6	1.7.3.1	1.7.3.2	1.7.3.3	1.7.3.4
1.7.3.5	1.7.3.6	1.7.4.1	1.7.4.2	1.7.4.3	1.7.4.4	1.7.4.5	1.7.4.6	1.7.5.1	1.7.5.2
1.7.5.3	1.7.5.4	1.7.5.5	1.7.5.6	1.7.6.1	1.7.6.2	1.7.6.3	1.7.6.4	1.7.6.5	1.7.6.6
1.7.7.1	1.7.7.2	1.7.7.3	1.7.7.4	1.7.7.5	1.7.7.6	1.7.8.1	1.7.8.2	1.7.8.3	1.7.8.4
1.7.8.5	1.7.8.6	1.7.9.1	1.7.9.2	1.7.9.3	1.7.9.4	1.7.9.5	1.7.9.6	1.8.1.1	1.8.1.2
1.8.1.3	1.8.1.4	1.8.1.5	1.8.1.6	1.8.2.1	1.8.2.2	1.8.2.3	1.8.2.4	1.8.2.5	1.8.2.6
1.8.3.1	1.8.3.2	1.8.3.3	1.8.3.4	1.8.3.5	1.8.3.6	1.8.4.1	1.8.4.2	1.8.4.3	1.8.4.4
1.8.4.5	1.8.4.6	1.8.5.1	1.8.5.2	1.8.5.3	1.8.5.4	1.8.5.5	1.8.5.6	1.8.6.1	1.8.6.2
1.8.6.3	1.8.6.4	1.8.6.5	1.8.6.6	1.8.7.1	1.8.7.2	1.8.7.3	1.8.7.4	1.8.7.5	1.8.7.6
1.8.8.1	1.8.8.2	1.8.8.3	1.8.8.4	1.8.8.5	1.8.8.6	1.8.9.1	1.8.9.2	1.8.9.3	1.8.9.4
1.8.9.5	1.8.9.6	1.9.1.1	1.9.1.2	1.9.1.3	1.9.1.4	1.9.1.5	1.9.1.6	1.9.2.1	1.9.2.2
1.9.2.3	1.9.2.4	1.9.2.5	1.9.2.6	1.9.3.1	1.9.3.2	1.9.3.3	1.9.3.4	1.9.3.5	1.9.3.6

01.06.01

Tabulka 1 - pokračování

1.9.4.1	1.9.4.2	1.9.4.3	1.9.4.4	1.9.4.5	1.9.4.6	1.9.5.1	1.9.5.2	1.9.5.3	1.9.5.4
1.9.5.5	1.9.5.6	1.9.6.1	1.9.6.2	1.9.6.3	1.9.6.4	1.9.6.5	1.9.6.6	1.9.7.1	1.9.7.2
1.9.7.3	1.9.7.4	1.9.7.5	1.9.7.6	1.9.8.1	1.9.8.2	1.9.8.3	1.9.8.4	1.9.8.5	1.9.8.6
1.9.9.1	1.9.9.2	1.9.9.3	1.9.9.4	1.9.9.5	1.9.9.6	2.1.1.1	2.1.1.2	2.1-1.3	2.1.1.4
2.1.1.5	2.1.1.6	2.1.2.1	2.1.2.2	2.1.2.3	2.1.2.4	2.1.2.5	2.1.2.6	2.1.3.1	2.1.3.2
2.1.3.3	2.1.3.4	2.1.3.5	2.1.3.6	2.1.4.1	2.1.4.2	2.1.4.3	2.1.4.4	2.1.4.5	2.1.4.6
2.1.5.1	2.1.5.2	2.1.5.3	2.1.5.4	2.1.5.5	2.1.5.6	2.1.6.1	2.1.6.2	2.1.6.3	2.1.6.4
2.1.6.5	2.1.6.6	2.1.7.1	2.1.7.2	2.1.7.3	2.1.7.4	2.1.7.5	2.1.7.6	2.1.8.1	2.1.8.2
2.1.8.3	2.1.8.4	2.1.8.5	2.1.8.6	2.1.9.1	2.1.9.2	2.1.9.3	2.1.9.4	2.1.9.5	2.1.9.6
2.2.1.1	2.2.1.2	2.2.1.3	2.2.1.4	2.2.1.5	2.2.1.6	2.2.2.1	2.2.2.2	2.2.2.3	2.2.2.4
2.2.2.5	2.2.2.6	2.2.3.1	2.2.3.2	2.2.3.3	2.2.3.4	2.2.3.5	2.2.3.6	2.2.4.1	2.2.4.2
2.2.4.3	2.2.4.4	2.2.4.5	2.2.4.6	2.2.5.1	2.2.5.2	2.2.5.3	2.2.5.4	2.2.5.5	2.2.5.6
2.2.6.1	2.2.6.2	2.2.6.3	2.2.6.4	2.2.6.5	2.2.6.6	2.2.7.1	2.2.7.2	2.2.7.3	2.2.7.4
2.2.7.5	2.2.7.6	2.2.8.1	2.2.8.2	2.2.8.3	2.2.8.4	2.2.8.5	2.2.8.6	2.2.9.1	2.2.9.2
2.2.9.3	2.2.9.4	2.2.9.5	2.2.9.6	2.3.1.1	2.3.1.2	2.3.1.3	2.3.1.4	2.3.1.5	2.3.1.6
2.3.2.1	2.3.2.2	2.3.2.3	2.3.2.4	2.3.2.5	2.3.2.6	2.3.3.1	2.3.3.2	2.3.3.3	2.3.3.4
2.3.3.5	2.3.3.6	2.3.4.1	2.3.4.2	2.3.4.3	2.3.4.4	2.3.4.5	2.3.4.6	2.3.5.1	2.3.5.2
2.3.5.3	2.3.5.4	2.3.5.5	2.3.5.6	2.3.6.1	2.3.6.2	2.3.6.3	2.3.6.4	2.3.6.5	2.3.6.6
2.3.7.1	2.3.7.2	2.3.7.3	2.3.7.4	2.3.7.5	2.3.7.6	2.3.8.1	2.3.8.2	2.3.8.3	2.3.8.4
2.3.8.5	2.3.8.6	2.3.9.1	2.3.9.2	2.3.9.3	2.3.9.4	2.3.9.5	2.3.9.6	2.4.1.1	2.4.1.2
2.4.1.3	2.4.1.4	2.4.1.5	2.4.1.6	2.4.2.1	2.4.2.2	2.4.2.3	2.4.2.4	2.4.2.5	2.4.2.6
2.4.3.1	2.4.3.2	2.4.3.3	2.4.3.4	2.4.3.5	2.4.3.6	2.4.4.1	2.4.4.2	2.4.4.3	2.4.4.4
2.4.4.5	2.4.4.6	2.4.5.1	2.4.5.2	2.4.5.3	2.4.5.4	2.4.5.5	2.4.5.6	2.4.6.1	2.4.6.2
2.4.6.3	2.4.6.4	2.4.6.5	2.4.6.6	2.4.7.1	2.4.7.2	2.4.7.3	2.4.7.4	2.4.7.5	2.4.7.6
2.4.8.1	2.4.8.2	2.4.8.3	2.4.8.4	2.4.8.5	2.4.8.6	2.4.9.1	2.4.9.2	2.4.9.3	2.4.9.4
2.4.9.5	2.4.9.6	2.5.1.1	2.5.1.2	2.5.1.3	2.5.1.4	2.5.1.5	2.5.1.6	2.5.2.1	2.5.2.2
2.5.2.3	2.5.2.4	2.5.2.5	2.5.2.6	2.5.3.1	2.5.3.2	2.5.3.3	2.5.3.4	2.5.3.5	2.5.3.6
2.5.4.1	2.5.4.2	2.5.4.3	2.5.4.4	2.5.4.5	2.5.4.6	2.5.5.1	2.5.5.2	2.5.5.3	2.5.5.4
2.5.5.5	2.5.5.6	2.5.6.1	2.5.6.2	2.5.6.3	2.5.6.4	2.5.6.5	2.5.6.6	2.5.7.1	2.5.7.2
2.5.7.3	2.5.7.4	2.5.7.5	2.5.7.6	2.5.8.1	2.5.8.2	2.5.8.3	2.5.8.4	2.5.8.5	2.5.8.6
2.5.9.1	2.5.9.2	2.5.9.3	2.5.9.4	2.5.9.5	2.5.9.6	2.6.1.1	2.6.1.2	2.6.1.3	2.6.1.4
2.6.1.5	2.6.1.6	2.6.2.1	2.6.2.2	2.6.2.3	2.6.2.4	2.6.2.5	2.6.2.6	2.6.3.1	2.6.3.2
2.6.3.3	2.6.3.4	2.6.3.5	2.6.3.6	2.6.4.1	2.6.4.2	2.6.4.3	2.6.4.4	2.6.4.5	2.6.4.6
2.6.5.1	2.6.5.2	2.6.5.3	2.6.5.4	2.6.5.5	2.6.5.6	2.6.6.1	2.6.6.2	2.6.6.3	2.6.6.4
2.6.6.5	2.6.6.6	2.6.7.1	2.6.7.2	2.6.7.3	2.6.7.4	2.6.7.5	2.6.7.6	2.6.8.1	2.6.8.2
2.6.8.3	2.6.8.4	2.6.8.5	2.6.8.6	2.6.9.1	2.6.9.2	2.6.9.3	2.6.9.4	2.6.9.5	2.6.9.6
2.7.1.1	2.7.1.2	2.7.1.3	2.7.1.4	2.7.1.5	2.7.1.6	2.7.2.1	2.7.2.2	2.7.2.3	2.7.2.4
2.7.2.5	2.7.2.6	2.7.3.1	2.7.3.2	2.7.3.3	2.7.3.4	2.7.3.5	2.7.3.6	2.7.4.1	2.7.4.2
2.7.4.3	2.7.4.4	2.7.4.5	2.7.4.6	2.7.5.1	2.7.5.2	2.7.5.3	2.7.5.4	2.7.5.5	2.7.5.6
2.7.6.1	2.7.6.2	2.7.6.3	2.7.6.4	2.7.6.5	2.7.6.6	2.7.7.1	2.7.7.2	2.7.7.3	2.7.7.4
2.7.7.5	2.7.7.6	2.7.8.1	2.7.8.2	2.7.8.3	2.7.8.4	2.7.8.5	2.7.8.6	2.7.9.1	2.7.9.2
2.7.9.3	2.7.9.4	2.7.9.5	2.7.9.6	2.8.1.1	2.8.1.2	2.8.1.3	2.8.1.4	2.8.1.5	2.8.1.6
2.8.2.1	2.8.2.2	2.8.2.3	2.8.2.4	2.8.2.5	2.8.2.6	2.8.3.1	2.8.3.2	2.8.3.3	2.8.3.4
2.8.3.5	2.8.3.6	2.8.4.1	2.8.4.2	2.8.4.3	2.8.4.4	2.8.4.5	2.8.4.6	2.8.5.1	2.8.5.2
2.8.5.3	2.8.5.4	2.8.5.5	2.8.5.6	2.8.6.1	2.8.6.2	2.8.6.3	2.8.6.4	2.8.6.5	2.8.6.6
2.8.7.1	2.8.7.2	2.8.7.3	2.8.7.4	2.8.7.5	2.8.7.6	2.8.8.1	2.8.8.2	2.8.8.3	2.8.8.4

01.06.01

Tabulka 1 - pokračování

2.8.8.5	2.8.8.6	2.8.9.1	2.8.9.2	2.8.9.3	2.8.9.4	2.8.9.5	2.8.9.6	2.9.1.1	2.9.1.2
2.9.1.3	2.9.1.4	2.9.1.5	2.9.1.6	2.9.2.1	2.9.2.2	2.9.2.3	2.9.2.4	2.9.2.5	2.9.2.6
2.9.3.1	2.9.3.2	2.9.3.3	2.9.3.4	2.9.3.5	2.9.3.6	2.9.4.1	2.9.4.2	2.9.4.3	2.9.4.4
2.9.4.5	2.9.4.6	2.9.5.1	2.9.5.2	2.9.5.3	2.9.5.4	2.9.5.5	2.9.5.6	2.9.6.1	2.9.6.2
2.9.6.3	2.9.6.4	2.9.6.5	2.9.6.6	2.9.7.1	2.9.7.2	2.9.7.3	2.9.7.4	2.9.7.5	2.9.7.6
2.9.8.1	2.9.8.2	2.9.8.3	2.9.8.4	2.9.8.5	2.9.8.6	2.9.9.1	2.9.9.2	2.9.9.3	2.9.9.4
2.9.9.5	2.9.9.6	3.1.1.1	3.1.1.2	3.1.1.3	3.1.1.4	3.1.1.5	3.1.1.6	3.1.2.1	3.1.2.2
3.1.2.3	3.1.2.4	3.1.2.5	3.1.2.6	3.1.3.1	3.1.3.2	3.1.3.3	3.1.3.4	3.1.3.5	3.1.3.6
3.1.4.1	3.1.4.2	3.1.4.3	3.1.4.4	3.1.4.5	3.1.4.6	3.1.5.1	3.1.5.2	3.1.5.3	3.1.5.4
3.1.5.5	3.1.5.6	3.1.6.1	3.1.6.2	3.1.6.3	3.1.6.4	3.1.6.5	3.1.6.6	3.1.7.1	3.1.7.2
3.1.7.3	3.1.7.4	3.1.7.5	3.1.7.6	3.1.8.1	3.1.8.2	3.1.8.3	3.1.8.4	3.1.8.5	3.1.8.6
3.1.9.1	3.1.9.2	3.1.9.3	3.1.9.4	3.1.9.5	3.1.9.6	3.2.1.1	3.2.1.2	3.2.1.3	3.2.1.4
3.2.1.5	3.2.1.6	3.2.2.1	3.2.2.2	3.2.2.3	3.2.2.4	3.2.2.5	3.2.2.6	3.2.3.1	3.2.3.2
3.2.3.3	3.2.3.4	3.2.3.5	3.2.3.6	3.2.4.1	3.2.4.2	3.2.4.3	3.2.4.4	3.2.4.5	3.2.4.6
3.2.5.1	3.2.5.2	3.2.5.3	3.2.5.4	3.2.5.5	3.2.5.6	3.2.6.1	3.2.6.2	3.2.6.3	3.2.6.4
3.2.6.5	3.2.6.6	3.2.7.1	3.2.7.2	3.2.7.3	3.2.7.4	3.2.7.5	3.2.7.6	3.2.8.1	3.2.8.2
3.2.8.3	3.2.8.4	3.2.8.5	3.2.8.6	3.2.9.1	3.2.9.2	3.2.9.3	3.2.9.4	3.2.9.5	3.2.9.6
3.3.1.1	3.3.1.2	3.3.1.3	3.3.1.4	3.3.1.5	3.3.1.6	3.3.2.1	3.3.2.2	3.3.2.3	3.3.2.4
3.3.2.5	3.3.2.6	3.3.3.1	3.3.3.2	3.3.3.3	3.3.3.4	3.3.3.5	3.3.3.6	3.3.4.1	3.3.4.2
3.3.4.3	3.3.4.4	3.3.4.5	3.3.4.6	3.3.5.1	3.3.5.2	3.3.5.3	3.3.5.4	3.3.5.5	3.3.5.6
3.3.6.1	3.3.6.2	3.3.6.3	3.3.6.4	3.3.6.5	3.3.6.6	3.3.7.1	3.3.7.2	3.3.7.3	3.3.7.4
3.3.7.5	3.3.7.6	3.3.8.1	3.3.8.2	3.3.8.3	3.3.8.4	3.3.8.5	3.3.8.6	3.3.9.1	3.3.9.2
3.3.9.3	3.3.9.4	3.3.9.5	3.3.9.6	3.4.1.1	3.4.1.2	3.4.1.3	3.4.1.4	3.4.1.5	3.4.1.6
3.4.2.1	3.4.2.2	3.4.2.3	3.4.2.4	3.4.2.5	3.4.2.6	3.4.3.1	3.4.3.2	3.4.3.3	3.4.3.4
3.4.3.5	3.4.3.6	3.4.4.1	3.4.4.2	3.4.4.3	3.4.4.4	3.4.4.5	3.4.4.6	3.4.5.1	3.4.5.2
3.4.5.3	3.4.5.4	3.4.5.5	3.4.5.6	3.4.6.1	3.4.6.2	3.4.6.3	3.4.6.4	3.4.6.5	3.4.6.6
3.4.7.1	3.4.7.2	3.4.7.3	3.4.7.4	3.4.7.5	3.4.7.6	3.4.8.1	3.4.8.2	3.4.8.3	3.4.8.4
3.4.8.5	3.4.8.6	3.4.9.1	3.4.9.2	3.4.9.3	3.4.9.4	3.4.9.5	3.4.9.6	3.5.1.1	3.5.1.2
3.5.1.3	3.5.1.4	3.5.1.5	3.5.1.6	3.5.2.1	3.5.2.2	3.5.2.3	3.5.2.4	3.5.2.5	3.5.2.6
3.5.3.1	3.5.3.2	3.5.3.3	3.5.3.4	3.5.3.5	3.5.3.6	3.5.4.1	3.5.4.2	3.5.4.3	3.5.4.4
3.5.4.5	3.5.4.6	3.5.5.1	3.5.5.2	3.5.5.3	3.5.5.4	3.5.5.5	3.5.5.6	3.5.6.1	3.5.6.2
3.5.6.3	3.5.6.4	3.5.6.5	3.5.6.6	3.5.7.1	3.5.7.2	3.5.7.3	3.5.7.4	3.5.7.5	3.5.7.6
3.5.8.1	3.5.8.2	3.5.8.3	3.5.8.4	3.5.8.5	3.5.8.6	3.5.9.1	3.5.9.2	3.5.9.3	3.5.9.4
3.5.9.5	3.5.9.6	3.6.1.1	3.6.1.2	3.6.1.3	3.6.1.4	3.6.1.5	3.6.1.6	3.6.2.1	3.6.2.2
3.6.2.3	3.6.2.4	3.6.2.5	3.6.2.6	3.6.3.1	3.6.3.2	3.6.3.3	3.6.3.4	3.6.3.5	3.6.3.6
3.6.4.1	3.6.4.2	3.6.4.3	3.6.4.4	3.6.4.5	3.6.4.6	3.6.5.1	3.6.5.2	3.6.5.3	3.6.5.4
3.6.5.5	3.6.5.6	3.6.6.1	3.6.6.2	3.6.6.3	3.6.6.4	3.6.6.5	3.6.6.6	3.6.7.1	3.6.7.2
3.6.7.3	3.6.7.4	3.6.7.5	3.6.7.6	3.6.8.1	3.6.8.2	3.6.8.3	3.6.8.4	3.6-8.5	3.6.8.6
3.6.9.1	3.6.9.2	3.6.9.3	3.6.9.4	3.6.9.5	3.6.9.6	3.7.1.1	3.7.1.2	3.7.1.3	3.7.1.4
3.7.1.5	3.7.1.6	3.7.2.1	3.7.2.2	3.7.2.3	3.7.2.4	3.7.2.5	3.7.2.6	3.7.3.1	3.7.3.2
3.7.3.3	3.7.3.4	3.7.3.5	3.7.3.6	3.7.4.1	3.7.4.2	3.7.4.3	3.7.4.4	3.7.4.5	3.7.4.6
3.7.5.1	3.7.5.2	3.7.5.3	3.7.5.4	3.7.5.5	3.7.5.6	3.7.6.1	3.7.6.2	3.7.6.3	3.7.6.4
3.7.6.5	3.7.6.6	3.7.7.1	3.7.7.2	3.7.7.3	3.7.7.4	3.7.7.5	3.7.7.6	3.7.8.1	3.7.8.2
3.7.8.3	3.7.8.4	3.7.8.5	3.7.8.6	3.7.9.1	3.7.9.2	3.7.9.3	3.7.9.4	3.7.9.5	3.7.9.6
3.8.1.1	3.8.1.2	3.8.1.3	3.8.1.4	3.8.1.5	3.8.1.6	3.8.2.1	3.8.2.2	3.8.2.3	3.8.2.4
3.8.2.5	3.8.2.6	3.8.3.1	3.8.3.2	3.8.3.3	3.8.3.4	3.8.3.5	3.8.3.6	3.8.4.1	3.8.4.2

01.06.01

Tabulka 1 - pokračování

3.8.4.3	3.8.4.4	3.8.4.5	3.8.4.6	3.8.5.1	3.8.5.2	3.8.5.3	3.8.5.4	3.8.5.5	3.8.5.6
3.8.6.1	3.8.6.2	3.8.6.3	3.8.6.4	3.8.6.5	3.8.6.6	3.8.7.1	3.8.7.2	3.8.7.3	3.8.7.4
3.8.7.5	3.8.7.6	3.8.8.1	3.8.8.2	3.8.8.3	3.8.8.4	3.8.8.5	3.8.8.6	3.8.9.1	3.8.9.2
3.8.9.3	3.8.9.4	3.8.9.5	3.8.9.6	3.9.1.1	3.9.1.2	3.9.1.3	3.9.1.4	3.9.1.5	3.9.1.6
3.9.2.1	3.9.2.2	3.9.2.3	3.9.2.4	3.9.2.5	3.9.2.6	3.9.3.1	3.9.3.2	3.9.3.3	3.9.3.4
3.9.3.5	3.9.3.6	3.9.4.1	3.9.4.2	3.9.4.3	3.9.4.4	3.9.4.5	3.9.4.6	3.9.5.1	3.9.5.2
3.9.5.3	3.9.5.4	3.9.5.5	3.9.5.6	3.9.6.1	3.9.6.2	3.9.6.3	3.9.6.4	3.9.6.5	3.9.6.6
3.9.7.1	3.9.7.2	3.9.7.3	3.9.7.4	3.9.7.5	3.9.7.6	3.9.8.1	3.9.8.2	3.9.8.3	3.9.8.4
3.9.8.5	3.9.8.6	3.9.9.1	3.9.9.2	3.9.9.3	3.9.9.4	3.9.9.5	3.9.9.6	4.1.1.1	4.1.1.2
4.1.1.3	4.1.1.4	4.1.1.5	4.1.1.6	4.1.2.1	4.1.2.2	4.1.2.3	4.1.2.4	4.1.2.5	4.1.2.6
4.1.3.1	4.1.3.2	4.1.3.3	4.1.3.4	4.1.3.5	4.1.3.6	4.1.4.1	4.1.4.2	4.1.4.3	4.1.4.4
4.1.4.5	4.1.4.6	4.1.5.1	4.1.5.2	4.1.5.3	4.1.5.4	4.1.5.5	4.1.5.6	4.1.6.1	4.1.6.2
4.1.6.3	4.1.6.4	4.1.6.5	4.1.6.6	4.1.7.1	4.1.7.2	4.1.7.3	4.1.7.4	4.1.7.5	4.1.7.6
4.1.8.1	4.1.8.2	4.1.8.3	4.1.8.4	4.1.8.5	4.1.8.6	4.1.9.1	4.1.9.2	4.1.9.3	4.1.9.4
4.1.9.5	4.1.9.6	4.2.1.1	4.2.1.2	4.2.1.3	4.2.1.4	4.2.1.5	4.2.1.6	4.2.2.1	4.2.2.2
4.2.2.3	4.2.2.4	4.2.2.5	4.2.2.6	4.2.3.1	4.2.3.2	4.2.3.3	4.2.3.4	4.2.3.5	4.2.3.6
4.2.4.1	4.2.4.2	4.2.4.3	4.2.4.4	4.2.4.5	4.2.4.6	4.2.5.1	4.2.5.2	4.2.5.3	4.2.5.4
4.2.5.5	4.2.5.6	4.2.6.1	4.2.6.2	4.2.6.3	4.2.6.4	4.2.6.5	4.2.6.6	4.2.7.1	4.2.7.2
4.2.7.3	4.2.7.4	4.2.7.5	4.2.7.6	4.2.8.1	4.2.8.2	4.2.8.3	4.2.8.4	4.2.8.5	4.2.8.6
4.2.9.1	4.2.9.2	4.2.9.3	4.2.9.4	4.2.9.5	4.2.9.6	4.3.1.1	4.3.1.2	4.3.1.3	4.3.1.4
4.3.1.5	4.3.1.6	4.3.2.1	4.3.2.2	4.3.2.3	4.3.2.4	4.3.2.5	4.3.2.6	4.3.3.1	4.3.3.2
4.3.3.3	4.3.3.4	4.3.3.5	4.3.3.6	4.3.4.1	4.3.4.2	4.3.4.3	4.3.4.4	4.3.4.5	4.3.4.6
4.3.5.1	4.3.5.2	4.3.5.3	4.3.5.4	4.3.5.5	4.3.5.6	4.3.6.1	4.3.6.2	4.3.6.3	4.3.6.4
4.3.6.5	4.3.6.6	4.3.7.1	4.3.7.2	4.3.7.3	4.3.7.4	4.3.7.5	4.3.7.6	4.3.8.1	4.3.8.2
4.3.8.3	4.3.8.4	4.3.8.5	4.3.8.6	4.3.9.1	4.3.9.2	4.3.9.3	4.3.9.4	4.3.9.5	4.3.9.6
4.4.1.1	4.4.1.2	4.4.1.3	4.4.1.4	4.4.1.5	4.4.1.6	4.4.2.1	4.4.2.2	4.4.2.3	4.4.2.4
4.4.2.5	4.4.2.6	4.4.3.1	4.4.3.2	4.4.3.3	4.4.3.4	4.4.3.5	4.4.3.6	4.4.4.1	4.4.4.2
4.4.4.3	4.4.4.4	4.4.4.5	4.4.4.6	4.4.5.1	4.4.5.2	4.4.5.3	4.4.5.4	4.4.5.5	4.4.5.6
4.4.6.1	4.4.6.2	4.4.6.3	4.4.6.4	4.4.6.5	4.4.6.6	4.4.7.1	4.4.7.2	4.4.7.3	4.4.7.4
4.4.7.5	4.4.7.6	4.4.8.1	4.4.8.2	4.4.8.3	4.4.8.4	4.4.8.5	4.4.8.6	4.4.9.1	4.4.9.2
4.4.9.3	4.4.9.4	4.4.9.5	4.4.9.6	4.5.1.1	4.5.1.2	4.5.1.3	4.5.1.4	4.5.1.5	4.5.1.6
4.5.2.1	4.5.2.2	4.5.2.3	4.5.2.4	4.5.2.5	4.5.2.6	4.5.3.1	4.5.3.2	4.5.3.3	4.5.3.4
4.5.3.5	4.5.3.6	4.5.4.1	4.5.4.2	4.5.4.3	4.5.4.4	4.5.4.5	4.5.4.6	4.5.5.1	4.5.5.2
4.5.5.3	4.5.5.4	4.5.5.5	4.5.5.6	4.5.6.1	4.5.6.2	4.5.6.3	4.5.6.4	4.5.6.5	4.5.6.6
4.5.7.1	4.5.7.2	4.5.7.3	4.5.7.4	4.5.7.5	4.5.7.6	4.5.8.1	4.5.8.2	4.5.8.3	4.5.8.4
4.5.8.5	4.5.8.6	4.5.9.1	4.5.9.2	4.5.9.3	4.5.9.4	4.5.9.5	4.5.9.6	4.6.1.1	4.6.1.2
4.6.1.3	4.6.1.4	4.6.1.5	4.6.1.6	4.6.2.1	4.6.2.2	4.6.2.3	4.6.2.4	4.6.2.5	4.6.2.6
4.6.3.1	4.6.3.2	4.6.3.3	4.6.3.4	4.6.3.5	4.6.3.6	4.6.4.1	4.6.4.2	4.6.4.3	4.6.4.4
4.6.4.5	4.6.4.6	4.6.5.1	4.6.5.2	4.6.5.3	4.6.5.4	4.6.5.5	4.6.5.6	4.6.6.1	4.6.6.2
4.6.6.3	4.6.6.4	4.6.6.5	4.6.6.6	4.6.7.1	4.6.7.2	4.6.7.3	4.6.7.4	4.6.7.5	4.6.7.6
4.6.8.1	4.6.8.2	4.6.8.3	4.6.8.4	4.6.8.5	4.6.8.6	4.6.9.1	4.6.9.2	4.6.9.3	4.6.9.4
4.6.9.5	4.6.9.6	4.7.1.1	4.7.1.2	4.7.1.3	4.7.1.4	4.7.1.5	4.7.1.6	4.7.2.1	4.7.2.2
4.7.2.3	4.7.2.4	4.7.2.5	4.7.2.6	4.7.3.1	4.7.3.2	4.7.3.3	4.7.3.4	4.7.3.5	4.7.3.6
4.7.4.1	4.7.4.2	4.7.4.3	4.7.4.4	4.7.4.5	4.7.4.6	4.7.5.1	4.7.5.2	4.7.5.3	4.7.5.4
4.7.5.5	4.7.5.6	4.7.6.1	4.7.6.2	4.7.6.3	4.7.6.4	4.7.6.5	4.7.6.6	4.7.7.1	4.7.7.2
4.7.7.3	4.7.7.4	4.7.7.5	4.7.7.6	4.7.8.1	4.7.8.2	4.7.8.3	4.7.8.4	4.7.8.5	4.7.8.6

01.06.01

Tabulka 1 - pokračování

4.7.9.1	4.7.9.2	4.7.9.3	4.7.9.4	4.7.9.5	4.7.9.6	4.8.1.1	4.8.1.2	4.8.1.3	4.8.1.4
4.8.1.5	4.8.1.6	4.8.2.1	4.8.2.2	4.8.2.3	4.8.2.4	4.8.2.5	4.8.2.6	4.8.3.1	4.8.3.2
4.8.3.3	4.8.3.4	4.8.3.5	4.8.3.6	4.8.4.1	4.8.4.2	4.8.4.3	4.8.4.4	4.8.4.5	4.8.4.6
4.8.5.1	4.8.5.2	4.8.5.3	4.8.5.4	4.8.5.5	4.8.5.6	4.8.6.1	4.8.6.2	4.8.6.3	4.8.6.4
4.8.6.5	4.8.6.6	4.8.7.1	4.8.7.2	4.8.7.3	4.8.7.4	4.8.7.5	4.8.7.6	4.8.8.1	4.8.8.2
4.8.8.3	4.8.8.4	4.8.8.5	4.8.8.6	4.8.9.1	4.8.9.2	4.8.9.3	4.8.9.4	4.8.9.5	4.8.9.6
4.9.1.1	4.9.1.2	4.9.1.3	4.9.1.4	4.9.1.5	4.9.1.6	4.9.2.1	4.9.2.2	4.9.2.3	4.9.2.4
4.9.2.5	4.9.2.6	4.9.3.1	4.9.3.2	4.9.3.3	4.9.3.4	4.9.3.5	4.9.3.6	4.9.4.1	4.9.4.2
4.9.4.3	4.9.4.4	4.9.4.5	4.9.4.6	4.9.5.1	4.9.5.2	4.9.5.3	4.9.5.4	4.9.5.5	4.9.5.6
4.9.6.1	4.9.6.2	4.9.6.3	4.9.6.4	4.9.6.5	4.9.6.6	4.9.7.1	4.9.7.2	4.9.7.3	4.9.7.4
4.9.7.5	4.9.7.6	4.9.8.1	4.9.8.2	4.9.8.3	4.9.8.4	4.9.8.5	4.9.8.6	4.9.9.1	4.9.9.2
4.9.9.3	4.9.9.4	4.9.9.5	4.9.9.6	5.1.1.1	5.1.1.2	5.1.1.3	5.1.1.4	5.1-1.5	5.1.1.6
5.1.2.1	5.1.2.2	5.1.2.3	5.1.2.4	5.1.2.5	5.1.2.6	5.1.3.1	5.1.3.2	5.1.3.3	5.1.3.4
5.1.3.5	5.1.3.6	5.1.4.1	5.1.4.2	5.1.4.3	5.1.4.4	5.1.4.5	5.1.4.6	5.1.5.1	5.1.5.2
5.1.5.3	5.1.5.4	5.1.5.5	5.1.5.6	5.1.6.1	5.1.6.2	5.1.6.3	5.1.6.4	5.1.6.5	5.1.6.6
5.1.7.1	5.1.7.2	5.1.7.3	5.1.7.4	5.1.7.5	5.1.7.6	5.1.8.1	5.1.8.2	5.1.8.3	5.1.8.4
5.1.8.5	5.1.8.6	5.1.9.1	5.1.9.2	5.1.9.3	5.1.9.4	5.1.9.5	5.1.9.6	5.2.1.1	5.2.1.2
5.2.1.3	5.2.1.4	5.2.1.5	5.2.1.6	5.2.2.1	5.2.2.2	5.2.2.3	5.2.2.4	5.2.2.5	5.2.2.6
5.2.3.1	5.2.3.2	5.2.3.3	5.2.3.4	5.2.3.5	5.2.3.6	5.2.4.1	5.2.4.2	5.2.4.3	5.2.4.4
5.2.4.5	5.2.4.6	5.2.5.1	5.2.5.2	5.2.5.3	5.2.5.4	5.2.5.5	5.2.5.6	5.2.6.1	5.2.6.2
5.2.6.3	5.2.6.4	5.2.6.5	5.2.6.6	5.2.7.1	5.2.7.2	5.2.7.3	5.2.7.4	5.2.7.5	5.2.7.6
5.2.8.1	5.2.8.2	5.2.8.3	5.2.8.4	5.2.8.5	5.2.8.6	5.2.9.1	5.2.9.2	5.2.9.3	5.2.9.4
5.2.9.5	5.2.9.6	5.3.1.1	5.3.1.2	5.3.1.3	5.3.1.4	5.3.1.5	5.3.1.6	5.3.2.1	5.3.2.2
5.3.2.3	5.3.2.4	5.3.2.5	5.3.2.6	5.3.3.1	5.3.3.2	5.3.3.3	5.3.3.4	5.3.3.5	5.3.3.6
5.3.4.1	5.3.4.2	5.3.4.3	5.3.4.4	5.3.4.5	5.3.4.6	5.3.5.1	5.3.5.2	5.3.5.3	5.3.5.4
5.3.5.5	5.3.5.6	5.3.6.1	5.3.6.2	5.3.6.3	5.3.6.4	5.3.6.5	5.3.6.6	5.3.7.1	5.3.7.2
5.3.7.3	5.3.7.4	5.3.7.5	5.3.7.6	5.3.8.1	5.3.8.2	5.3.8.3	5.3.8.4	5.3.8.5	5.3.8.6
5.3.9.1	5.3.9.2	5.3.9.3	5.3.9.4	5.3.9.5	5.3.9.6	5.4.1.1	5.4.1.2	5.4.1.3	5.4.1.4
5.4.1.5	5.4.1.6	5.4.2.1	5.4.2.2	5.4.2.3	5.4.2.4	5.4.2.5	5.4.2.6	5.4.3.1	5.4.3.2
5.4.3.3	5.4.3.4	5.4.3.5	5.4.3.6	5.4.4.1	5.4.4.2	5.4.4.3	5.4.4.4	5.4.4.5	5.4.4.6
5.4.5.1	5.4.5.2	5.4.5.3	5.4.5.4	5.4.5.5	5.4.5.6	5.4.6.1	5.4.6.2	5.4.6.3	5.4.6.4
5.4.6.5	5.4.6.6	5.4.7.1	5.4.7.2	5.4.7.3	5.4.7.4	5.4.7.5	5.4.7.6	5.4.8.1	5.4.8.2
5.4.8.3	5.4.8.4	5.4.8.5	5.4.8.6	5.4.9.1	5.4.9.2	5.4.9.3	5.4.9.4	5.4.9.5	5.4.9.6
5.5.1.1	5.5.1.2	5.5.1.3	5.5.1.4	5.5.1.5	5.5-1.6	5.5.2.1	5.5.2.2	5.5.2.3	5.5.2.4
5.5.2.5	5.5.2.6	5.5.3.1	5.5.3.2	5.5.3.3	5.5.3.4	5.5.3.5	5.5.3.6	5.5.4.1	5.5.4.2
5.5.4.3	5.5.4.4	5.5.4.5	5.5.4.6	5.5.5.1	5.5.5.2	5.5.5.3	5.5.5.4	5.5.5.5	5.5.5.6
5.5.6.1	5.5.6.2	5.5.6.3	5.5.6.4	5.5.6.5	5.5.6.6	5.5.7.1	5.5.7.2	5.5.7.3	5.5.7.4
5.5.7.5	5.5.7.6	5.5.8.1	5.5.8.2	5.5.8.3	5.5.8.4	5.5.8.5	5.5.8.6	5.5.9.1	5.5.9.2
5.5.9.3	5.5.9.4	5.5.9.5	5.5.9.6	5.6.1.1	5.6.1.2	5.6.1.3	5.6.1.4	5.6.1.5	5.6.1.6
5.6.2.1	5.6.2.2	5.6.2.3	5.6.2.4	5.6.2.5	5.6.2.6	5.6.3.1	5.6.3.2	5.6.3.3	5.6.3.4
5.6.3.5	5.6.3.6	5.6.4.1	5.6.4.2	5.6.4.3	5.6.4.4	5.6.4.5	5.6.4.6	5.6.5.1	5.6.5.2
5.6.5.3	5.6.5.4	5.6.5.5	5.6.5.6	5.6.6.1	5.6.6.2	5.6.6.3	5.6.6.4	5.6.6.5	5.6.6.6
5.6.7.1	5.6.7.2	5.6.7.3	5.6.7.4	5.6.7.5	5.6.7.6	5.6.8.1	5.6.8.2	5.6.8.3	5.6.8.4
5.6.8.5	5.6.8.6	5.6.9.1	5.6.9.2	5.6.9.3	5.6.9.4	5.6.9.5	5.6.9.6	5.7.1.1	5.7.1.2
5.7.1.3	5.7.1.4	5.7.1.5	5.7.1.6	5.7.2.1	5.7.2.2	5.7.2.3	5.7.2.4	5.7.2.5	5.7.2.6
5.7.3.1	5.7.3.2	5.7.3.3	5.7.3.4	5.7.3.5	5.7.3.6	5.7.4.1	5.7.4.2	5.7.4.3	5.7.4.4

01.06.01

Tabulka 1 - pokračování

5.7.4.5	5.7.4.6	5.7.5.1	5.7.5.2	5.7.5.3	5.7.5.4	5.7.5.5	5.7.5.6	5.7.6.1	5.7.6.2
5.7.6.3	5.7.6.4	5.7.6.5	5.7.6.6	5.7.7.1	5.7.7.2	5.7.7.3	5.7.7.4	5.7.7.5	5.7.7.6
5.7.8.1	5.7.8.2	5.7.8.3	5.7.8.4	5.7.8.5	5.7.8.6	5.7.9.1	5.7.9.2	5.7.9.3	5.7.9.4
5.7.9.5	5.7.9.6	5.8.1.1	5.8.1.2	5.8.1.3	5.8.1.4	5.8.1.5	5.8.1.6	5.8.2.1	5.8.2.2
5.8.2.3	5.8.2.4	5.8.2.5	5.8.2.6	5.8.3.1	5.8.3.2	5.8.3.3	5.8.3.4	5.8.3.5	5.8.3.6
5.8.4.1	5.8.4.2	5.8.4.3	5.8.4.4	5.8.4.5	5.8.4.6	5.8.5.1	5.8.5.2	5.8.5.3	5.8.5.4
5.8.5.5	5.8.5.6	5.8.6.1	5.8.6.2	5.8.6.3	5.8.6.4	5.8.6.5	5.8.6.6	5.8.7.1	5.8.7.2
5.8.7.3	5.8.7.4	5.8.7.5	5.8.7.6	5.8.8.1	5.8.8.2	5.8.8.3	5.8.8.4	5.8.8.5	5.8.8.6
5.8.9.1	5.8.9.2	5.8.9.3	5.8.9.4	5.8.9.5	5.8.9.6	5.9.1.1	5.9.1.2	5.9.1.3	5.9.1.4
5.9.1.5	5.9.1.6	5.9.2.1	5.9.2.2	5.9.2.3	5.9.2.4	5.9.2.5	5.9.2.6	5.9.3.1	5.9.3.2
5.9.3.3	5.9.3.4	5.9.3.5	5.9.3.6	5.9.4.1	5.9.4.2	5.9.4.3	5.9.4.4	5.9.4.5	5.9.4.6
5.9.5.1	5.9.5.2	5.9.5.3	5.9.5.4	5.9.5.5	5.9.5.6	5.9.6.1	5.9.6.2	5.9.6.3	5.9.6.4
5.9.6.5	5.9.6.6	5.9.7.1	5.9.7.2	5.9.7.3	5.9.7.4	5.9.7.5	5.9.7.6	5.9.8.1	5.9.8.2
5.9.8.3	5.9.8.4	5.9.8.5	5.9.8.6	5.9.9.1	5.9.9.2	5.9.9.3	5.9.9.4	5.9.9.5	5.9.9.6
6.1.1.1	6.1.1.2	6.1.1.3	6.1.1.4	6.1.1.5	6.1.1.6	6.1.2.1	6.1.2.2	6.1.2.3	6.1.2.4
6.1.2.5	6.1.2.6	6.1.3.1	6.1.3.2	6.1.3.3	6.1.3.4	6.1.3.5	6.1.3.6	6.1.4.1	6.1.4.2
6.1.4.3	6.1.4.4	6.1.4.5	6.1.4.6	6.1.5.1	6.1.5.2	6.1.5.3	6.1.5.4	6.1.5.5	6.1.5.6
6.1.6.1	6.1.6.2	6.1.6.3	6.1.6.4	6.1.6.5	6.1.6.6	6.1.7.1	6.1.7.2	6.1.7.3	6.1.7.4
6.1.7.5	6.1.7.6	6.1.8.1	6.1.8.2	6.1.8.3	6.1-8.4	6.1.8.5	6.1.8.6	6.1.9.1	6.1.9.2
6.1.9.3	6.1.9.4	6.1.9.5	6.1.9.6	6.2.1.1	6.2.1.2	6.2.1.3	6.2.1.4	6.2.1.5	6.2.1.6
6.2.2.1	6.2.2.2	6.2.2.3	6.2.2.4	6.2.2.5	6.2.2.6	6.2.3.1	6.2.3.2	6.2.3.3	6.2.3.4
6.2.3.5	6.2.3.6	6.2.4.1	6.2.4.2	6.2.4.3	6.2.4.4	6.2.4.5	6.2.4.6	6.2.5.1	6.2.5.2
6.2.5.3	6.2.5.4	6.2.5.5	6.2.5.6	6.2.6.1	6.2.6.2	6.2.6.3	6.2.6.4	6.2.6.5	6.2.6.6
6.2.7.1	6.2.7.2	6.2.7.3	6.2.7.4	6.2.7.5	6.2.7.6	6.2.8.1	6.2.8.2	6.2.8.3	6.2.8 4
6.2.8.5	6.2.8.6	6.2.9.1	6.2.9.2	6.2.9.3	6.2.9.4	6.2.9.5	6.2.9.6	6.3.1.1	6.3.1.2
6.3.1.3	6.3.1.4	6.3.1.5	6.3.1.6	6.3.2.1	6.3.2.2	6.3.2.3	6.3.2.4	6.3.2.5	6.3.2.6
6.3.3.1	6.3.3.2	6.3.3.3	6.3.3.4	6.3.3.5	6.3.3.6	6.3.4.1	6.3.4.2	6.3.4.3	6.3.4.4
6.3.4.5	6.3.4.6	6.3.5.1	6.3.5.2	6.3.5.3	6.3.5.4	6.3.5.5	6.3.5.6	6.3.6.1	6.3.6.2
6.3.6.3	6.3.6.4	6.3.6.5	6.3.6.6	6.3.7.1	6.3.7.2	6.3.7.3	6.3.7.4	6.3.7.5	6.3.7.6
6.3.8.1	6.3.8.2	6.3.8.3	6.3.8.4	6.3.8.5	6.3.8.6	6.3.9.1	6.3.9.2	6.3.9.3	6.3.9.4
6.3.9.5	6.3.9.6	6.4.1.1	6.4.1.2	6.4.1.3	6.4.1.4	6.4.1.5	6.4.1.6	6.4.2.1	6.4.2.2
6.4.2.3	6.4.2.4	6.4.2.5	6.4.2.6	6.4.3.1	6.4.3.2	6.4.3.3	6.4.3.4	6.4.3.5	6.4.3.6
6.4.4.1	6.4.4.2	6.4.4.3	6.4.4.4	6.4.4.5	6.4.4.6	6.4.5.1	6.4.5.2	6.4.5.3	6.4.5.4
6.4.5.5	6.4.5.6	6.4.6.1	6.4.6.2	6.4.6.3	6.4.6.4	6.4.6.5	6.4.6.6	6.4.7.1	6.4.7.2
6.4.7.3	6.4.7.4	6.4.7.5	6.4.7.6	6.4.8.1	6.4.8.2	6.4.8.3	6.4.8.4	6.4.8.5	6.4.8.6
6.4.9.1	6.4.9.2	6.4.9.3	6.4.9.4	6.4.9.5	6.4.9.6	6.5.1.1	6.5.1.2	6.5.1.3	6.5.1.4
6.5.1.5	6.5.1.6	6.5.2.1	6.5.2.2	6.5.2.3	6.5.2.4	6.5.2.5	6.5.2.6	6.5.3.1	6.5.3.2
6.5.3.3	6.5.3.4	6.5.3.5	6.5.3.6	6.5.4.1	6.5.4.2	6.5.4.3	6.5.4.4	6.5.4.5	6.5.4.6
6.5.5.1	6.5.5.2	6.5.5.3	6.5.5.4	6.5.5.5	6.5.5.6	6.5.6.1	6.5.6.2	6.5.6.3	6.5.6.4
6.5.6.5	6.5.6.6	6.5.7.1	6.5.7.2	6.5.7.3	6.5.7.4	6.5.7.5	6.5.7.6	6.5.8.1	6.5.8.2
6.5.8.3	6.5.8.4	6.5.8.5	6.5.8.6	6.5.9.1	6.5.9.2	6.5.9.3	6.5.9.4	6.5.9.5	6.5.9.6
6.6.1.1	6.6.1.2	6.6.1.3	6.6.1.4	6.6.1.5	6.6.1.6	6.6.2.1	6.6.2.2	6.6.2.3	6.6.2.4
6.6.2.5	6.6.2.6	6.6.3.1	6.6.3.2	6.6.3.3	6.6.3.4	6.6.3.5	6.6.3.6	6.6.4.1	6.6.4.2
6.6.4.3	6.6.4.4	6.6.4.5	6.6.4.6	6.6.5.1	6.6.5.2	6.6.5.3	6.6.5.4	6.6.5.5	6.6.5.6
6.6.6.1	6.6.6.2	6.6.6.3	6.6.6.4	6.6.6.5	6.6.6.6	6.6.7.1	6.6.7.2	6.6.7.3	6.6.7.4
6.6.7.5	6.6.7.6	6.6.8.1	6.6.8.2	6.6.8.3	6.6.8.4	6.6.8.5	6.6.8.6	6.6.9.1	6.6.9.2

01-06-01

Tabulka 1 - pokračování

6.6.9.3	6.6.9.4	6.6.9.5	6.6.9.6	6.7.1.1	6.7.1.2	6.7.1.3	6.7.1.4	6.7.1.5	6.7.1.6
6.7.2.1	6.7.2.2	6.7.2.3	6.7.2.4	6.7.2.5	6.7.2.6	6.7.3.1	6.7.3.2	6.7.3.3	6.7.3.4
6.7.3.5	6.7.3.6	6.7.4.1	6.7.4.2	6.7.4.3	6.7.4.4	6.7.4.5	6.7.4.6	6.7.5.1	6.7.5.2
6.7.5.3	6.7.5.4	6.7.5.5	6.7.5.6	6.7.6.1	6.7.6.2	6.7.6.3	6.7.6.4	6.7.6.5	6.7.6.6
6.7.7.1	6.7.7.2	6.7.7.3	6.7.7.4	6.7.7.5	6.7.7.6	6.7.8.1	6.7.8.2	6.7.8.3	6.7.8.4
6.7.8.5	6.7.8.6	6.7.9.1	6.7.9.2	6.7.9.3	6.7.9.4	6.7.9.5	6.7.9.6	6.8.1.1	6.8.1.2
6.8.1.3	6.8.1.4	6.8.1.5	6.8.1.6	6.8.2.1	6.8.2.2	6.8.2.3	6.8.2.4	6.8.2.5	6.8.2.6
6.8.3.1	6.8.3.2	6.8.3.3	6.8.3.4	6.8.3.5	6.8.3.6	6.8.4.1	6.8.4.2	6.8.4.3	6.8.4.4
6.8.4.5	6.8.4.6	6.8.5.1	6.8.5.2	6.8.5.3	6.8.5.4	6.8.5.5	6.8.5.6	6.8.6.1	6.8.6.2
6.8.6.3	6.8.6.4	6.8.6.5	6.8.6.6	6.8.7.1	6.8.7.2	6.8.7.3	6.8.7.4	6.8.7.5	6.8.7.6
6.8.8.1	6.8.8.2	6.8.8.3	6.8.8.4	6.8.8.5	6.8.8.6	6.8.9.1	6.8.9.2	6.8.9.3	6.8.9.4
6.8.9.5	6.8.9.6	6.9.1.1	6.9.1.2	6.9.1.3	6.9.1.4	6.9.1.5	6.9.1.6	6.9.2.1	6.9.2.2
6.9.2.3	6.9.2.4	6.9.2.5	6.9.2.6	6.9.3.1	6.9.3.2	6.9.3.3	6.9.3.4	6.9.3.5	6.9.3.6
6.9.4.1	6.9.4.2	6.9.4.3	6.9.4.4	6.9.4.5	6.9.4.6	6.9.5.1	6.9.5.2	6.9.5.3	6.9.5.4
6.9.5.5	6.9.5.6	6.9.6.1	6.9.6.2	6.9.6.3	6.9.6.4	6.9.6.5	6.9.6.6	6.9.7.1	6.9.7.2
6.9.7.3	6.9.7.4	6.9.7.5	6.9.7.6	6.9.8.1	6.9.8.2	6.9.8.3	6.9.8.4	6.9.8.5	6.9.8.6
6.9.9.1	6.9.9.2	6.9.9.3	6.9.9.4	6.9.9.5	6.9.9.6	7.1.1.1	7.1.1.2	7.1-1.3	7.1.1.4
7.1.1.5	7.1.1.6	7.1.2.1	7.1.2.2	7.1.2.3	7.1.2.4	7.1.2.5	7.1.2.6	7.1.3.1	7.1.3.2
7.1.3.3	7.1.3.4	7.1.3.5	7.1.3.6	7.1.4.1	7.1.4.2	7.1.4.3	7.1.4.4	7.1.4.5	7.1.4.6
7.1.5.1	7.1.5.2	7.1.5.3	7.1.5.4	7.1.5.5	7.1.5.6	7.1.6.1	7.1.6.2	7.1.6.3	7.1.6.4
7.1.6.5	7.1.6.6	7.1.7.1	7.1.7.2	7.1.7.3	7.1.7.4	7.1.7.5	7.1.7.6	7.1.8.1	7.1.8.2
7.1.8.3	7.1.8.4	7.1.8.5	7.1.8.6	7.1.9.1	7.1.9.2	7.1.9.3	7.1.9.4	7.1.9.5	7.1.9.6
7.2.1.1	7.2.1.2	7.2.1.3	7.2.1.4	7.2.1.5	7.2.1.6	7.2.2.1	7.2.2.2	7.2.2.3	7.2.2.4
7.2.2.5	7.2.2.6	7.2.3.1	7.2.3.2	7.2.3.3	7.2.3.4	7.2.3.5	7.2.3.6	7.2.4.1	7.2.4.2
7.2.4.3	7.2.4.4	7.2.4.5	7.2.4.6	7.2.5.1	7.2.5.2	7.2.5.3	7.2.5.4	7.2.5.5	7.2.5.6
7.2.6.1	7.2.6.2	7.2.6.3	7.2.6.4	7.2.6.5	7.2.6.6	7.2.7.1	7.2.7.2	7.2.7.3	7.2.7.4
7.2.7.5	7.2.7.6	7.2.8.1	7.2.8.2	7.2.8.3	7.2.8.4	7.2.8.5	7.2.8.6	7.2.9.1	7.2.9.2
7.2.9.3	7.2.9.4	7.2.9.5	7.2.9.6	7.3.1.1	7.3.1.2	7.3.1.3	7.3.1.4	7.3.1.5	7.3.1.6
7.3.2.1	7.3.2.2	7.3.2.3	7.3.2.4	7.3.2.5	7.3.2.6	7.3.3.1	7.3.3.2	7.3.3.3	7.3.3.4
7.3.3.5	7.3.3.6	7.3.4.1	7.3.4.2	7.3.4.3	7.3.4.4	7.3.4.5	7.3.4.6	7.3.5.1	7.3.5.2
7.3.5.3	7.3.5.4	7.3.5.5	7.3.5.6	7.3.6.1	7.3.6.2	7.3.6.3	7.3.6.4	7.3.6.5	7.3.6.6
7.3.7.1	7.3.7.2	7.3.7.3	7.3.7.4	7.3.7.5	7.3.7.6	7.3.8.1	7.3.8.2	7.3.8.3	7.3.8.4
7.3.8.5	7.3.8.6	7.3.9.1	7.3.9.2	7.3.9.3	7.3.9.4	7.3.9.5	7.3-9.6	7.4.1.1	7.4.1.2
7.4.1.3	7.4.1.4	7.4.1.5	7.4.1.6	7.4.2.1	7.4.2.2	7.4.2.3	7.4.2.4	7.4.2.5	7.4.2.6
7.4.3.1	7.4.3.2	7.4.3.3	7.4.3.4	7.4.3.5	7.4.3.6	7.4.4.1	7.4.4.2	7.4.4.3	7.4.4.4
7.4.4.5	7.4.4.6	7.4.5.1	7.4.5.2	7.4.5.3	7.4.5.4	7.4.5.5	7.4.5.6	7.4.6.1	7.4.6.2
7.4.6.3	7.4.6.4	7.4.6.5	7.4.6.6	7.4.7.1	7.4.7.2	7.4.7.3	7.4.7.4	7.4.7.5	7.4.7.6
7.4.8.1	7.4.8.2	7.4.8.3	7.4.8.4	7.4.8.5	7.4.8.6	7.4.9.1	7.4.9.2	7.4.9.3	7.4.9.4
7.4.9.5	7.4.9.6	7.5.1.1	7.5.1.2	7.5.1.3	7.5.1.4	7.5.1.5	7.5.1.6	7.5.2.1	7.5.2.2
7.5.2.3	7.5.2.4	7.5.2.5	7.5.2.6	7.5.3.1	7.5.3.2	7.5.3.3	7.5.3.4	7.5.3.5	7.5.3.6
7.5.4.1	7.5.4.2	7.5.4.3	7.5.4.4	7.5.4.5	7.5.4.6	7.5.5.1	7.5.5.2	7.5.5.3	7.5.5.4
7.5.5.5	7.5.5.6	7.5.6.1	7.5.6.2	7.5.6.3	7.5.6.4	7.5.6.5	7.5.6.6	7.5.7.1	7.5.7.2
7.5.7.3	7.5.7.4	7.5.7.5	7.5.7.6	7.5.8.1	7.5.8.2	7.5.8.3	7.5.8.4	7.5.8.5	7.5.8.6
7.5.9.1	7.5.9.2	7.5.9.3	7.5.9.4	7.5.9.5	7.5.9.6	7.6.1.1	7.6.1.2	7.6.1.3	7.6.1.4
7.6.1.5	7.6.1.6	7.6.2.1	7.6.2.2	7.6.2.3	7.6.2.4	7.6.2.5	7.6.2.6	7.6.3.1	7.6.3.2
7.6.3.3	7.6.3.4	7.6.3.5	7.6.3.6	7.6.4.1	7.6.4.2	7.6.4.3	7.6.4.4	7.6.4.5	7.6.4.6

01.06.01

Tabulka 1 - pokračování

7.6.5.1	7.6.5.2	7.6.5.3	7.6.5.4	7.6.5.5	7.6.5.6	7.6.6.1	7.6.6.2	7.6.6.3	7.6.6.4
7.6.6.5	7.6.6.6	7.6.7.1	7.6.7.2	7.6.7.3	7.6.7.4	7.6.7.5	7.6.7.6	7.6.8.1	7.6.8.2
7.6.8.3	7.6.8.4	7.6.8.5	7.6.8.6	7.6.9.1	7.6.9.2	7.6.9.3	7.6.9.4	7.6.9.5	7.6.9.6
7.7.1.1	7.7.1.2	7.7.1.3	7.7.1.4	7.7.1.5	7.7.1.6	7.7.2.1	7.7.2.2	7.7.2.3	7.7.2.4
7.7.2.5	7.7.2.6	7.7.3.1	7.7.3.2	7.7.3.3	7.7.3.4	7.7.3.5	7.7.3.6	7.7.4.1	7.7.4.2
7.7.4.3	7.7.4.4	7.7.4.5	7.7.4.6	7.7.5.1	7.7.5.2	7.7.5.3	7.7.5.4	7.7.5.5	7.7.5.6
7.7.6.1	7.7.6.2	7.7.6.3	7.7.6.4	7.7.6.5	7.7.6.6	7.7.7.1	7.7.7.2	7.7.7.3	7.7.7.4
7.7.7.5	7.7.7.6	7.7.8.1	7.7.8.2	7.7.8.3	7.7.8.4	7.7.8.5	7.7.8.6	7.7.9.1	7.7.9.2
7.7.9.3	7.7.9.4	7.7.9.5	7.7.9.6	7.8.1.1	7.8.1.2	7.8.1.3	7.8.1.4	7.8.1.5	7.8.1.6
7.8.2.1	7.8.2.2	7.8.2.3	7.8.2.4	7.8.2.5	7.8.2.6	7.8.3.1	7.8.3.2	7.8.3.3	7.8.3.4
7.8.3.5	7.8.3.6	7.8.4.1	7.8.4.2	7.8.4.3	7.8.4.4	7.8.4.5	7.8.4.6	7.8.5.1	7.8.5.2
7.8.5.3	7.8.5.4	7.8.5.5	7.8.5.6	7.8.6.1	7.8.6.2	7.8.6.3	7.8.6.4	7.8.6.5	7.8.6.6
7.8.7.1	7.8.7.2	7.8.7.3	7.8.7.4	7.8.7.5	7.8.7.6	7.8.8.1	7.8.8.2	7.8.8.3	7.8.8.4
7.8.8.5	7.8.8.6	7.8.9.1	7.8.9.2	7.8.9.3	7.8.9.4	7.8.9.5	7.8.9.6	7.9.1.1	7.9.1.2
7.9.1.3	7.9.1.4	7.9.1.5	7.9.1.6	7.9.2.1	7.9.2.2	7.9.2.3	7.9.2.4	7.9.2.5	7.9.2.6
7.9.3.1	7.9.3.2	7.9.3.3	7.9.3.4	7.9.3.5	7.9.3.6	7.9.4.1	7.9.4.2	7.9.4.3	7.9.4.4
7.9.4.5	7.9.4.6	7.9.5.1	7.9.5.2	7.9.5.3	7.9.5.4	7.9.5.5	7.9.5.6	7.9.6.1	7.9.6.2
7.9.6.3	7.9.6.4	7.9.6.5	7.9.6.6	7.9.7.1	7.9.7.2	7.9.7.3	7.9.7.4	7.9.7.5	7.9.7.6
7.9.8.1	7.9.8.2	7.9.8.3	7.9.8.4	7.9.8.5	7.9.8.6	7.9.9.1	7.9.9.2	7.9.9.3	7.9.9.4
7.9.9.5	7.9.9.6								

01.06.01

Proto jsou sloučeninami uvedenými v tabulce 1 vzorce (i) obsahujícími jako Y´ skupinu -S- sloučeniny s thiazolylovou skupinou jako R^5 ve vzorci I. Například za použití skupiny 1 za proměnnou B sloučenina nazvaná 2.6.1.1 udává $-NH_2$ jako A, -Pr-c jako B, furan-2,5-diylovou skupinu jako X a -S- jako Y´ a touto sloučeninou je 2-amino-5-cyklopropyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol připravený v příkladu 3 jako sloučenina 3.27. Analogicky sloučeninami uvedenými v tabulce 1 vzorce (i) obsahujícími -O- jako Y´, jsou sloučeniny s oxazolylovou skupinou jako R^5 ve vzorci I. Například za použití skupiny 1 za proměnnou B sloučenina nazvaná 2.4.1.2 v tabulce 1 vzorce (i) je 2-amino-5-propyl-4-[2-(fosfono)furanyl]oxazol připravený v příkladu 10 jako sloučenina 10.2. Podobně sloučeninami uvedenými v tabulce (i) obsahujícími -Se- jako Y´ jsou sloučeniny s selenazoylovou skupinou jako R^5 ve vzorci I. Tedy, za použití skupina 1 pro proměnnou B sloučenina označená jako 2.3.1.3 v tabulce 1 vzorce (i) je 2-amino-5-ethyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]selenazol připravený v příkladu 3 jako sloučenina 3.72.

Podobně za použití skupiny 2 pro proměnnou B sloučenina označená v tabulce 1 vzorce (i) jako 2.8.1.1 je 2-amino-5-methylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol připravený v příkladu 3 jako sloučenina 3.26. Za použití skupiny 3 pro proměnnou B sloučenina označená v tabulce 1 vzorce (i) jako 2.9.1.1 je 2-amino-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol připravený v příkladu 3 jako sloučenina 3.1.

Za použití skupiny 4 pro proměnnou B sloučenina označená v tabulce 1 vzorce (i) jako 2.6.1.1 je 2-amino-5-(2-thienyl)-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol připravený v příkladu 6 jako sloučenina 6.3.

01.06.01

Některá příkladná provedení sloučeniny označených v tabulce 1 za použití skupin 1-4 pro proměnnou B ve sloučeninách vzorce (i), (ii), (iii) a (iv) jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2

Slouč. č. dle A.B.X.Y	Příklad číslo	Vzorec	A	Slouč. skupiny, kde B je vybrána	B	X*	Y
2.1.1.1	3.13	(i)	NH2	1	H	furan-2,5-diyl	S
2.2.1.1	3.16	(i)	NH2	1	Me	furan-2,5-diyl	S
2.3.1.1	3.21	(i)	NH2	1	Et	furan-2,5-diyl	S
2.4.1.1	3.24	(i)	NH2	1	Pr-n	furan-2,5-diyl	S
2.5.1.1	3.2	(i)	NH2	1	Pr-i	furan-2,5-diyl	S
2.6.1.1	3.27	(i)	NH2	1	Pr-c	furan-2,5-diyl	S
2.9.1.1	3.1	(i)	NH2	3	Bu-i	furan-2,5-diyl	S
2.5.1.1	6.2	(i)	NH2	4	2-furanyl	furan-2,5-diyl	S
2.3.1.1	3.30	(i)	NH2	3	Bu-c	furan-2,5-diyl	S
2.6.1.1	6.3	(i)	NH2	4	2-thienyl	furan-2,5-diyl	S
2.8.1.1	4.2	(i)	NH2	1	Cl	furan-2,5-diyl	S
2.7.1.1	4.1	(i)	NH2	1	Br	furan-2,5-diyl	S
2.9.1.1	4.3	(i)	NH2	1	I	furan-2,5-diyl	S
2.8.1.1	3.26	(i)	NH2	2	SMe	furan-2,5-diyl	S
2.1.1.1	3.59	(i)	NH2	3	SEt	furan-2,5-diyl	S
2.6.1.1	3.58	(i)	NH2	3	SPr-n	furan-2,5-diyl	S
2.4.1.1	3.55	(i)	NH2	4	SPr-i	furan-2,5-diyl	S
2.9.1.1	3.36	(i)	NH2	4	Bn	furan-2,5-diyl	S
2.6.1.1	3.33	(i)	NH2	2	C(O)OMe	furan-2,5-diyl	S
2.4.1.1	3.25	(i)	NH2	3	C(O)OEt	furan-2,5-diyl	S
1.1.1.1	3.3	(i)	H	1	H	furan-2,5-diyl	S
1.9.1.1	3.7	(i)	H	3	Bu-i	furan-2,5-diyl	S
6.8.1.1	3.50	(i)	Me	2	SMe	furan-2,5-diyl	S
4.9.1.1	5.2	(i)	Cl	3	Bu-i	furan-2,5-diyl	S
3.7.1.1	4.4	(i)	Br	1	Br	furan-2,5-diyl	S
3.9.1.1	5.1	(i)	Br	3	Bu-i	furan-2,5-diyl	S
6.6.1.1	3.42	(i)	Me	1	Pr-c	furan-2,5-diyl	S
6.1.1.1	3.4	(i)	Me	1	H	furan-2,5-diyl	S
6.2.1.1	3.17	(i)	Me	1	Me	furan-2,5-diyl	S
6.7.1.1	4.5	(i)	Me	1	Br	furan-2,5-diyl	S
6.9.1.1	3.2	(i)	Me	3	Bu-i	furan-2,5-diyl	S
6.3.1.1	3.41	(i)	Me	1	Et	furan-2,5-diyl	S
6.4.1.1	3.43	(i)	Me	3	C(O)OEt	furan-2,5-diyl	S
1.4.1.1	3.65	(i)	H	3	C(O)OEt	furan-2,5-diyl	S
6.1.9.1	8.1	(i)	Me	1	H	CH2OCH2	S
6.7.9.1	8.2	(i)	Me	1	Br	CH2OCH2	S
2.9.4.1	18.16	(i)	NH2	4	Bn	C(O)OCH2	S
2.1.9.1	8.3	(i)	NH2	1	H	CH2OCH2	S
2.2.4.1	18.27	(i)	NH2	1	Me	C(O)OCH2	S
2.1.4.1	18.37	(i)	NH2	1	H	C(O)OCH2	S
2.3.4.1	18.3	(i)	NH2	1	Et	C(O)OCH2	S
2.5.4.1	18.20	(i)	NH2	1	Pr-i	C(O)OCH2	S
2.5.5.1	18.19	(i)	NH2	1	Pr-i	C(O)NHCH2	S
2.3.5.1	18.18	(i)	NH2	1	Et	C(O)NHCH2	S
2.2.5.1	18.24	(i)	NH2	1	Me	C(O)NHCH2	S
2.1.5.1	18.6	(i)	NH2	1	H	C(O)NHCH2	S

01.06.01

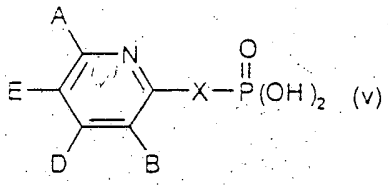
Tabulka 2

Slouč. č. dle A.B.X.Y	Příklad číslo	Vzorec	A	Slouč. skupiny, kde B je vybrána	B	X*	Y
2.1.4.1	18.1	(i)	NH2	1	H	C(O)OCH2	S
2.7.5.1	18.11	(i)	NH2	1	Br	C(O)NHCH2	S
2.7.4.1	18.2	(i)	NH2	1	Br	C(O)OCH2	S
2.6.4.1	18.15	(i)	NH2	4	2-thienyl	C(O)OCH2	S
2.6.5.1	18.12	(i)	NH2	4	2-thienyl	C(O)NHCH2	S
2.1.2.1	3.67	(i)	NH2	1	H	pyridin-2,6-diyl	S
6.2.8.1	18.7	(iii)	Me	1	Me	NHC(O)CH2	S
2.1.1.2	10.5	(i)	NH2	1	H	furan-2,5-diyl	O
2.2.1.2	10.4	(i)	NH2	1	Me	furan-2,5-diyl	O
2.3.1.2	10.3	(i)	NH2	1	Et	furan-2,5-diyl	O
2.4.1.2	10.2	(i)	NH2	1	Pr-n	furan-2,5-diyl	O
2.8.1.2	10.12	(i)	NH2	3	Bu-n	furan-2,5-diyl	O
2.9.1.2	10.1	(i)	NH2	3	Bu-i	furan-2,5-diyl	O
2.6.1.2	10.37	(i)	NH2	2	C(O)OMe	furan-2,5-diyl	O
2.1.4.2	18.22	(i)	NH2	1	H	C(O)OCH2	O
2.5.4.2	18.30	(i)	NH2	1	Pr-i	C(O)OCH2	O
2.2.4.2	18.33	(i)	NH2	1	Me	C(O)OCH2	O
2.8.4.2	18.38	(i)	NH2	3	Bu-n	C(O)OCH2	O
2.4.4.2	18.40	(i)	NH2	1	Pr-n	C(O)OCH2	O
2.9.1.2	10.8	(i)	NH2	4	Bn	furan-2,5-diyl	O
2.8.1.2	10.34	(i)	NH2	2	SMe	furan-2,5-diyl	O
2.1.1.2	10.42	(i)	NH2	3	SEt	furan-2,5-diyl	O
2.6.1.2	10.43	(i)	NH2	3	SPr-n	furan-2,5-diyl	O
2.4.1.2	10.40	(i)	NH2	4	SPr-i	furan-2,5-diyl	O
2.4.1.2	10.27	(i)	NH2	3	C(O)OEt	furan-2,5-diyl	O
1.9.1.2	10.11	(i)	H	3	Bu-i	furan-2,5-diyl	O
6.9.1.2	10.19	(i)	Me	2	Bu-i	furan-2,5-diyl	O
7.1.1.4	10.22	(i)	CF3	1	H	furan-2,5-diyl	NH
6.9.1.4	10.21	(i)	Me	3	Bu-i	furan-2,5-diyl	NH
6.9.1.5	11.2	(i)	Me	3	Bu-i	furan-2,5-diyl	NMe
6.4.1.4	10.2	(i)	Me	1	Pr-n	furan-2,5-diyl	NH
6.9.1.5	11.2	(i)	Me	3	Bu-i	furan-2,5-diyl	NMe
6.2.1.4	10.34	(iii)	Me	1	Me	furan-2,5-diyl	NH
2.4.1.2	26.4	(ii)	NH2	3	C(O)OEt	furan-2,5-diyl	O
1.9.1.5	25.2	(ii)	H	3	Bu-i	furan-2,5-diyl	NMe
1.9.1.4	25.1	(ii)	H	3	Bu-i	furan-2,5-diyl	H
1.7.8.1		(iii)	H	1	Br	NHC(O)CH2	S
1.1.8.1		(iii)	H	1	H	NHC(O)CH2	S

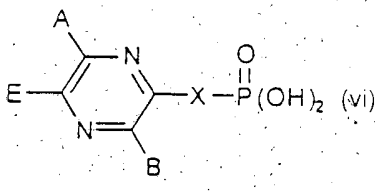
* Orientace skupin X je od R^3 k atomu fosforu

01.06.01

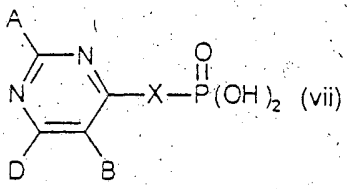
Výhodné jsou následující sloučeniny vzorce I, kde R^5 je pyridinylová skupina nebo pyrimidinylová skupina nebo pyrazinylová skupina nebo pyridazinylová skupina a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva. Tyto výhodné sloučeniny jsou uvedeny prostřednictvím struktur (v) až (ix) níže:



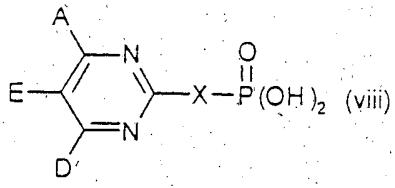
(v)



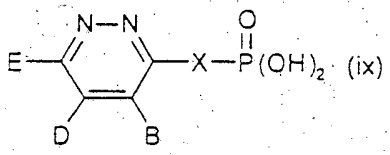
(vi)



(vii)



(viii)



(ix)

Výhodné sloučeniny vzorce (v) až (ix) jsou uvedeny v tabulce 3 pomocí stanovených čísel přiřazených skupinám A, B, X, D a E ve výše uvedených vzorcích (v) až (ix) podle následujícího pravidla: A.B.X.D.E. Pro sloučeniny vzorce (vi) je D nula a je označena číslem 0, pro sloučeniny vzorce (vii) je E nula a je označena číslem 0 a pro sloučeniny vzorce (viii) je B nula a označena číslem 0. Například všechny sloučeniny uvedené v tabulce 3 vzorce (vi) jsou označeny jako A.B.X.0.E, všechny sloučeniny uvedené v tabulce 3 vzorce (vii) jsou označeny jako A.B.X.D.0, všechny sloučeniny uvedené v tabulce 3 vzorce (viii) jsou označené jako A.0.X.D.E a všechny sloučeniny uvedené v tabulce 3 vzorce (ix) jsou označeny jako 0.B.X.D.E. Pro každou skupinu jsou přiřazeny struktury číslu uvedenému v následujících tabulkách pro A, B, X, D, a E.

Proměnná A je vybraná z osmi různých substituentů.

Skupinám A jsou přiřazena následující čísla:

Tabulka A

	1	2	3	4	5	6	7	8
A =	H	NH_2	Br	Cl	F	Me	CF_3	$C(O)NH_2$

Proměnná B je rozdělěna do čtyř skupin, kdy každá uvádí osm různých substituentů.

Substituenty skupiny 1 pro proměnnou B jsou označeny následujícími čísly:

	1	2	3	4	5	6	7	8
B =	H	Me	Et	Pr-n	Pr-i	Pr-c	Br	Cl

Substituenty skupiny 2 pro proměnnou B jsou označeny následujícími čísly:

	1	2	3	4	5	6	7	8
B =	F	CN	CH_2Pr-c	Bu-i	C(O)SMe	C(O)OMe	OEt	SMe

Substituenty skupiny 3 pro proměnnou B jsou označeny následujícími čísly:

	1	2	3	4	5	6	7	8
B =	SEt	4-pyridyl	Bu-c	C(O)OEt	NMe_2	SPr-n	CF_3	OPr-n

Substituenty skupiny 4 pro proměnnou B jsou označeny následujícími čísly:

	1	2	3	4	5	6	7	8
B =	SPr-c	OPr-i	OPr-c	SPr-i	2-furanyl	2-thienyl	OMe	Bn

Proměnná X je rozdělena do dvou skupin, kdy každá uvádí čtyři různé substituenty.

Substituenty skupiny 1 pro proměnnou X jsou označeny následujícími čísly:

Tabulka X

	1	2	3	4
X =	furan-2,5-diyl	pyridin-2,6-diyl	$C(O)NHCH_2$	$C(O)OCH_2$

Orientace skupin X je definovaná jako směřující od heterocyklu k atomu fosforu, jak je uvedeno ve vzorcích (v), (vi), (vii), (viii) a (ix).

Substituenty skupiny 2 pro proměnnou X jsou označeny následujícími čísly:

	1	2	3	4
X =	$NHC(O)CH_2$	$C(O)N(Me)CH_2$	ethin-1,2-diyl	CH_2OCH_2

Proměnná D je rozdělena do dvou skupin, kdy každá uvádí osm různých substituentů.

Skupinám D jsou přiřazena následující čísla:

Tabulka D

	1	2	3	4	5	6	7	8
D =	H	Me	Et	C(O)OEt	SMa	Pr-c	Br	Cl

Substituenty skupiny 2 pro proměnnou D jsou označeny následujícími čísly:

	1	2	3	4	5	6	7	8
D =	F	I	CN	CH_2Pr-c	CH_2OMe	$C(O)NH_2$	OMe	CF_3

Proměnná E je rozdělena do tří skupin, kdy každá uvádí čtyři různé substituenty.

Substituenty skupiny 1 pro proměnnou E jsou označeny následujícími čísly:

Tabulka E

	1	2	3	4
E =	H	Me	Et	Pr-n

Substituenty skupiny 2 pro proměnnou E jsou označeny následujícími čísly:

01.06.01

	1	2	3	4
E =	Br	Cl	F	CN

Substituenty skupiny 3 pro proměnnou E jsou označeny následujícími čísly:

	1	2	3	4
E =	C(O)OMe	Pr-c	SMe	OMe

01.06.01

Tabulka 3

1.1.1.1.1	1.1.1.1.2	1.1.1.1.3	1.1.1.1.4	1.1.1.2.1	1.1.1.2.2	1.1.1.2.3	1.1.1.2.4
1.1.1.3.1	1.1.1.3.2	1.1.1.3.3	1.1.1.3.4	1.1.1.4.1	1.1.1.4.2	1.1.1.4.3	1.1.1.4.4
1.1.1.5.1	1.1.1.5.2	1.1.1.5.3	1.1.1.5.4	1.1.1.6.1	1.1.1.6.2	1.1.1.6.3	1.1.1.6.4
1.1.1.7.1	1.1.1.7.2	1.1.1.7.3	1.1.1.7.4	1.1.1.8.1	1.1.1.8.2	1.1.1.8.3	1.1.1.8.4
1.1.2.1.1	1.1.2.1.2	1.1.2.1.3	1.1.2.1.4	1.1.2.2.1	1.1.2.2.2	1.1.2.2.3	1.1.2.2.4
1.1.2.3.1	1.1.2.3.2	1.1.2.3.3	1.1.2.3.4	1.1.2.4.1	1.1.2.4.2	1.1.2.4.3	1.1.2.4.4
1.1.2.5.1	1.1.2.5.2	1.1.2.5.3	1.1.2.5.4	1.1.2.6.1	1.1.2.6.2	1.1.2.6.3	1.1.2.6.4
1.1.2.7.1	1.1.2.7.2	1.1.2.7.3	1.1.2.7.4	1.1.2.8.1	1.1.2.8.2	1.1.2.8.3	1.1.2.8.4
1.1.3.1.1	1.1.3.1.2	1.1.3.1.3	1.1.3.1.4	1.1.3.2.1	1.1.3.2.2	1.1.3.2.3	1.1.3.2.4
1.1.3.3.1	1.1.3.3.2	1.1.3.3.3	1.1.3.3.4	1.1.3.4.1	1.1.3.4.2	1.1.3.4.3	1.1.3.4.4
1.1.3.5.1	1.1.3.5.2	1.1.3.5.3	1.1.3.5.4	1.1.3.6.1	1.1.3.6.2	1.1.3.6.3	1.1.3.6.4
1.1.3.7.1	1.1.3.7.2	1.1.3.7.3	1.1.3.7.4	1.1.3.8.1	1.1.3.8.2	1.1.3.8.3	1.1.3.8.4
1.1.4.1.1	1.1.4.1.2	1.1.4.1.3	1.1.4.1.4	1.1.4.2.1	1.1.4.2.2	1.1.4.2.3	1.1.4.2.4
1.1.4.3.1	1.1.4.3.2	1.1.4.3.3	1.1.4.3.4	1.1.4.4.1	1.1.4.4.2	1.1.4.4.3	1.1.4.4.4
1.1.4.5.1	1.1.4.5.2	1.1.4.5.3	1.1.4.5.4	1.1.4.6.1	1.1.4.6.2	1.1.4.6.3	1.1.4.6.4
1.1.4.7.1	1.1.4.7.2	1.1.4.7.3	1.1.4.7.4	1.1.4.8.1	1.1.4.8.2	1.1.4.8.3	1.1.4.8.4
1.2.1.1.1	1.2.1.1.2	1.2.1.1.3	1.2.1.1.4	1.2.1.2.1	1.2.1.2.2	1.2.1.2.3	1.2.1.2.4
1.2.1.3.1	1.2.1.3.2	1.2.1.3.3	1.2.1.3.4	1.2.1.4.1	1.2.1.4.2	1.2.1.4.3	1.2.1.4.4
1.2.1.5.1	1.2.1.5.2	1.2.1.5.3	1.2.1.5.4	1.2.1.6.1	1.2.1.6.2	1.2.1.6.3	1.2.1.6.4
1.2.1.7.1	1.2.1.7.2	1.2.1.7.3	1.2.1.7.4	1.2.1.8.1	1.2.1.8.2	1.2.1.8.3	1.2.1.8.4
1.2.2.1.1	1.2.2.1.2	1.2.2.1.3	1.2.2.1.4	1.2.2.2.1	1.2.2.2.2	1.2.2.2.3	1.2.2.2.4
1.2.2.3.1	1.2.2.3.2	1.2.2.3.3	1.2.2.3.4	1.2.2.4.1	1.2.2.4.2	1.2.2.4.3	1.2.2.4.4
1.2.2.5.1	1.2.2.5.2	1.2.2.5.3	1.2.2.5.4	1.2.2.6.1	1.2.2.6.2	1.2.2.6.3	1.2.2.6.4
1.2.2.7.1	1.2.2.7.2	1.2.2.7.3	1.2.2.7.4	1.2.2.8.1	1.2.2.8.2	1.2.2.8.3	1.2.2.8.4
1.2.3.1.1	1.2.3.1.2	1.2.3.1.3	1.2.3.1.4	1.2.3.2.1	1.2.3.2.2	1.2.3.2.3	1.2.3.2.4
1.2.3.3.1	1.2.3.3.2	1.2.3.3.3	1.2.3.3.4	1.2.3.4.1	1.2.3.4.2	1.2.3.4.3	1.2.3.4.4
1.2.3.5.1	1.2.3.5.2	1.2.3.5.3	1.2.3.5.4	1.2.3.6.1	1.2.3.6.2	1.2.3.6.3	1.2.3.6.4
1.2.3.7.1	1.2.3.7.2	1.2.3.7.3	1.2.3.7.4	1.2.3.8.1	1.2.3.8.2	1.2.3.8.3	1.2.3.8.4
1.2.4.1.1	1.2.4.1.2	1.2.4.1.3	1.2.4.1.4	1.2.4.2.1	1.2.4.2.2	1.2.4.2.3	1.2.4.2.4
1.2.4.3.1	1.2.4.3.2	1.2.4.3.3	1.2.4.3.4	1.2.4.4.1	1.2.4.4.2	1.2.4.4.3	1.2.4.4.4
1.2.4.5.1	1.2.4.5.2	1.2.4.5.3	1.2.4.5.4	1.2.4.6.1	1.2.4.6.2	1.2.4.6.3	1.2.4.6.4
1.2.4.7.1	1.2.4.7.2	1.2.4.7.3	1.2.4.7.4	1.2.4.8.1	1.2.4.8.2	1.2.4.8.3	1.2.4.8.4
1.3.1.1.1	1.3.1.1.2	1.3.1.1.3	1.3.1.1.4	1.3.1.2.1	1.3.1.2.2	1.3.1.2.3	1.3.1.2.4
1.3.1.3.1	1.3.1.3.2	1.3.1.3.3	1.3.1.3.4	1.3.1.4.1	1.3.1.4.2	1.3.1.4.3	1.3.1.4.4
1.3.1.5.1	1.3.1.5.2	1.3.1.5.3	1.3.1.5.4	1.3.1.6.1	1.3.1.6.2	1.3.1.6.3	1.3.1.6.4
1.3.1.7.1	1.3.1.7.2	1.3.1.7.3	1.3.1.7.4	1.3.1.8.1	1.3.1.8.2	1.3.1.8.3	1.3.1.8.4
1.3.2.1.1	1.3.2.1.2	1.3.2.1.3	1.3.2.1.4	1.3.2.2.1	1.3.2.2.2	1.3.2.2.3	1.3.2.2.4
1.3.2.3.1	1.3.2.3.2	1.3.2.3.3	1.3.2.3.4	1.3.2.4.1	1.3.2.4.2	1.3.2.4.3	1.3.2.4.4
1.3.2.5.1	1.3.2.5.2	1.3.2.5.3	1.3.2.5.4	1.3.2.6.1	1.3.2.6.2	1.3.2.6.3	1.3.2.6.4
1.3.2.7.1	1.3.2.7.2	1.3.2.7.3	1.3.2.7.4	1.3.2.8.1	1.3.2.8.2	1.3.2.8.3	1.3.2.8.4
1.3.3.1.1	1.3.3.1.2	1.3.3.1.3	1.3.3.1.4	1.3.3.2.1	1.3.3.2.2	1.3.3.2.3	1.3.3.2.4
1.3.3.3.1	1.3.3.3.2	1.3.3.3.3	1.3.3.3.4	1.3.3.4.1	1.3.3.4.2	1.3.3.4.3	1.3.3.4.4
1.3.3.5.1	1.3.3.5.2	1.3.3.5.3	1.3.3.5.4	1.3.3.6.1	1.3.3.6.2	1.3.3.6.3	1.3.3.6.4
1.3.3.7.1	1.3.3.7.2	1.3.3.7.3	1.3.3.7.4	1.3.3.8.1	1.3.3.8.2	1.3.3.8.3	1.3.3.8.4
1.3.4.1.1	1.3.4.1.2	1.3.4.1.3	1.3.4.1.4	1.3.4.2.1	1.3.4.2.2	1.3.4.2.3	1.3.4.2.4
1.3.4.3.1	1.3.4.3.2	1.3.4.3.3	1.3.4.3.4	1.3.4.4.1	1.3.4.4.2	1.3.4.4.3	1.3.4.4.4

01.06.01

Tabulka 3 - pokračování

1.3.4.5.1	1.3.4.5.2	1.3.4.5.3	1.3.4.5.4	1.3.4.6.1	1.3.4.6.2	1.3.4.6.3	1.3.4.6.4
1.3.4.7.1	1.3.4.7.2	1.3.4.7.3	1.3.4.7.4	1.3.4.8.1	1.3.4.8.2	1.3.4.8.3	1.3.4.8.4
1.4.1.1.1	1.4.1.1.2	1.4.1.1.3	1.4.1.1.4	1.4.1.2.1	1.4.1.2.2	1.4.1.2.3	1.4.1.2.4
1.4.1.3.1	1.4.1.3.2	1.4.1.3.3	1.4.1.3.4	1.4.1.4.1	1.4.1.4.2	1.4.1.4.3	1.4.1.4.4
1.4.1.5.1	1.4.1.5.2	1.4.1.5.3	1.4.1.5.4	1.4.1.6.1	1.4.1.6.2	1.4.1.6.3	1.4.1.6.4
1.4.1.7.1	1.4.1.7.2	1.4.1.7.3	1.4.1.7.4	1.4.1.8.1	1.4.1.8.2	1.4.1.8.3	1.4.1.8.4
1.4.2.1.1	1.4.2.1.2	1.4.2.1.3	1.4.2.1.4	1.4.2.2.1	1.4.2.2.2	1.4.2.2.3	1.4.2.2.4
1.4.2.3.1	1.4.2.3.2	1.4.2.3.3	1.4.2.3.4	1.4.2.4.1	1.4.2.4.2	1.4.2.4.3	1.4.2.4.4
1.4.2.5.1	1.4.2.5.2	1.4.2.5.3	1.4.2.5.4	1.4.2.6.1	1.4.2.6.2	1.4.2.6.3	1.4.2.6.4
1.4.2.7.1	1.4.2.7.2	1.4.2.7.3	1.4.2.7.4	1.4.2.8.1	1.4.2.8.2	1.4.2.8.3	1.4.2.8.4
1.4.3.1.1	1.4.3.1.2	1.4.3.1.3	1.4.3.1.4	1.4.3.2.1	1.4.3.2.2	1.4.3.2.3	1.4.3.2.4
1.4.3.3.1	1.4.3.3.2	1.4.3.3.3	1.4.3.3.4	1.4.3.4.1	1.4.3.4.2	1.4.3.4.3	1.4.3.4.4
1.4.3.5.1	1.4.3.5.2	1.4.3.5.3	1.4.3.5.4	1.4.3.6.1	1.4.3.6.2	1.4.3.6.3	1.4.3.6.4
1.4.3.7.1	1.4.3.7.2	1.4.3.7.3	1.4.3.7.4	1.4.3.8.1	1.4.3.8.2	1.4.3.8.3	1.4.3.8.4
1.4.4.1.1	1.4.4.1.2	1.4.4.1.3	1.4.4.1.4	1.4.4.2.1	1.4.4.2.2	1.4.4.2.3	1.4.4.2.4
1.4.4.3.1	1.4.4.3.2	1.4.4.3.3	1.4.4.3.4	1.4.4.4.1	1.4.4.4.2	1.4.4.4.3	1.4.4.4.4
1.4.4.5.1	1.4.4.5.2	1.4.4.5.3	1.4.4.5.4	1.4.4.6.1	1.4.4.6.2	1.4.4.6.3	1.4.4.6.4
1.4.4.7.1	1.4.4.7.2	1.4.4.7.3	1.4.4.7.4	1.4.4.8.1	1.4.4.8.2	1.4.4.8.3	1.4.4.8.4
1.5.1.1.1	1.5.1.1.2	1.5.1.1.3	1.5.1.1.4	1.5.1.2.1	1.5.1.2.2	1.5.1.2.3	1.5.1.2.4
1.5.1.3.1	1.5.1.3.2	1.5.1.3.3	1.5.1.3.4	1.5.1.4.1	1.5.1.4.2	1.5.1.4.3	1.5.1.4.4
1.5.1.5.1	1.5.1.5.2	1.5.1.5.3	1.5.1.5.4	1.5.1.6.1	1.5.1.6.2	1.5.1.6.3	1.5.1.6.4
1.5.1.7.1	1.5.1.7.2	1.5.1.7.3	1.5.1.7.4	1.5.1.8.1	1.5.1.8.2	1.5.1.8.3	1.5.1.8.4
1.5.2.1.1	1.5.2.1.2	1.5.2.1.3	1.5.2.1.4	1.5.2.2.1	1.5.2.2.2	1.5.2.2.3	1.5.2.2.4
1.5.2.3.1	1.5.2.3.2	1.5.2.3.3	1.5.2.3.4	1.5.2.4.1	1.5.2.4.2	1.5.2.4.3	1.5.2.4.4
1.5.2.5.1	1.5.2.5.2	1.5.2.5.3	1.5.2.5.4	1.5.2.6.1	1.5.2.6.2	1.5.2.6.3	1.5.2.6.4
1.5.2.7.1	1.5.2.7.2	1.5.2.7.3	1.5.2.7.4	1.5.2.8.1	1.5.2.8.2	1.5.2.8.3	1.5.2.8.4
1.5.3.1.1	1.5.3.1.2	1.5.3.1.3	1.5.3.1.4	1.5.3.2.1	1.5.3.2.2	1.5.3.2.3	1.5.3.2.4
1.5.3.3.1	1.5.3.3.2	1.5.3.3.3	1.5.3.3.4	1.5.3.4.1	1.5.3.4.2	1.5.3.4.3	1.5.3.4.4
1.5.3.5.1	1.5.3.5.2	1.5.3.5.3	1.5.3.5.4	1.5.3.6.1	1.5.3.6.2	1.5.3.6.3	1.5.3.6.4
1.5.3.7.1	1.5.3.7.2	1.5.3.7.3	1.5.3.7.4	1.5.3.8.1	1.5.3.8.2	1.5.3.8.3	1.5.3.8.4
1.5.4.1.1	1.5.4.1.2	1.5.4.1.3	1.5.4.1.4	1.5.4.2.1	1.5.4.2.2	1.5.4.2.3	1.5.4.2.4
1.5.4.3.1	1.5.4.3.2	1.5.4.3.3	1.5.4.3.4	1.5.4.4.1	1.5.4.4.2	1.5.4.4.3	1.5.4.4.4
1.5.4.5.1	1.5.4.5.2	1.5.4.5.3	1.5.4.5.4	1.5.4.6.1	1.5.4.6.2	1.5.4.6.3	1.5.4.6.4
1.5.4.7.1	1.5.4.7.2	1.5.4.7.3	1.5.4.7.4	1.5.4.8.1	1.5.4.8.2	1.5.4.8.3	1.5.4.8.4
1.6.1.1.1	1.6.1.1.2	1.6.1.1.3	1.6.1.1.4	1.6.1.2.1	1.6.1.2.2	1.6.1.2.3	1.6.1.2.4
1.6.1.3.1	1.6.1.3.2	1.6.1.3.3	1.6.1.3.4	1.6.1.4.1	1.6.1.4.2	1.6.1.4.3	1.6.1.4.4
1.6.1.5.1	1.6.1.5.2	1.6.1.5.3	1.6.1.5.4	1.6.1.6.1	1.6.1.6.2	1.6.1.6.3	1.6.1.6.4
1.6.1.7.1	1.6.1.7.2	1.6.1.7.3	1.6.1.7.4	1.6.1.8.1	1.6.1.8.2	1.6.1.8.3	1.6.1.8.4
1.6.2.1.1	1.6.2.1.2	1.6.2.1.3	1.6.2.1.4	1.6.2.2.1	1.6.2.2.2	1.6.2.2.3	1.6.2.2.4
1.6.2.3.1	1.6.2.3.2	1.6.2.3.3	1.6.2.3.4	1.6.2.4.1	1.6.2.4.2	1.6.2.4.3	1.6.2.4.4
1.6.2.5.1	1.6.2.5.2	1.6.2.5.3	1.6.2.5.4	1.6.2.6.1	1.6.2.6.2	1.6.2.6.3	1.6.2.6.4
1.6.2.7.1	1.6.2.7.2	1.6.2.7.3	1.6.2.7.4	1.6.2.8.1	1.6.2.8.2	1.6.2.8.3	1.6.2.8.4
1.6.3.1.1	1.6.3.1.2	1.6.3.1.3	1.6.3.1.4	1.6.3.2.1	1.6.3.2.2	1.6.3.2.3	1.6.3.2.4
1.6.3.3.1	1.6.3.3.2	1.6.3.3.3	1.6.3.3.4	1.6.3.4.1	1.6.3.4.2	1.6.3.4.3	1.6.3.4.4
1.6.3.5.1	1.6.3.5.2	1.6.3.5.3	1.6.3.5.4	1.6.3.6.1	1.6.3.6.2	1.6.3.6.3	1.6.3.6.4
1.6.3.7.1	1.6.3.7.2	1.6.3.7.3	1.6.3.7.4	1.6.3.8.1	1.6.3.8.2	1.6.3.8.3	1.6.3.8.4

01.06.01

Tabulka 3 - pokračování

1.6.4.1.1	1.6.4.1.2	1.6.4.1.3	1.6.4.1.4	1.6.4.2.1	1.6.4.2.2	1.6.4.2.3	1.6.4.2.4
1.6.4.3.1	1.6.4.3.2	1.6.4.3.3	1.6.4.3.4	1.6.4.4.1	1.6.4.4.2	1.6.4.4.3	1.6.4.4.4
1.6.4.5.1	1.6.4.5.2	1.6.4.5.3	1.6.4.5.4	1.6.4.6.1	1.6.4.6.2	1.6.4.6.3	1.6.4.6.4
1.6.4.7.1	1.6.4.7.2	1.6.4.7.3	1.6.4.7.4	1.6.4.8.1	1.6.4.8.2	1.6.4.8.3	1.6.4.8.4
1.7.1.1.1	1.7.1.1.2	1.7.1.1.3	1.7.1.1.4	1.7.1.2.1	1.7.1.2.2	1.7.1.2.3	1.7.1.2.4
1.7.1.3.1	1.7.1.3.2	1.7.1.3.3	1.7.1.3.4	1.7.1.4.1	1.7.1.4.2	1.7.1.4.3	1.7.1.4.4
1.7.1.5.1	1.7.1.5.2	1.7.1.5.3	1.7.1.5.4	1.7.1.6.1	1.7.1.6.2	1.7.1.6.3	1.7.1.6.4
1.7.1.7.1	1.7.1.7.2	1.7.1.7.3	1.7.1.7.4	1.7.1.8.1	1.7.1.8.2	1.7.1.8.3	1.7.1.8.4
1.7.2.1.1	1.7.2.1.2	1.7.2.1.3	1.7.2.1.4	1.7.2.2.1	1.7.2.2.2	1.7.2.2.3	1.7.2.2.4
1.7.2.3.1	1.7.2.3.2	1.7.2.3.3	1.7.2.3.4	1.7.2.4.1	1.7.2.4.2	1.7.2.4.3	1.7.2.4.4
1.7.2.5.1	1.7.2.5.2	1.7.2.5.3	1.7.2.5.4	1.7.2.6.1	1.7.2.6.2	1.7.2.6.3	1.7.2.6.4
1.7.2.7.1	1.7.2.7.2	1.7.2.7.3	1.7.2.7.4	1.7.2.8.1	1.7.2.8.2	1.7.2.8.3	1.7.2.8.4
1.7.3.1.1	1.7.3.1.2	1.7.3.1.3	1.7.3.1.4	1.7.3.2.1	1.7.3.2.2	1.7.3.2.3	1.7.3.2.4
1.7.3.3.1	1.7.3.3.2	1.7.3.3.3	1.7.3.3.4	1.7.3.4.1	1.7.3.4.2	1.7.3.4.3	1.7.3.4.4
1.7.3.5.1	1.7.3.5.2	1.7.3.5.3	1.7.3.5.4	1.7.3.6.1	1.7.3.6.2	1.7.3.6.3	1.7.3.6.4
1.7.3.7.1	1.7.3.7.2	1.7.3.7.3	1.7.3.7.4	1.7.3.8.1	1.7.3.8.2	1.7.3.8.3	1.7.3.8.4
1.7.4.1.1	1.7.4.1.2	1.7.4.1.3	1.7.4.1.4	1.7.4.2.1	1.7.4.2.2	1.7.4.2.3	1.7.4.2.4
1.7.4.3.1	1.7.4.3.2	1.7.4.3.3	1.7.4.3.4	1.7.4.4.1	1.7.4.4.2	1.7.4.4.3	1.7.4.4.4
1.7.4.5.1	1.7.4.5.2	1.7.4.5.3	1.7.4.5.4	1.7.4.6.1	1.7.4.6.2	1.7.4.6.3	1.7.4.6.4
1.7.4.7.1	1.7.4.7.2	1.7.4.7.3	1.7.4.7.4	1.7.4.8.1	1.7.4.8.2	1.7.4.8.3	1.7.4.8.4
1.8.1.1.1	1.8.1.1.2	1.8.1.1.3	1.8.1.1.4	1.8.1.2.1	1.8.1.2.2	1.8.1.2.3	1.8.1.2.4
1.8.1.3.1	1.8.1.3.2	1.8.1.3.3	1.8.1.3.4	1.8.1.4.1	1.8.1.4.2	1.8.1.4.3	1.8.1.4.4
1.8.1.5.1	1.8.1.5.2	1.8.1.5.3	1.8.1.5.4	1.8.1.6.1	1.8.1.6.2	1.8.1.6.3	1.8.1.6.4
1.8.1.7.1	1.8.1.7.2	1.8.1.7.3	1.8.1.7.4	1.8.1.8.1	1.8.1.8.2	1.8.1.8.3	1.8.1.8.4
1.8.2.1.1	1.8.2.1.2	1.8.2.1.3	1.8.2.1.4	1.8.2.2.1	1.8.2.2.2	1.8.2.2.3	1.8.2.2.4
1.8.2.3.1	1.8.2.3.2	1.8.2.3.3	1.8.2.3.4	1.8.2.4.1	1.8.2.4.2	1.8.2.4.3	1.8.2.4.4
1.8.2.5.1	1.8.2.5.2	1.8.2.5.3	1.8.2.5.4	1.8.2.6.1	1.8.2.6.2	1.8.2.6.3	1.8.2.6.4
1.8.2.7.1	1.8.2.7.2	1.8.2.7.3	1.8.2.7.4	1.8.2.8.1	1.8.2.8.2	1.8.2.8.3	1.8.2.8.4
1.8.3.1.1	1.8.3.1.2	1.8.3.1.3	1.8.3.1.4	1.8.3.2.1	1.8.3.2.2	1.8.3.2.3	1.8.3.2.4
1.8.3.3.1	1.8.3.3.2	1.8.3.3.3	1.8.3.3.4	1.8.3.4.1	1.8.3.4.2	1.8.3.4.3	1.8.3.4.4
1.8.3.5.1	1.8.3.5.2	1.8.3.5.3	1.8.3.5.4	1.8.3.6.1	1.8.3.6.2	1.8.3.6.3	1.8.3.6.4
1.8.3.7.1	1.8.3.7.2	1.8.3.7.3	1.8.3.7.4	1.8.3.8.1	1.8.3.8.2	1.8.3.8.3	1.8.3.8.4
1.8.4.1.1	1.8.4.1.2	1.8.4.1.3	1.8.4.1.4	1.8.4.2.1	1.8.4.2.2	1.8.4.2.3	1.8.4.2.4
1.8.4.3.1	1.8.4.3.2	1.8.4.3.3	1.8.4.3.4	1.8.4.4.1	1.8.4.4.2	1.8.4.4.3	1.8.4.4.4
1.8.4.5.1	1.8.4.5.2	1.8.4.5.3	1.8.4.5.4	1.8.4.6.1	1.8.4.6.2	1.8.4.6.3	1.8.4.6.4
1.8.4.7.1	1.8.4.7.2	1.8.4.7.3	1.8.4.7.4	1.8.4.8.1	1.8.4.8.2	1.8.4.8.3	1.8.4.8.4
2.1.1.1.1	2.1.1.1.2	2.1.1.1.3	2.1.1.1.4	2.1.1.2.1	2.1.1.2.2	2.1.1.2.3	2.1.1.2.4
2.1.1.3.1	2.1.1.3.2	2.1.1.3.3	2.1.1.3.4	2.1.1.4.1	2.1.1.4.2	2.1.1.4.3	2.1.1.4.4
2.1.1.5.1	2.1.1.5.2	2.1.1.5.3	2.1.1.5.4	2.1.1.6.1	2.1.1.6.2	2.1.1.6.3	2.1.1.6.4
2.1.1.7.1	2.1.1.7.2	2.1.1.7.3	2.1.1.7.4	2.1.1.8.1	2.1.1.8.2	2.1.1.8.3	2.1.1.8.4
2.1.2.1.1	2.1.2.1.2	2.1.2.1.3	2.1.2.1.4	2.1.2.2.1	2.1.2.2.2	2.1.2.2.3	2.1.2.2.4
2.1.2.3.1	2.1.2.3.2	2.1.2.3.3	2.1.2.3.4	2.1.2.4.1	2.1.2.4.2	2.1.2.4.3	2.1.2.4.4
2.1.2.5.1	2.1.2.5.2	2.1.2.5.3	2.1.2.5.4	2.1.2.6.1	2.1.2.6.2	2.1.2.6.3	2.1.2.6.4
2.1.2.7.1	2.1.2.7.2	2.1.2.7.3	2.1.2.7.4	2.1.2.8.1	2.1.2.8.2	2.1.2.8.3	2.1.2.8.4
2.1.3.1.1	2.1.3.1.2	2.1.3.1.3	2.1.3.1.4	2.1.3.2.1	2.1.3.2.2	2.1.3.2.3	2.1.3.2.4
2.1.3.3.1	2.1.3.3.2	2.1.3.3.3	2.1.3.3.4	2.1.3.4.1	2.1.3.4.2	2.1.3.4.3	2.1.3.4.4

Tabulka 3 - pokračování

2.1.3.5.1	2.1.3.5.2	2.1.3.5.3	2.1.3.5.4	2.1.3.6.1	2.1.3.6.2	2.1.3.6.3	2.1.3.6.4
2.1.3.7.1	2.1.3.7.2	2.1.3.7.3	2.1.3.7.4	2.1.3.8.1	2.1.3.8.2	2.1.3.8.3	2.1.3.8.4
2.1.4.1.1	2.1.4.1.2	2.1.4.1.3	2.1.4.1.4	2.1.4.2.1	2.1.4.2.2	2.1.4.2.3	2.1.4.2.4
2.1.4.3.1	2.1.4.3.2	2.1.4.3.3	2.1.4.3.4	2.1.4.4.1	2.1.4.4.2	2.1.4.4.3	2.1.4.4.4
2.1.4.5.1	2.1.4.5.2	2.1.4.5.3	2.1.4.5.4	2.1.4.6.1	2.1.4.6.2	2.1.4.6.3	2.1.4.6.4
2.1.4.7.1	2.1.4.7.2	2.1.4.7.3	2.1.4.7.4	2.1.4.8.1	2.1.4.8.2	2.1.4.8.3	2.1.4.8.4
2.2.1.1.1	2.2.1.1.2	2.2.1.1.3	2.2.1.1.4	2.2.1.2.1	2.2.1.2.2	2.2.1.2.3	2.2.1.2.4
2.2.1.3.1	2.2.1.3.2	2.2.1.3.3	2.2.1.3.4	2.2.1.4.1	2.2.1.4.2	2.2.1.4.3	2.2.1.4.4
2.2.1.5.1	2.2.1.5.2	2.2.1.5.3	2.2.1.5.4	2.2.1.6.1	2.2.1.6.2	2.2.1.6.3	2.2.1.6.4
2.2.1.7.1	2.2.1.7.2	2.2.1.7.3	2.2.1.7.4	2.2.1.8.1	2.2.1.8.2	2.2.1.8.3	2.2.1.8.4
2.2.2.1.1	2.2.2.1.2	2.2.2.1.3	2.2.2.1.4	2.2.2.2.1	2.2.2.2.2	2.2.2.2.3	2.2.2.2.4
2.2.2.3.1	2.2.2.3.2	2.2.2.3.3	2.2.2.3.4	2.2.2.4.1	2.2.2.4.2	2.2.2.4.3	2.2.2.4.4
2.2.2.5.1	2.2.2.5.2	2.2.2.5.3	2.2.2.5.4	2.2.2.6.1	2.2.2.6.2	2.2.2.6.3	2.2.2.6.4
2.2.2.7.1	2.2.2.7.2	2.2.2.7.3	2.2.2.7.4	2.2.2.8.1	2.2.2.8.2	2.2.2.8.3	2.2.2.8.4
2.2.3.1.1	2.2.3.1.2	2.2.3.1.3	2.2.3.1.4	2.2.3.2.1	2.2.3.2.2	2.2.3.2.3	2.2.3.2.4
2.2.3.3.1	2.2.3.3.2	2.2.3.3.3	2.2.3.3.4	2.2.3.4.1	2.2.3.4.2	2.2.3.4.3	2.2.3.4.4
2.2.3.5.1	2.2.3.5.2	2.2.3.5.3	2.2.3.5.4	2.2.3.6.1	2.2.3.6.2	2.2.3.6.3	2.2.3.6.4
2.2.3.7.1	2.2.3.7.2	2.2.3.7.3	2.2.3.7.4	2.2.3.8.1	2.2.3.8.2	2.2.3.8.3	2.2.3.8.4
2.2.4.1.1	2.2.4.1.2	2.2.4.1.3	2.2.4.1.4	2.2.4.2.1	2.2.4.2.2	2.2.4.2.3	2.2.4.2.4
2.2.4.3.1	2.2.4.3.2	2.2.4.3.3	2.2.4.3.4	2.2.4.4.1	2.2.4.4.2	2.2.4.4.3	2.2.4.4.4
2.2.4.5.1	2.2.4.5.2	2.2.4.5.3	2.2.4.5.4	2.2.4.6.1	2.2.4.6.2	2.2.4.6.3	2.2.4.6.4
2.2.4.7.1	2.2.4.7.2	2.2.4.7.3	2.2.4.7.4	2.2.4.8.1	2.2.4.8.2	2.2.4.8.3	2.2.4.8.4
2.3.1.1.1	2.3.1.1.2	2.3.1.1.3	2.3.1.1.4	2.3.1.2.1	2.3.1.2.2	2.3.1.2.3	2.3.1.2.4
2.3.1.3.1	2.3.1.3.2	2.3.1.3.3	2.3.1.3.4	2.3.1.4.1	2.3.1.4.2	2.3.1.4.3	2.3.1.4.4
2.3.1.5.1	2.3.1.5.2	2.3.1.5.3	2.3.1.5.4	2.3.1.6.1	2.3.1.6.2	2.3.1.6.3	2.3.1.6.4
2.3.1.7.1	2.3.1.7.2	2.3.1.7.3	2.3.1.7.4	2.3.1.8.1	2.3.1.8.2	2.3.1.8.3	2.3.1.8.4
2.3.2.1.1	2.3.2.1.2	2.3.2.1.3	2.3.2.1.4	2.3.2.2.1	2.3.2.2.2	2.3.2.2.3	2.3.2.2.4
2.3.2.3.1	2.3.2.3.2	2.3.2.3.3	2.3.2.3.4	2.3.2.4.1	2.3.2.4.2	2.3.2.4.3	2.3.2.4.4
2.3.2.5.1	2.3.2.5.2	2.3.2.5.3	2.3.2.5.4	2.3.2.6.1	2.3.2.6.2	2.3.2.6.3	2.3.2.6.4
2.3.2.7.1	2.3.2.7.2	2.3.2.7.3	2.3.2.7.4	2.3.2.8.1	2.3.2.8.2	2.3.2.8.3	2.3.2.8.4
2.3.3.1.1	2.3.3.1.2	2.3.3.1.3	2.3.3.1.4	2.3.3.2.1	2.3.3.2.2	2.3.3.2.3	2.3.3.2.4
2.3.3.3.1	2.3.3.3.2	2.3.3.3.3	2.3.3.3.4	2.3.3.4.1	2.3.3.4.2	2.3.3.4.3	2.3.3.4.4
2.3.3.5.1	2.3.3.5.2	2.3.3.5.3	2.3.3.5.4	2.3.3.6.1	2.3.3.6.2	2.3.3.6.3	2.3.3.6.4
2.3.3.7.1	2.3.3.7.2	2.3.3.7.3	2.3.3.7.4	2.3.3.8.1	2.3.3.8.2	2.3.3.8.3	2.3.3.8.4
2.3.4.1.1	2.3.4.1.2	2.3.4.1.3	2.3.4.1.4	2.3.4.2.1	2.3.4.2.2	2.3.4.2.3	2.3.4.2.4
2.3.4.3.1	2.3.4.3.2	2.3.4.3.3	2.3.4.3.4	2.3.4.4.1	2.3.4.4.2	2.3.4.4.3	2.3.4.4.4
2.3.4.5.1	2.3.4.5.2	2.3.4.5.3	2.3.4.5.4	2.3.4.6.1	2.3.4.6.2	2.3.4.6.3	2.3.4.6.4
2.3.4.7.1	2.3.4.7.2	2.3.4.7.3	2.3.4.7.4	2.3.4.8.1	2.3.4.8.2	2.3.4.8.3	2.3.4.8.4
2.4.1.1.1	2.4.1.1.2	2.4.1.1.3	2.4.1.1.4	2.4.1.2.1	2.4.1.2.2	2.4.1.2.3	2.4.1.2.4
2.4.1.3.1	2.4.1.3.2	2.4.1.3.3	2.4.1.3.4	2.4.1.4.1	2.4.1.4.2	2.4.1.4.3	2.4.1.4.4
2.4.1.5.1	2.4.1.5.2	2.4.1.5.3	2.4.1.5.4	2.4.1.6.1	2.4.1.6.2	2.4.1.6.3	2.4.1.6.4
2.4.1.7.1	2.4.1.7.2	2.4.1.7.3	2.4.1.7.4	2.4.1.8.1	2.4.1.8.2	2.4.1.8.3	2.4.1.8.4
2.4.2.1.1	2.4.2.1.2	2.4.2.1.3	2.4.2.1.4	2.4.2.2.1	2.4.2.2.2	2.4.2.2.3	2.4.2.2.4
2.4.2.3.1	2.4.2.3.2	2.4.2.3.3	2.4.2.3.4	2.4.2.4.1	2.4.2.4.2	2.4.2.4.3	2.4.2.4.4
2.4.2.5.1	2.4.2.5.2	2.4.2.5.3	2.4.2.5.4	2.4.2.6.1	2.4.2.6.2	2.4.2.6.3	2.4.2.6.4
2.4.2.7.1	2.4.2.7.2	2.4.2.7.3	2.4.2.7.4	2.4.2.8.1	2.4.2.8.2	2.4.2.8.3	2.4.2.8.4

01.06.01

Tabulka 3 - pokračování

2.4.3.1.1	2.4.3.1.2	2.4.3.1.3	2.4.3.1.4	2.4.3.2.1	2.4.3.2.2	2.4.3.2.3	2.4.3.2.4
2.4.3.3.1	2.4.3.3.2	2.4.3.3.3	2.4.3.3.4	2.4.3.4.1	2.4.3.4.2	2.4.3.4.3	2.4.3.4.4
2.4.3.5.1	2.4.3.5.2	2.4.3.5.3	2.4.3.5.4	2.4.3.6.1	2.4.3.6.2	2.4.3.6.3	2.4.3.6.4
2.4.3.7.1	2.4.3.7.2	2.4.3.7.3	2.4.3.7.4	2.4.3.8.1	2.4.3.8.2	2.4.3.8.3	2.4.3.8.4
2.4.4.1.1	2.4.4.1.2	2.4.4.1.3	2.4.4.1.4	2.4.4.2.1	2.4.4.2.2	2.4.4.2.3	2.4.4.2.4
2.4.4.3.1	2.4.4.3.2	2.4.4.3.3	2.4.4.3.4	2.4.4.4.1	2.4.4.4.2	2.4.4.4.3	2.4.4.4.4
2.4.4.5.1	2.4.4.5.2	2.4.4.5.3	2.4.4.5.4	2.4.4.6.1	2.4.4.6.2	2.4.4.6.3	2.4.4.6.4
2.4.4.7.1	2.4.4.7.2	2.4.4.7.3	2.4.4.7.4	2.4.4.8.1	2.4.4.8.2	2.4.4.8.3	2.4.4.8.4
2.5.1.1.1	2.5.1.1.2	2.5.1.1.3	2.5.1.1.4	2.5.1.2.1	2.5.1.2.2	2.5.1.2.3	2.5.1.2.4
2.5.1.3.1	2.5.1.3.2	2.5.1.3.3	2.5.1.3.4	2.5.1.4.1	2.5.1.4.2	2.5.1.4.3	2.5.1.4.4
2.5.1.5.1	2.5.1.5.2	2.5.1.5.3	2.5.1.5.4	2.5.1.6.1	2.5.1.6.2	2.5.1.6.3	2.5.1.6.4
2.5.1.7.1	2.5.1.7.2	2.5.1.7.3	2.5.1.7.4	2.5.1.8.1	2.5.1.8.2	2.5.1.8.3	2.5.1.8.4
2.5.2.1.1	2.5.2.1.2	2.5.2.1.3	2.5.2.1.4	2.5.2.2.1	2.5.2.2.2	2.5.2.2.3	2.5.2.2.4
2.5.2.3.1	2.5.2.3.2	2.5.2.3.3	2.5.2.3.4	2.5.2.4.1	2.5.2.4.2	2.5.2.4.3	2.5.2.4.4
2.5.2.5.1	2.5.2.5.2	2.5.2.5.3	2.5.2.5.4	2.5.2.6.1	2.5.2.6.2	2.5.2.6.3	2.5.2.6.4
2.5.2.7.1	2.5.2.7.2	2.5.2.7.3	2.5.2.7.4	2.5.2.8.1	2.5.2.8.2	2.5.2.8.3	2.5.2.8.4
2.5.3.1.1	2.5.3.1.2	2.5.3.1.3	2.5.3.1.4	2.5.3.2.1	2.5.3.2.2	2.5.3.2.3	2.5.3.2.4
2.5.3.3.1	2.5.3.3.2	2.5.3.3.3	2.5.3.3.4	2.5.3.4.1	2.5.3.4.2	2.5.3.4.3	2.5.3.4.4
2.5.3.5.1	2.5.3.5.2	2.5.3.5.3	2.5.3.5.4	2.5.3.6.1	2.5.3.6.2	2.5.3.6.3	2.5.3.6.4
2.5.3.7.1	2.5.3.7.2	2.5.3.7.3	2.5.3.7.4	2.5.3.8.1	2.5.3.8.2	2.5.3.8.3	2.5.3.8.4
2.5.4.1.1	2.5.4.1.2	2.5.4.1.3	2.5.4.1.4	2.5.4.2.1	2.5.4.2.2	2.5.4.2.3	2.5.4.2.4
2.5.4.3.1	2.5.4.3.2	2.5.4.3.3	2.5.4.3.4	2.5.4.4.1	2.5.4.4.2	2.5.4.4.3	2.5.4.4.4
2.5.4.5.1	2.5.4.5.2	2.5.4.5.3	2.5.4.5.4	2.5.4.6.1	2.5.4.6.2	2.5.4.6.3	2.5.4.6.4
2.5.4.7.1	2.5.4.7.2	2.5.4.7.3	2.5.4.7.4	2.5.4.8.1	2.5.4.8.2	2.5.4.8.3	2.5.4.8.4
2.6.1.1.1	2.6.1.1.2	2.6.1.1.3	2.6.1.1.4	2.6.1.2.1	2.6.1.2.2	2.6.1.2.3	2.6.1.2.4
2.6.1.3.1	2.6.1.3.2	2.6.1.3.3	2.6.1.3.4	2.6.1.4.1	2.6.1.4.2	2.6.1.4.3	2.6.1.4.4
2.6.1.5.1	2.6.1.5.2	2.6.1.5.3	2.6.1.5.4	2.6.1.6.1	2.6.1.6.2	2.6.1.6.3	2.6.1.6.4
2.6.1.7.1	2.6.1.7.2	2.6.1.7.3	2.6.1.7.4	2.6.1.8.1	2.6.1.8.2	2.6.1.8.3	2.6.1.8.4
2.6.2.1.1	2.6.2.1.2	2.6.2.1.3	2.6.2.1.4	2.6.2.2.1	2.6.2.2.2	2.6.2.2.3	2.6.2.2.4
2.6.2.3.1	2.6.2.3.2	2.6.2.3.3	2.6.2.3.4	2.6.2.4.1	2.6.2.4.2	2.6.2.4.3	2.6.2.4.4
2.6.2.5.1	2.6.2.5.2	2.6.2.5.3	2.6.2.5.4	2.6.2.6.1	2.6.2.6.2	2.6.2.6.3	2.6.2.6.4
2.6.2.7.1	2.6.2.7.2	2.6.2.7.3	2.6.2.7.4	2.6.2.8.1	2.6.2.8.2	2.6.2.8.3	2.6.2.8.4
2.6.3.1.1	2.6.3.1.2	2.6.3.1.3	2.6.3.1.4	2.6.3.2.1	2.6.3.2.2	2.6.3.2.3	2.6.3.2.4
2.6.3.3.1	2.6.3.3.2	2.6.3.3.3	2.6.3.3.4	2.6.3.4.1	2.6.3.4.2	2.6.3.4.3	2.6.3.4.4
2.6.3.5.1	2.6.3.5.2	2.6.3.5.3	2.6.3.5.4	2.6.3.6.1	2.6.3.6.2	2.6.3.6.3	2.6.3.6.4
2.6.3.7.1	2.6.3.7.2	2.6.3.7.3	2.6.3.7.4	2.6.3.8.1	2.6.3.8.2	2.6.3.8.3	2.6.3.8.4
2.6.4.1.1	2.6.4.1.2	2.6.4.1.3	2.6.4.1.4	2.6.4.2.1	2.6.4.2.2	2.6.4.2.3	2.6.4.2.4
2.6.4.3.1	2.6.4.3.2	2.6.4.3.3	2.6.4.3.4	2.6.4.4.1	2.6.4.4.2	2.6.4.4.3	2.6.4.4.4
2.6.4.5.1	2.6.4.5.2	2.6.4.5.3	2.6.4.5.4	2.6.4.6.1	2.6.4.6.2	2.6.4.6.3	2.6.4.6.4
2.6.4.7.1	2.6.4.7.2	2.6.4.7.3	2.6.4.7.4	2.6.4.8.1	2.6.4.8.2	2.6.4.8.3	2.6.4.8.4
2.7.1.1.1	2.7.1.1.2	2.7.1.1.3	2.7.1.1.4	2.7.1.2.1	2.7.1.2.2	2.7.1.2.3	2.7.1.2.4
2.7.1.3.1	2.7.1.3.2	2.7.1.3.3	2.7.1.3.4	2.7.1.4.1	2.7.1.4.2	2.7.1.4.3	2.7.1.4.4
2.7.1.5.1	2.7.1.5.2	2.7.1.5.3	2.7.1.5.4	2.7.1.6.1	2.7.1.6.2	2.7.1.6.3	2.7.1.6.4
2.7.1.7.1	2.7.1.7.2	2.7.1.7.3	2.7.1.7.4	2.7.1.8.1	2.7.1.8.2	2.7.1.8.3	2.7.1.8.4
2.7.2.1.1	2.7.2.1.2	2.7.2.1.3	2.7.2.1.4	2.7.2.2.1	2.7.2.2.2	2.7.2.2.3	2.7.2.2.4
2.7.2.3.1	2.7.2.3.2	2.7.2.3.3	2.7.2.3.4	2.7.2.4.1	2.7.2.4.2	2.7.2.4.3	2.7.2.4.4

Tabulka 3 - pokračování

2.7.2.5.1	2.7.2.5.2	2.7.2.5.3	2.7.2.5.4	2.7.2.6.1	2.7.2.6.2	2.7.2.6.3	2.7.2.6.4
2.7.2.7.1	2.7.2.7.2	2.7.2.7.3	2.7.2.7.4	2.7.2.8.1	2.7.2.8.2	2.7.2.8.3	2.7.2.8.4
2.7.3.1.1	2.7.3.1.2	2.7.3.1.3	2.7.3.1.4	2.7.3.2.1	2.7.3.2.2	2.7.3.2.3	2.7.3.2.4
2.7.3.3.1	2.7.3.3.2	2.7.3.3.3	2.7.3.3.4	2.7.3.4.1	2.7.3.4.2	2.7.3.4.3	2.7.3.4.4
2.7.3.5.1	2.7.3.5.2	2.7.3.5.3	2.7.3.5.4	2.7.3.6.1	2.7.3.6.2	2.7.3.6.3	2.7.3.6.4
2.7.3.7.1	2.7.3.7.2	2.7.3.7.3	2.7.3.7.4	2.7.3.8.1	2.7.3.8.2	2.7.3.8.3	2.7.3.8.4
2.7.4.1.1	2.7.4.1.2	2.7.4.1.3	2.7.4.1.4	2.7.4.2.1	2.7.4.2.2	2.7.4.2.3	2.7.4.2.4
2.7.4.3.1	2.7.4.3.2	2.7.4.3.3	2.7.4.3.4	2.7.4.4.1	2.7.4.4.2	2.7.4.4.3	2.7.4.4.4
2.7.4.5.1	2.7.4.5.2	2.7.4.5.3	2.7.4.5.4	2.7.4.6.1	2.7.4.6.2	2.7.4.6.3	2.7.4.6.4
2.7.4.7.1	2.7.4.7.2	2.7.4.7.3	2.7.4.7.4	2.7.4.8.1	2.7.4.8.2	2.7.4.8.3	2.7.4.8.4
2.8.1.1.1	2.8.1.1.2	2.8.1.1.3	2.8.1.1.4	2.8.1.2.1	2.8.1.2.2	2.8.1.2.3	2.8.1.2.4
2.8.1.3.1	2.8.1.3.2	2.8.1.3.3	2.8.1.3.4	2.8.1.4.1	2.8.1.4.2	2.8.1.4.3	2.8.1.4.4
2.8.1.5.1	2.8.1.5.2	2.8.1.5.3	2.8.1.5.4	2.8.1.6.1	2.8.1.6.2	2.8.1.6.3	2.8.1.6.4
2.8.1.7.1	2.8.1.7.2	2.8.1.7.3	2.8.1.7.4	2.8.1.8.1	2.8.1.8.2	2.8.1.8.3	2.8.1.8.4
2.8.2.1.1	2.8.2.1.2	2.8.2.1.3	2.8.2.1.4	2.8.2.2.1	2.8.2.2.2	2.8.2.2.3	2.8.2.2.4
2.8.2.3.1	2.8.2.3.2	2.8.2.3.3	2.8.2.3.4	2.8.2.4.1	2.8.2.4.2	2.8.2.4.3	2.8.2.4.4
2.8.2.5.1	2.8.2.5.2	2.8.2.5.3	2.8.2.5.4	2.8.2.6.1	2.8.2.6.2	2.8.2.6.3	2.8.2.6.4
2.8.2.7.1	2.8.2.7.2	2.8.2.7.3	2.8.2.7.4	2.8.2.8.1	2.8.2.8.2	2.8.2.8.3	2.8.2.8.4
2.8.3.1.1	2.8.3.1.2	2.8.3.1.3	2.8.3.1.4	2.8.3.2.1	2.8.3.2.2	2.8.3.2.3	2.8.3.2.4
2.8.3.3.1	2.8.3.3.2	2.8.3.3.3	2.8.3.3.4	2.8.3.4.1	2.8.3.4.2	2.8.3.4.3	2.8.3.4.4
2.8.3.5.1	2.8.3.5.2	2.8.3.5.3	2.8.3.5.4	2.8.3.6.1	2.8.3.6.2	2.8.3.6.3	2.8.3.6.4
2.8.3.7.1	2.8.3.7.2	2.8.3.7.3	2.8.3.7.4	2.8.3.8.1	2.8.3.8.2	2.8.3.8.3	2.8.3.8.4
2.8.4.1.1	2.8.4.1.2	2.8.4.1.3	2.8.4.1.4	2.8.4.2.1	2.8.4.2.2	2.8.4.2.3	2.8.4.2.4
2.8.4.3.1	2.8.4.3.2	2.8.4.3.3	2.8.4.3.4	2.8.4.4.1	2.8.4.4.2	2.8.4.4.3	2.8.4.4.4
2.8.4.5.1	2.8.4.5.2	2.8.4.5.3	2.8.4.5.4	2.8.4.6.1	2.8.4.6.2	2.8.4.6.3	2.8.4.6.4
2.8.4.7.1	2.8.4.7.2	2.8.4.7.3	2.8.4.7.4	2.8.4.8.1	2.8.4.8.2	2.8.4.8.3	2.8.4.8.4
3.1.1.1.1	3.1.1.1.2	3.1.1.1.3	3.1.1.1.4	3.1.1.2.1	3.1.1.2.2	3.1.1.2.3	3.1.1.2.4
3.1.1.3.1	3.1.1.3.2	3.1.1.3.3	3.1.1.3.4	3.1.1.4.1	3.1.1.4.2	3.1.1.4.3	3.1.1.4.4
3.1.1.5.1	3.1.1.5.2	3.1.1.5.3	3.1.1.5.4	3.1.1.6.1	3.1.1.6.2	3.1.1.6.3	3.1.1.6.4
3.1.1.7.1	3.1.1.7.2	3.1.1.7.3	3.1.1.7.4	3.1.1.8.1	3.1.1.8.2	3.1.1.8.3	3.1.1.8.4
3.1.2.1.1	3.1.2.1.2	3.1.2.1.3	3.1.2.1.4	3.1.2.2.1	3.1.2.2.2	3.1.2.2.3	3.1.2.2.4
3.1.2.3.1	3.1.2.3.2	3.1.2.3.3	3.1.2.3.4	3.1.2.4.1	3.1.2.4.2	3.1.2.4.3	3.1.2.4.4
3.1.2.5.1	3.1.2.5.2	3.1.2.5.3	3.1.2.5.4	3.1.2.6.1	3.1.2.6.2	3.1.2.6.3	3.1.2.6.4
3.1.2.7.1	3.1.2.7.2	3.1.2.7.3	3.1.2.7.4	3.1.2.8.1	3.1.2.8.2	3.1.2.8.3	3.1.2.8.4
3.1.3.1.1	3.1.3.1.2	3.1.3.1.3	3.1.3.1.4	3.1.3.2.1	3.1.3.2.2	3.1.3.2.3	3.1.3.2.4
3.1.3.3.1	3.1.3.3.2	3.1.3.3.3	3.1.3.3.4	3.1.3.4.1	3.1.3.4.2	3.1.3.4.3	3.1.3.4.4
3.1.3.5.1	3.1.3.5.2	3.1.3.5.3	3.1.3.5.4	3.1.3.6.1	3.1.3.6.2	3.1.3.6.3	3.1.3.6.4
3.1.3.7.1	3.1.3.7.2	3.1.3.7.3	3.1.3.7.4	3.1.3.8.1	3.1.3.8.2	3.1.3.8.3	3.1.3.8.4
3.1.4.1.1	3.1.4.1.2	3.1.4.1.3	3.1.4.1.4	3.1.4.2.1	3.1.4.2.2	3.1.4.2.3	3.1.4.2.4
3.1.4.3.1	3.1.4.3.2	3.1.4.3.3	3.1.4.3.4	3.1.4.4.1	3.1.4.4.2	3.1.4.4.3	3.1.4.4.4
3.1.4.5.1	3.1.4.5.2	3.1.4.5.3	3.1.4.5.4	3.1.4.6.1	3.1.4.6.2	3.1.4.6.3	3.1.4.6.4
3.1.4.7.1	3.1.4.7.2	3.1.4.7.3	3.1.4.7.4	3.1.4.8.1	3.1.4.8.2	3.1.4.8.3	3.1.4.8.4
3.2.1.1.1	3.2.1.1.2	3.2.1.1.3	3.2.1.1.4	3.2.1.2.1	3.2.1.2.2	3.2.1.2.3	3.2.1.2.4
3.2.1.3.1	3.2.1.3.2	3.2.1.3.3	3.2.1.3.4	3.2.1.4.1	3.2.1.4.2	3.2.1.4.3	3.2.1.4.4
3.2.1.5.1	3.2.1.5.2	3.2.1.5.3	3.2.1.5.4	3.2.1.6.1	3.2.1.6.2	3.2.1.6.3	3.2.1.6.4
3.2.1.7.1	3.2.1.7.2	3.2.1.7.3	3.2.1.7.4	3.2.1.8.1	3.2.1.8.2	3.2.1.8.3	3.2.1.8.4

01.06.01

Tabulka 3 - pokračování

3.2.2.1.1	3.2.2.1.2	3.2.2.1.3	3.2.2.1.4	3.2.2.2.1	3.2.2.2.2	3.2.2.2.3	3.2.2.2.4
3.2.2.3.1	3.2.2.3.2	3.2.2.3.3	3.2.2.3.4	3.2.2.4.1	3.2.2.4.2	3.2.2.4.3	3.2.2.4.4
3.2.2.5.1	3.2.2.5.2	3.2.2.5.3	3.2.2.5.4	3.2.2.6.1	3.2.2.6.2	3.2.2.6.3	3.2.2.6.4
3.2.2.7.1	3.2.2.7.2	3.2.2.7.3	3.2.2.7.4	3.2.2.8.1	3.2.2.8.2	3.2.2.8.3	3.2.2.8.4
3.2.3.1.1	3.2.3.1.2	3.2.3.1.3	3.2.3.1.4	3.2.3.2.1	3.2.3.2.2	3.2.3.2.3	3.2.3.2.4
3.2.3.3.1	3.2.3.3.2	3.2.3.3.3	3.2.3.3.4	3.2.3.4.1	3.2.3.4.2	3.2.3.4.3	3.2.3.4.4
3.2.3.5.1	3.2.3.5.2	3.2.3.5.3	3.2.3.5.4	3.2.3.6.1	3.2.3.6.2	3.2.3.6.3	3.2.3.6.4
3.2.3.7.1	3.2.3.7.2	3.2.3.7.3	3.2.3.7.4	3.2.3.8.1	3.2.3.8.2	3.2.3.8.3	3.2.3.8.4
3.2.4.1.1	3.2.4.1.2	3.2.4.1.3	3.2.4.1.4	3.2.4.2.1	3.2.4.2.2	3.2.4.2.3	3.2.4.2.4
3.2.4.3.1	3.2.4.3.2	3.2.4.3.3	3.2.4.3.4	3.2.4.4.1	3.2.4.4.2	3.2.4.4.3	3.2.4.4.4
3.2.4.5.1	3.2.4.5.2	3.2.4.5.3	3.2.4.5.4	3.2.4.6.1	3.2.4.6.2	3.2.4.6.3	3.2.4.6.4
3.2.4.7.1	3.2.4.7.2	3.2.4.7.3	3.2.4.7.4	3.2.4.8.1	3.2.4.8.2	3.2.4.8.3	3.2.4.8.4
3.3.1.1.1	3.3.1.1.2	3.3.1.1.3	3.3.1.1.4	3.3.1.2.1	3.3.1.2.2	3.3.1.2.3	3.3.1.2.4
3.3.1.3.1	3.3.1.3.2	3.3.1.3.3	3.3.1.3.4	3.3.1.4.1	3.3.1.4.2	3.3.1.4.3	3.3.1.4.4
3.3.1.5.1	3.3.1.5.2	3.3.1.5.3	3.3.1.5.4	3.3.1.6.1	3.3.1.6.2	3.3.1.6.3	3.3.1.6.4
3.3.1.7.1	3.3.1.7.2	3.3.1.7.3	3.3.1.7.4	3.3.1.8.1	3.3.1.8.2	3.3.1.8.3	3.3.1.8.4
3.3.2.1.1	3.3.2.1.2	3.3.2.1.3	3.3.2.1.4	3.3.2.2.1	3.3.2.2.2	3.3.2.2.3	3.3.2.2.4
3.3.2.3.1	3.3.2.3.2	3.3.2.3.3	3.3.2.3.4	3.3.2.4.1	3.3.2.4.2	3.3.2.4.3	3.3.2.4.4
3.3.2.5.1	3.3.2.5.2	3.3.2.5.3	3.3.2.5.4	3.3.2.6.1	3.3.2.6.2	3.3.2.6.3	3.3.2.6.4
3.3.2.7.1	3.3.2.7.2	3.3.2.7.3	3.3.2.7.4	3.3.2.8.1	3.3.2.8.2	3.3.2.8.3	3.3.2.8.4
3.3.3.1.1	3.3.3.1.2	3.3.3.1.3	3.3.3.1.4	3.3.3.2.1	3.3.3.2.2	3.3.3.2.3	3.3.3.2.4
3.3.3.3.1	3.3.3.3.2	3.3.3.3.3	3.3.3.3.4	3.3.3.4.1	3.3.3.4.2	3.3.3.4.3	3.3.3.4.4
3.3.3.5.1	3.3.3.5.2	3.3.3.5.3	3.3.3.5.4	3.3.3.6.1	3.3.3.6.2	3.3.3.6.3	3.3.3.6.4
3.3.3.7.1	3.3.3.7.2	3.3.3.7.3	3.3.3.7.4	3.3.3.8.1	3.3.3.8.2	3.3.3.8.3	3.3.3.8.4
3.3.4.1.1	3.3.4.1.2	3.3.4.1.3	3.3.4.1.4	3.3.4.2.1	3.3.4.2.2	3.3.4.2.3	3.3.4.2.4
3.3.4.3.1	3.3.4.3.2	3.3.4.3.3	3.3.4.3.4	3.3.4.4.1	3.3.4.4.2	3.3.4.4.3	3.3.4.4.4
3.3.4.5.1	3.3.4.5.2	3.3.4.5.3	3.3.4.5.4	3.3.4.6.1	3.3.4.6.2	3.3.4.6.3	3.3.4.6.4
3.3.4.7.1	3.3.4.7.2	3.3.4.7.3	3.3.4.7.4	3.3.4.8.1	3.3.4.8.2	3.3.4.8.3	3.3.4.8.4
3.4.1.1.1	3.4.1.1.2	3.4.1.1.3	3.4.1.1.4	3.4.1.2.1	3.4.1.2.2	3.4.1.2.3	3.4.1.2.4
3.4.1.3.1	3.4.1.3.2	3.4.1.3.3	3.4.1.3.4	3.4.1.4.1	3.4.1.4.2	3.4.1.4.3	3.4.1.4.4
3.4.1.5.1	3.4.1.5.2	3.4.1.5.3	3.4.1.5.4	3.4.1.6.1	3.4.1.6.2	3.4.1.6.3	3.4.1.6.4
3.4.1.7.1	3.4.1.7.2	3.4.1.7.3	3.4.1.7.4	3.4.1.8.1	3.4.1.8.2	3.4.1.8.3	3.4.1.8.4
3.4.2.1.1	3.4.2.1.2	3.4.2.1.3	3.4.2.1.4	3.4.2.2.1	3.4.2.2.2	3.4.2.2.3	3.4.2.2.4
3.4.2.3.1	3.4.2.3.2	3.4.2.3.3	3.4.2.3.4	3.4.2.4.1	3.4.2.4.2	3.4.2.4.3	3.4.2.4.4
3.4.2.5.1	3.4.2.5.2	3.4.2.5.3	3.4.2.5.4	3.4.2.6.1	3.4.2.6.2	3.4.2.6.3	3.4.2.6.4
3.4.2.7.1	3.4.2.7.2	3.4.2.7.3	3.4.2.7.4	3.4.2.8.1	3.4.2.8.2	3.4.2.8.3	3.4.2.8.4
3.4.3.1.1	3.4.3.1.2	3.4.3.1.3	3.4.3.1.4	3.4.3.2.1	3.4.3.2.2	3.4.3.2.3	3.4.3.2.4
3.4.3.3.1	3.4.3.3.2	3.4.3.3.3	3.4.3.3.4	3.4.3.4.1	3.4.3.4.2	3.4.3.4.3	3.4.3.4.4
3.4.3.5.1	3.4.3.5.2	3.4.3.5.3	3.4.3.5.4	3.4.3.6.1	3.4.3.6.2	3.4.3.6.3	3.4.3.6.4
3.4.3.7.1	3.4.3.7.2	3.4.3.7.3	3.4.3.7.4	3.4.3.8.1	3.4.3.8.2	3.4.3.8.3	3.4.3.8.4
3.4.4.1.1	3.4.4.1.2	3.4.4.1.3	3.4.4.1.4	3.4.4.2.1	3.4.4.2.2	3.4.4.2.3	3.4.4.2.4
3.4.4.3.1	3.4.4.3.2	3.4.4.3.3	3.4.4.3.4	3.4.4.4.1	3.4.4.4.2	3.4.4.4.3	3.4.4.4.4
3.4.4.5.1	3.4.4.5.2	3.4.4.5.3	3.4.4.5.4	3.4.4.6.1	3.4.4.6.2	3.4.4.6.3	3.4.4.6.4
3.4.4.7.1	3.4.4.7.2	3.4.4.7.3	3.4.4.7.4	3.4.4.8.1	3.4.4.8.2	3.4.4.8.3	3.4.4.8.4
3.5.1.1.1	3.5.1.1.2	3.5.1.1.3	3.5.1.1.4	3.5.1.2.1	3.5.1.2.2	3.5.1.2.3	3.5.1.2.4
3.5.1.3.1	3.5.1.3.2	3.5.1.3.3	3.5.1.3.4	3.5.1.4.1	3.5.1.4.2	3.5.1.4.3	3.5.1.4.4

Tabulka 3 - pokračování

3.5.1.5.1	3.5.1.5.2	3.5.1.5.3	3.5.1.5.4	3.5.1.6.1	3.5.1.6.2	3.5.1.6.3	3.5.1.6.4
3.5.1.7.1	3.5.1.7.2	3.5.1.7.3	3.5.1.7.4	3.5.1.8.1	3.5.1.8.2	3.5.1.8.3	3.5.1.8.4
3.5.2.1.1	3.5.2.1.2	3.5.2.1.3	3.5.2.1.4	3.5.2.2.1	3.5.2.2.2	3.5.2.2.3	3.5.2.2.4
3.5.2.3.1	3.5.2.3.2	3.5.2.3.3	3.5.2.3.4	3.5.2.4.1	3.5.2.4.2	3.5.2.4.3	3.5.2.4.4
3.5.2.5.1	3.5.2.5.2	3.5.2.5.3	3.5.2.5.4	3.5.2.6.1	3.5.2.6.2	3.5.2.6.3	3.5.2.6.4
3.5.2.7.1	3.5.2.7.2	3.5.2.7.3	3.5.2.7.4	3.5.2.8.1	3.5.2.8.2	3.5.2.8.3	3.5.2.8.4
3.5.3.1.1	3.5.3.1.2	3.5.3.1.3	3.5.3.1.4	3.5.3.2.1	3.5.3.2.2	3.5.3.2.3	3.5.3.2.4
3.5.3.3.1	3.5.3.3.2	3.5.3.3.3	3.5.3.3.4	3.5.3.4.1	3.5.3.4.2	3.5.3.4.3	3.5.3.4.4
3.5.3.5.1	3.5.3.5.2	3.5.3.5.3	3.5.3.5.4	3.5.3.6.1	3.5.3.6.2	3.5.3.6.3	3.5.3.6.4
3.5.3.7.1	3.5.3.7.2	3.5.3.7.3	3.5.3.7.4	3.5.3.8.1	3.5.3.8.2	3.5.3.8.3	3.5.3.8.4
3.5.4.1.1	3.5.4.1.2	3.5.4.1.3	3.5.4.1.4	3.5.4.2.1	3.5.4.2.2	3.5.4.2.3	3.5.4.2.4
3.5.4.3.1	3.5.4.3.2	3.5.4.3.3	3.5.4.3.4	3.5.4.4.1	3.5.4.4.2	3.5.4.4.3	3.5.4.4.4
3.5.4.5.1	3.5.4.5.2	3.5.4.5.3	3.5.4.5.4	3.5.4.6.1	3.5.4.6.2	3.5.4.6.3	3.5.4.6.4
3.5.4.7.1	3.5.4.7.2	3.5.4.7.3	3.5.4.7.4	3.5.4.8.1	3.5.4.8.2	3.5.4.8.3	3.5.4.8.4
3.6.1.1.1	3.6.1.1.2	3.6.1.1.3	3.6.1.1.4	3.6.1.2.1	3.6.1.2.2	3.6.1.2.3	3.6.1.2.4
3.6.1.3.1	3.6.1.3.2	3.6.1.3.3	3.6.1.3.4	3.6.1.4.1	3.6.1.4.2	3.6.1.4.3	3.6.1.4.4
3.6.1.5.1	3.6.1.5.2	3.6.1.5.3	3.6.1.5.4	3.6.1.6.1	3.6.1.6.2	3.6.1.6.3	3.6.1.6.4
3.6.1.7.1	3.6.1.7.2	3.6.1.7.3	3.6.1.7.4	3.6.1.8.1	3.6.1.8.2	3.6.1.8.3	3.6.1.8.4
3.6.2.1.1	3.6.2.1.2	3.6.2.1.3	3.6.2.1.4	3.6.2.2.1	3.6.2.2.2	3.6.2.2.3	3.6.2.2.4
3.6.2.3.1	3.6.2.3.2	3.6.2.3.3	3.6.2.3.4	3.6.2.4.1	3.6.2.4.2	3.6.2.4.3	3.6.2.4.4
3.6.2.5.1	3.6.2.5.2	3.6.2.5.3	3.6.2.5.4	3.6.2.6.1	3.6.2.6.2	3.6.2.6.3	3.6.2.6.4
3.6.2.7.1	3.6.2.7.2	3.6.2.7.3	3.6.2.7.4	3.6.2.8.1	3.6.2.8.2	3.6.2.8.3	3.6.2.8.4
3.6.3.1.1	3.6.3.1.2	3.6.3.1.3	3.6.3.1.4	3.6.3.2.1	3.6.3.2.2	3.6.3.2.3	3.6.3.2.4
3.6.3.3.1	3.6.3.3.2	3.6.3.3.3	3.6.3.3.4	3.6.3.4.1	3.6.3.4.2	3.6.3.4.3	3.6.3.4.4
3.6.3.5.1	3.6.3.5.2	3.6.3.5.3	3.6.3.5.4	3.6.3.6.1	3.6.3.6.2	3.6.3.6.3	3.6.3.6.4
3.6.3.7.1	3.6.3.7.2	3.6.3.7.3	3.6.3.7.4	3.6.3.8.1	3.6.3.8.2	3.6.3.8.3	3.6.3.8.4
3.6.4.1.1	3.6.4.1.2	3.6.4.1.3	3.6.4.1.4	3.6.4.2.1	3.6.4.2.2	3.6.4.2.3	3.6.4.2.4
3.6.4.3.1	3.6.4.3.2	3.6.4.3.3	3.6.4.3.4	3.6.4.4.1	3.6.4.4.2	3.6.4.4.3	3.6.4.4.4
3.6.4.5.1	3.6.4.5.2	3.6.4.5.3	3.6.4.5.4	3.6.4.6.1	3.6.4.6.2	3.6.4.6.3	3.6.4.6.4
3.6.4.7.1	3.6.4.7.2	3.6.4.7.3	3.6.4.7.4	3.6.4.8.1	3.6.4.8.2	3.6.4.8.3	3.6.4.8.4
3.7.1.1.1	3.7.1.1.2	3.7.1.1.3	3.7.1.1.4	3.7.1.2.1	3.7.1.2.2	3.7.1.2.3	3.7.1.2.4
3.7.1.3.1	3.7.1.3.2	3.7.1.3.3	3.7.1.3.4	3.7.1.4.1	3.7.1.4.2	3.7.1.4.3	3.7.1.4.4
3.7.1.5.1	3.7.1.5.2	3.7.1.5.3	3.7.1.5.4	3.7.1.6.1	3.7.1.6.2	3.7.1.6.3	3.7.1.6.4
3.7.1.7.1	3.7.1.7.2	3.7.1.7.3	3.7.1.7.4	3.7.1.8.1	3.7.1.8.2	3.7.1.8.3	3.7.1.8.4
3.7.2.1.1	3.7.2.1.2	3.7.2.1.3	3.7.2.1.4	3.7.2.2.1	3.7.2.2.2	3.7.2.2.3	3.7.2.2.4
3.7.2.3.1	3.7.2.3.2	3.7.2.3.3	3.7.2.3.4	3.7.2.4.1	3.7.2.4.2	3.7.2.4.3	3.7.2.4.4
3.7.2.5.1	3.7.2.5.2	3.7.2.5.3	3.7.2.5.4	3.7.2.6.1	3.7.2.6.2	3.7.2.6.3	3.7.2.6.4
3.7.2.7.1	3.7.2.7.2	3.7.2.7.3	3.7.2.7.4	3.7.2.8.1	3.7.2.8.2	3.7.2.8.3	3.7.2.8.4
3.7.3.1.1	3.7.3.1.2	3.7.3.1.3	3.7.3.1.4	3.7.3.2.1	3.7.3.2.2	3.7.3.2.3	3.7.3.2.4
3.7.3.3.1	3.7.3.3.2	3.7.3.3.3	3.7.3.3.4	3.7.3.4.1	3.7.3.4.2	3.7.3.4.3	3.7.3.4.4
3.7.3.5.1	3.7.3.5.2	3.7.3.5.3	3.7.3.5.4	3.7.3.6.1	3.7.3.6.2	3.7.3.6.3	3.7.3.6.4
3.7.3.7.1	3.7.3.7.2	3.7.3.7.3	3.7.3.7.4	3.7.3.8.1	3.7.3.8.2	3.7.3.8.3	3.7.3.8.4
3.7.4.1.1	3.7.4.1.2	3.7.4.1.3	3.7.4.1.4	3.7.4.2.1	3.7.4.2.2	3.7.4.2.3	3.7.4.2.4
3.7.4.3.1	3.7.4.3.2	3.7.4.3.3	3.7.4.3.4	3.7.4.4.1	3.7.4.4.2	3.7.4.4.3	3.7.4.4.4
3.7.4.5.1	3.7.4.5.2	3.7.4.5.3	3.7.4.5.4	3.7.4.6.1	3.7.4.6.2	3.7.4.6.3	3.7.4.6.4
3.7.4.7.1	3.7.4.7.2	3.7.4.7.3	3.7.4.7.4	3.7.4.8.1	3.7.4.8.2	3.7.4.8.3	3.7.4.8.4

Tabulka 3 - pokračování

3.8.1.1.1	3.8.1.1.2	3.8.1.1.3	3.8.1.1.4	3.8.1.2.1	3.8.1.2.2	3.8.1.2.3	3.8.1.2.4
3.8.1.3.1	3.8.1.3.2	3.8.1.3.3	3.8.1.3.4	3.8.1.4.1	3.8.1.4.2	3.8.1.4.3	3.8.1.4.4
3.8.1.5.1	3.8.1.5.2	3.8.1.5.3	3.8.1.5.4	3.8.1.6.1	3.8.1.6.2	3.8.1.6.3	3.8.1.6.4
3.8.1.7.1	3.8.1.7.2	3.8.1.7.3	3.8.1.7.4	3.8.1.8.1	3.8.1.8.2	3.8.1.8.3	3.8.1.8.4
3.8.2.1.1	3.8.2.1.2	3.8.2.1.3	3.8.2.1.4	3.8.2.2.1	3.8.2.2.2	3.8.2.2.3	3.8.2.2.4
3.8.2.3.1	3.8.2.3.2	3.8.2.3.3	3.8.2.3.4	3.8.2.4.1	3.8.2.4.2	3.8.2.4.3	3.8.2.4.4
3.8.2.5.1	3.8.2.5.2	3.8.2.5.3	3.8.2.5.4	3.8.2.6.1	3.8.2.6.2	3.8.2.6.3	3.8.2.6.4
3.8.2.7.1	3.8.2.7.2	3.8.2.7.3	3.8.2.7.4	3.8.2.8.1	3.8.2.8.2	3.8.2.8.3	3.8.2.8.4
3.8.3.1.1	3.8.3.1.2	3.8.3.1.3	3.8.3.1.4	3.8.3.2.1	3.8.3.2.2	3.8.3.2.3	3.8.3.2.4
3.8.3.3.1	3.8.3.3.2	3.8.3.3.3	3.8.3.3.4	3.8.3.4.1	3.8.3.4.2	3.8.3.4.3	3.8.3.4.4
3.8.3.5.1	3.8.3.5.2	3.8.3.5.3	3.8.3.5.4	3.8.3.6.1	3.8.3.6.2	3.8.3.6.3	3.8.3.6.4
3.8.3.7.1	3.8.3.7.2	3.8.3.7.3	3.8.3.7.4	3.8.3.8.1	3.8.3.8.2	3.8.3.8.3	3.8.3.8.4
3.8.4.1.1	3.8.4.1.2	3.8.4.1.3	3.8.4.1.4	3.8.4.2.1	3.8.4.2.2	3.8.4.2.3	3.8.4.2.4
3.8.4.3.1	3.8.4.3.2	3.8.4.3.3	3.8.4.3.4	3.8.4.4.1	3.8.4.4.2	3.8.4.4.3	3.8.4.4.4
3.8.4.5.1	3.8.4.5.2	3.8.4.5.3	3.8.4.5.4	3.8.4.6.1	3.8.4.6.2	3.8.4.6.3	3.8.4.6.4
3.8.4.7.1	3.8.4.7.2	3.8.4.7.3	3.8.4.7.4	3.8.4.8.1	3.8.4.8.2	3.8.4.8.3	3.8.4.8.4
4.1.1.1.1	4.1.1.1.2	4.1.1.1.3	4.1.1.1.4	4.1.1.2.1	4.1.1.2.2	4.1.1.2.3	4.1.1.2.4
4.1.1.3.1	4.1.1.3.2	4.1.1.3.3	4.1.1.3.4	4.1.1.4.1	4.1.1.4.2	4.1.1.4.3	4.1.1.4.4
4.1.1.5.1	4.1.1.5.2	4.1.1.5.3	4.1.1.5.4	4.1.1.6.1	4.1.1.6.2	4.1.1.6.3	4.1.1.6.4
4.1.1.7.1	4.1.1.7.2	4.1.1.7.3	4.1.1.7.4	4.1.1.8.1	4.1.1.8.2	4.1.1.8.3	4.1.1.8.4
4.1.2.1.1	4.1.2.1.2	4.1.2.1.3	4.1.2.1.4	4.1.2.2.1	4.1.2.2.2	4.1.2.2.3	4.1.2.2.4
4.1.2.3.1	4.1.2.3.2	4.1.2.3.3	4.1.2.3.4	4.1.2.4.1	4.1.2.4.2	4.1.2.4.3	4.1.2.4.4
4.1.2.5.1	4.1.2.5.2	4.1.2.5.3	4.1.2.5.4	4.1.2.6.1	4.1.2.6.2	4.1.2.6.3	4.1.2.6.4
4.1.2.7.1	4.1.2.7.2	4.1.2.7.3	4.1.2.7.4	4.1.2.8.1	4.1.2.8.2	4.1.2.8.3	4.1.2.8.4
4.1.3.1.1	4.1.3.1.2	4.1.3.1.3	4.1.3.1.4	4.1.3.2.1	4.1.3.2.2	4.1.3.2.3	4.1.3.2.4
4.1.3.3.1	4.1.3.3.2	4.1.3.3.3	4.1.3.3.4	4.1.3.4.1	4.1.3.4.2	4.1.3.4.3	4.1.3.4.4
4.1.3.5.1	4.1.3.5.2	4.1.3.5.3	4.1.3.5.4	4.1.3.6.1	4.1.3.6.2	4.1.3.6.3	4.1.3.6.4
4.1.3.7.1	4.1.3.7.2	4.1.3.7.3	4.1.3.7.4	4.1.3.8.1	4.1.3.8.2	4.1.3.8.3	4.1.3.8.4
4.1.4.1.1	4.1.4.1.2	4.1.4.1.3	4.1.4.1.4	4.1.4.2.1	4.1.4.2.2	4.1.4.2.3	4.1.4.2.4
4.1.4.3.1	4.1.4.3.2	4.1.4.3.3	4.1.4.3.4	4.1.4.4.1	4.1.4.4.2	4.1.4.4.3	4.1.4.4.4
4.1.4.5.1	4.1.4.5.2	4.1.4.5.3	4.1.4.5.4	4.1.4.6.1	4.1.4.6.2	4.1.4.6.3	4.1.4.6.4
4.1.4.7.1	4.1.4.7.2	4.1.4.7.3	4.1.4.7.4	4.1.4.8.1	4.1.4.8.2	4.1.4.8.3	4.1.4.8.4
4.2.1.1.1	4.2.1.1.2	4.2.1.1.3	4.2.1.1.4	4.2.1.2.1	4.2.1.2.2	4.2.1.2.3	4.2.1.2.4
4.2.1.3.1	4.2.1.3.2	4.2.1.3.3	4.2.1.3.4	4.2.1.4.1	4.2.1.4.2	4.2.1.4.3	4.2.1.4.4
4.2.1.5.1	4.2.1.5.2	4.2.1.5.3	4.2.1.5.4	4.2.1.6.1	4.2.1.6.2	4.2.1.6.3	4.2.1.6.4
4.2.1.7.1	4.2.1.7.2	4.2.1.7.3	4.2.1.7.4	4.2.1.8.1	4.2.1.8.2	4.2.1.8.3	4.2.1.8.4
4.2.2.1.1	4.2.2.1.2	4.2.2.1.3	4.2.2.1.4	4.2.2.2.1	4.2.2.2.2	4.2.2.2.3	4.2.2.2.4
4.2.2.3.1	4.2.2.3.2	4.2.2.3.3	4.2.2.3.4	4.2.2.4.1	4.2.2.4.2	4.2.2.4.3	4.2.2.4.4
4.2.2.5.1	4.2.2.5.2	4.2.2.5.3	4.2.2.5.4	4.2.2.6.1	4.2.2.6.2	4.2.2.6.3	4.2.2.6.4
4.2.2.7.1	4.2.2.7.2	4.2.2.7.3	4.2.2.7.4	4.2.2.8.1	4.2.2.8.2	4.2.2.8.3	4.2.2.8.4
4.2.3.1.1	4.2.3.1.2	4.2.3.1.3	4.2.3.1.4	4.2.3.2.1	4.2.3.2.2	4.2.3.2.3	4.2.3.2.4
4.2.3.3.1	4.2.3.3.2	4.2.3.3.3	4.2.3.3.4	4.2.3.4.1	4.2.3.4.2	4.2.3.4.3	4.2.3.4.4
4.2.3.5.1	4.2.3.5.2	4.2.3.5.3	4.2.3.5.4	4.2.3.6.1	4.2.3.6.2	4.2.3.6.3	4.2.3.6.4
4.2.3.7.1	4.2.3.7.2	4.2.3.7.3	4.2.3.7.4	4.2.3.8.1	4.2.3.8.2	4.2.3.8.3	4.2.3.8.4
4.2.4.1.1	4.2.4.1.2	4.2.4.1.3	4.2.4.1.4	4.2.4.2.1	4.2.4.2.2	4.2.4.2.3	4.2.4.2.4
4.2.4.3.1	4.2.4.3.2	4.2.4.3.3	4.2.4.3.4	4.2.4.4.1	4.2.4.4.2	4.2.4.4.3	4.2.4.4.4

Tabulka 3 - pokračování

4.2.4.5.1	4.2.4.5.2	4.2.4.5.3	4.2.4.5.4	4.2.4.6.1	4.2.4.6.2	4.2.4.6.3	4.2.4.6.4
4.2.4.7.1	4.2.4.7.2	4.2.4.7.3	4.2.4.7.4	4.2.4.8.1	4.2.4.8.2	4.2.4.8.3	4.2.4.8.4
4.3.1.1.1	4.3.1.1.2	4.3.1.1.3	4.3.1.1.4	4.3.1.2.1	4.3.1.2.2	4.3.1.2.3	4.3.1.2.4
4.3.1.3.1	4.3.1.3.2	4.3.1.3.3	4.3.1.3.4	4.3.1.4.1	4.3.1.4.2	4.3.1.4.3	4.3.1.4.4
4.3.1.5.1	4.3.1.5.2	4.3.1.5.3	4.3.1.5.4	4.3.1.6.1	4.3.1.6.2	4.3.1.6.3	4.3.1.6.4
4.3.1.7.1	4.3.1.7.2	4.3.1.7.3	4.3.1.7.4	4.3.1.8.1	4.3.1.8.2	4.3.1.8.3	4.3.1.8.4
4.3.2.1.1	4.3.2.1.2	4.3.2.1.3	4.3.2.1.4	4.3.2.2.1	4.3.2.2.2	4.3.2.2.3	4.3.2.2.4
4.3.2.3.1	4.3.2.3.2	4.3.2.3.3	4.3.2.3.4	4.3.2.4.1	4.3.2.4.2	4.3.2.4.3	4.3.2.4.4
4.3.2.5.1	4.3.2.5.2	4.3.2.5.3	4.3.2.5.4	4.3.2.6.1	4.3.2.6.2	4.3.2.6.3	4.3.2.6.4
4.3.2.7.1	4.3.2.7.2	4.3.2.7.3	4.3.2.7.4	4.3.2.8.1	4.3.2.8.2	4.3.2.8.3	4.3.2.8.4
4.3.3.1.1	4.3.3.1.2	4.3.3.1.3	4.3.3.1.4	4.3.3.2.1	4.3.3.2.2	4.3.3.2.3	4.3.3.2.4
4.3.3.3.1	4.3.3.3.2	4.3.3.3.3	4.3.3.3.4	4.3.3.4.1	4.3.3.4.2	4.3.3.4.3	4.3.3.4.4
4.3.3.5.1	4.3.3.5.2	4.3.3.5.3	4.3.3.5.4	4.3.3.6.1	4.3.3.6.2	4.3.3.6.3	4.3.3.6.4
4.3.3.7.1	4.3.3.7.2	4.3.3.7.3	4.3.3.7.4	4.3.3.8.1	4.3.3.8.2	4.3.3.8.3	4.3.3.8.4
4.3.4.1.1	4.3.4.1.2	4.3.4.1.3	4.3.4.1.4	4.3.4.2.1	4.3.4.2.2	4.3.4.2.3	4.3.4.2.4
4.3.4.3.1	4.3.4.3.2	4.3.4.3.3	4.3.4.3.4	4.3.4.4.1	4.3.4.4.2	4.3.4.4.3	4.3.4.4.4
4.3.4.5.1	4.3.4.5.2	4.3.4.5.3	4.3.4.5.4	4.3.4.6.1	4.3.4.6.2	4.3.4.6.3	4.3.4.6.4
4.3.4.7.1	4.3.4.7.2	4.3.4.7.3	4.3.4.7.4	4.3.4.8.1	4.3.4.8.2	4.3.4.8.3	4.3.4.8.4
4.4.1.1.1	4.4.1.1.2	4.4.1.1.3	4.4.1.1.4	4.4.1.2.1	4.4.1.2.2	4.4.1.2.3	4.4.1.2.4
4.4.1.3.1	4.4.1.3.2	4.4.1.3.3	4.4.1.3.4	4.4.1.4.1	4.4.1.4.2	4.4.1.4.3	4.4.1.4.4
4.4.1.5.1	4.4.1.5.2	4.4.1.5.3	4.4.1.5.4	4.4.1.6.1	4.4.1.6.2	4.4.1.6.3	4.4.1.6.4
4.4.1.7.1	4.4.1.7.2	4.4.1.7.3	4.4.1.7.4	4.4.1.8.1	4.4.1.8.2	4.4.1.8.3	4.4.1.8.4
4.4.2.1.1	4.4.2.1.2	4.4.2.1.3	4.4.2.1.4	4.4.2.2.1	4.4.2.2.2	4.4.2.2.3	4.4.2.2.4
4.4.2.3.1	4.4.2.3.2	4.4.2.3.3	4.4.2.3.4	4.4.2.4.1	4.4.2.4.2	4.4.2.4.3	4.4.2.4.4
4.4.2.5.1	4.4.2.5.2	4.4.2.5.3	4.4.2.5.4	4.4.2.6.1	4.4.2.6.2	4.4.2.6.3	4.4.2.6.4
4.4.2.7.1	4.4.2.7.2	4.4.2.7.3	4.4.2.7.4	4.4.2.8.1	4.4.2.8.2	4.4.2.8.3	4.4.2.8.4
4.4.3.1.1	4.4.3.1.2	4.4.3.1.3	4.4.3.1.4	4.4.3.2.1	4.4.3.2.2	4.4.3.2.3	4.4.3.2.4
4.4.3.3.1	4.4.3.3.2	4.4.3.3.3	4.4.3.3.4	4.4.3.4.1	4.4.3.4.2	4.4.3.4.3	4.4.3.4.4
4.4.3.5.1	4.4.3.5.2	4.4.3.5.3	4.4.3.5.4	4.4.3.6.1	4.4.3.6.2	4.4.3.6.3	4.4.3.6.4
4.4.3.7.1	4.4.3.7.2	4.4.3.7.3	4.4.3.7.4	4.4.3.8.1	4.4.3.8.2	4.4.3.8.3	4.4.3.8.4
4.4.4.1.1	4.4.4.1.2	4.4.4.1.3	4.4.4.1.4	4.4.4.2.1	4.4.4.2.2	4.4.4.2.3	4.4.4.2.4
4.4.4.3.1	4.4.4.3.2	4.4.4.3.3	4.4.4.3.4	4.4.4.4.1	4.4.4.4.2	4.4.4.4.3	4.4.4.4.4
4.4.4.5.1	4.4.4.5.2	4.4.4.5.3	4.4.4.5.4	4.4.4.6.1	4.4.4.6.2	4.4.4.6.3	4.4.4.6.4
4.4.4.7.1	4.4.4.7.2	4.4.4.7.3	4.4.4.7.4	4.4.4.8.1	4.4.4.8.2	4.4.4.8.3	4.4.4.8.4
4.5.1.1.1	4.5.1.1.2	4.5.1.1.3	4.5.1.1.4	4.5.1.2.1	4.5.1.2.2	4.5.1.2.3	4.5.1.2.4
4.5.1.3.1	4.5.1.3.2	4.5.1.3.3	4.5.1.3.4	4.5.1.4.1	4.5.1.4.2	4.5.1.4.3	4.5.1.4.4
4.5.1.5.1	4.5.1.5.2	4.5.1.5.3	4.5.1.5.4	4.5.1.6.1	4.5.1.6.2	4.5.1.6.3	4.5.1.6.4
4.5.1.7.1	4.5.1.7.2	4.5.1.7.3	4.5.1.7.4	4.5.1.8.1	4.5.1.8.2	4.5.1.8.3	4.5.1.8.4
4.5.2.1.1	4.5.2.1.2	4.5.2.1.3	4.5.2.1.4	4.5.2.2.1	4.5.2.2.2	4.5.2.2.3	4.5.2.2.4
4.5.2.3.1	4.5.2.3.2	4.5.2.3.3	4.5.2.3.4	4.5.2.4.1	4.5.2.4.2	4.5.2.4.3	4.5.2.4.4
4.5.2.5.1	4.5.2.5.2	4.5.2.5.3	4.5.2.5.4	4.5.2.6.1	4.5.2.6.2	4.5.2.6.3	4.5.2.6.4
4.5.2.7.1	4.5.2.7.2	4.5.2.7.3	4.5.2.7.4	4.5.2.8.1	4.5.2.8.2	4.5.2.8.3	4.5.2.8.4
4.5.3.1.1	4.5.3.1.2	4.5.3.1.3	4.5.3.1.4	4.5.3.2.1	4.5.3.2.2	4.5.3.2.3	4.5.3.2.4
4.5.3.3.1	4.5.3.3.2	4.5.3.3.3	4.5.3.3.4	4.5.3.4.1	4.5.3.4.2	4.5.3.4.3	4.5.3.4.4
4.5.3.5.1	4.5.3.5.2	4.5.3.5.3	4.5.3.5.4	4.5.3.6.1	4.5.3.6.2	4.5.3.6.3	4.5.3.6.4
4.5.3.7.1	4.5.3.7.2	4.5.3.7.3	4.5.3.7.4	4.5.3.8.1	4.5.3.8.2	4.5.3.8.3	4.5.3.8.4

01.06.01

Tabulka 3 - pokračování

4.5.4.1.1	4.5.4.1.2	4.5.4.1.3	4.5.4.1.4	4.5.4.2.1	4.5.4.2.2	4.5.4.2.3	4.5.4.2.4
4.5.4.3.1	4.5.4.3.2	4.5.4.3.3	4.5.4.3.4	4.5.4.4.1	4.5.4.4.2	4.5.4.4.3	4.5.4.4.4
4.5.4.5.1	4.5.4.5.2	4.5.4.5.3	4.5.4.5.4	4.5.4.6.1	4.5.4.6.2	4.5.4.6.3	4.5.4.6.4
4.5.4.7.1	4.5.4.7.2	4.5.4.7.3	4.5.4.7.4	4.5.4.8.1	4.5.4.8.2	4.5.4.8.3	4.5.4.8.4
4.6.1.1.1	4.6.1.1.2	4.6.1.1.3	4.6.1.1.4	4.6.1.2.1	4.6.1.2.2	4.6.1.2.3	4.6.1.2.4
4.6.1.3.1	4.6.1.3.2	4.6.1.3.3	4.6.1.3.4	4.6.1.4.1	4.6.1.4.2	4.6.1.4.3	4.6.1.4.4
4.6.1.5.1	4.6.1.5.2	4.6.1.5.3	4.6.1.5.4	4.6.1.6.1	4.6.1.6.2	4.6.1.6.3	4.6.1.6.4
4.6.1.7.1	4.6.1.7.2	4.6.1.7.3	4.6.1.7.4	4.6.1.8.1	4.6.1.8.2	4.6.1.8.3	4.6.1.8.4
4.6.2.1.1	4.6.2.1.2	4.6.2.1.3	4.6.2.1.4	4.6.2.2.1	4.6.2.2.2	4.6.2.2.3	4.6.2.2.4
4.6.2.3.1	4.6.2.3.2	4.6.2.3.3	4.6.2.3.4	4.6.2.4.1	4.6.2.4.2	4.6.2.4.3	4.6.2.4.4
4.6.2.5.1	4.6.2.5.2	4.6.2.5.3	4.6.2.5.4	4.6.2.6.1	4.6.2.6.2	4.6.2.6.3	4.6.2.6.4
4.6.2.7.1	4.6.2.7.2	4.6.2.7.3	4.6.2.7.4	4.6.2.8.1	4.6.2.8.2	4.6.2.8.3	4.6.2.8.4
4.6.3.1.1	4.6.3.1.2	4.6.3.1.3	4.6.3.1.4	4.6.3.2.1	4.6.3.2.2	4.6.3.2.3	4.6.3.2.4
4.6.3.3.1	4.6.3.3.2	4.6.3.3.3	4.6.3.3.4	4.6.3.4.1	4.6.3.4.2	4.6.3.4.3	4.6.3.4.4
4.6.3.5.1	4.6.3.5.2	4.6.3.5.3	4.6.3.5.4	4.6.3.6.1	4.6.3.6.2	4.6.3.6.3	4.6.3.6.4
4.6.3.7.1	4.6.3.7.2	4.6.3.7.3	4.6.3.7.4	4.6.3.8.1	4.6.3.8.2	4.6.3.8.3	4.6.3.8.4
4.6.4.1.1	4.6.4.1.2	4.6.4.1.3	4.6.4.1.4	4.6.4.2.1	4.6.4.2.2	4.6.4.2.3	4.6.4.2.4
4.6.4.3.1	4.6.4.3.2	4.6.4.3.3	4.6.4.3.4	4.6.4.4.1	4.6.4.4.2	4.6.4.4.3	4.6.4.4.4
4.6.4.5.1	4.6.4.5.2	4.6.4.5.3	4.6.4.5.4	4.6.4.6.1	4.6.4.6.2	4.6.4.6.3	4.6.4.6.4
4.6.4.7.1	4.6.4.7.2	4.6.4.7.3	4.6.4.7.4	4.6.4.8.1	4.6.4.8.2	4.6.4.8.3	4.6.4.8.4
4.7.1.1.1	4.7.1.1.2	4.7.1.1.3	4.7.1.1.4	4.7.1.2.1	4.7.1.2.2	4.7.1.2.3	4.7.1.2.4
4.7.1.3.1	4.7.1.3.2	4.7.1.3.3	4.7.1.3.4	4.7.1.4.1	4.7.1.4.2	4.7.1.4.3	4.7.1.4.4
4.7.1.5.1	4.7.1.5.2	4.7.1.5.3	4.7.1.5.4	4.7.1.6.1	4.7.1.6.2	4.7.1.6.3	4.7.1.6.4
4.7.1.7.1	4.7.1.7.2	4.7.1.7.3	4.7.1.7.4	4.7.1.8.1	4.7.1.8.2	4.7.1.8.3	4.7.1.8.4
4.7.2.1.1	4.7.2.1.2	4.7.2.1.3	4.7.2.1.4	4.7.2.2.1	4.7.2.2.2	4.7.2.2.3	4.7.2.2.4
4.7.2.3.1	4.7.2.3.2	4.7.2.3.3	4.7.2.3.4	4.7.2.4.1	4.7.2.4.2	4.7.2.4.3	4.7.2.4.4
4.7.2.5.1	4.7.2.5.2	4.7.2.5.3	4.7.2.5.4	4.7.2.6.1	4.7.2.6.2	4.7.2.6.3	4.7.2.6.4
4.7.2.7.1	4.7.2.7.2	4.7.2.7.3	4.7.2.7.4	4.7.2.8.1	4.7.2.8.2	4.7.2.8.3	4.7.2.8.4
4.7.3.1.1	4.7.3.1.2	4.7.3.1.3	4.7.3.1.4	4.7.3.2.1	4.7.3.2.2	4.7.3.2.3	4.7.3.2.4
4.7.3.3.1	4.7.3.3.2	4.7.3.3.3	4.7.3.3.4	4.7.3.4.1	4.7.3.4.2	4.7.3.4.3	4.7.3.4.4
4.7.3.5.1	4.7.3.5.2	4.7.3.5.3	4.7.3.5.4	4.7.3.6.1	4.7.3.6.2	4.7.3.6.3	4.7.3.6.4
4.7.3.7.1	4.7.3.7.2	4.7.3.7.3	4.7.3.7.4	4.7.3.8.1	4.7.3.8.2	4.7.3.8.3	4.7.3.8.4
4.7.4.1.1	4.7.4.1.2	4.7.4.1.3	4.7.4.1.4	4.7.4.2.1	4.7.4.2.2	4.7.4.2.3	4.7.4.2.4
4.7.4.3.1	4.7.4.3.2	4.7.4.3.3	4.7.4.3.4	4.7.4.4.1	4.7.4.4.2	4.7.4.4.3	4.7.4.4.4
4.7.4.5.1	4.7.4.5.2	4.7.4.5.3	4.7.4.5.4	4.7.4.6.1	4.7.4.6.2	4.7.4.6.3	4.7.4.6.4
4.7.4.7.1	4.7.4.7.2	4.7.4.7.3	4.7.4.7.4	4.7.4.8.1	4.7.4.8.2	4.7.4.8.3	4.7.4.8.4
4.8.1.1.1	4.8.1.1.2	4.8.1.1.3	4.8.1.1.4	4.8.1.2.1	4.8.1.2.2	4.8.1.2.3	4.8.1.2.4
4.8.1.3.1	4.8.1.3.2	4.8.1.3.3	4.8.1.3.4	4.8.1.4.1	4.8.1.4.2	4.8.1.4.3	4.8.1.4.4
4.8.1.5.1	4.8.1.5.2	4.8.1.5.3	4.8.1.5.4	4.8.1.6.1	4.8.1.6.2	4.8.1.6.3	4.8.1.6.4
4.8.1.7.1	4.8.1.7.2	4.8.1.7.3	4.8.1.7.4	4.8.1.8.1	4.8.1.8.2	4.8.1.8.3	4.8.1.8.4
4.8.2.1.1	4.8.2.1.2	4.8.2.1.3	4.8.2.1.4	4.8.2.2.1	4.8.2.2.2	4.8.2.2.3	4.8.2.2.4
4.8.2.3.1	4.8.2.3.2	4.8.2.3.3	4.8.2.3.4	4.8.2.4.1	4.8.2.4.2	4.8.2.4.3	4.8.2.4.4
4.8.2.5.1	4.8.2.5.2	4.8.2.5.3	4.8.2.5.4	4.8.2.6.1	4.8.2.6.2	4.8.2.6.3	4.8.2.6.4
4.8.2.7.1	4.8.2.7.2	4.8.2.7.3	4.8.2.7.4	4.8.2.8.1	4.8.2.8.2	4.8.2.8.3	4.8.2.8.4
4.8.3.1.1	4.8.3.1.2	4.8.3.1.3	4.8.3.1.4	4.8.3.2.1	4.8.3.2.2	4.8.3.2.3	4.8.3.2.4
4.8.3.3.1	4.8.3.3.2	4.8.3.3.3	4.8.3.3.4	4.8.3.4.1	4.8.3.4.2	4.8.3.4.3	4.8.3.4.4

01.06.01

Tabulka 3 - pokračování

4.8.3.5.1	4.8.3.5.2	4.8.3.5.3	4.8.3.5.4	4.8.3.6.1	4.8.3.6.2	4.8.3.6.3	4.8.3.6.4
4.8.3.7.1	4.8.3.7.2	4.8.3.7.3	4.8.3.7.4	4.8.3.8.1	4.8.3.8.2	4.8.3.8.3	4.8.3.8.4
4.8.4.1.1	4.8.4.1.2	4.8.4.1.3	4.8.4.1.4	4.8.4.2.1	4.8.4.2.2	4.8.4.2.3	4.8.4.2.4
4.8.4.3.1	4.8.4.3.2	4.8.4.3.3	4.8.4.3.4	4.8.4.4.1	4.8.4.4.2	4.8.4.4.3	4.8.4.4.4
4.8.4.5.1	4.8.4.5.2	4.8.4.5.3	4.8.4.5.4	4.8.4.6.1	4.8.4.6.2	4.8.4.6.3	4.8.4.6.4
4.8.4.7.1	4.8.4.7.2	4.8.4.7.3	4.8.4.7.4	4.8.4.8.1	4.8.4.8.2	4.8.4.8.3	4.8.4.8.4
5.1.1.1.1	5.1.1.1.2	5.1.1.1.3	5.1.1.1.4	5.1.1.2.1	5.1.1.2.2	5.1.1.2.3	5.1.1.2.4
5.1.1.3.1	5.1.1.3.2	5.1.1.3.3	5.1.1.3.4	5.1.1.4.1	5.1.1.4.2	5.1.1.4.3	5.1.1.4.4
5.1.1.5.1	5.1.1.5.2	5.1.1.5.3	5.1.1.5.4	5.1.1.6.1	5.1.1.6.2	5.1.1.6.3	5.1.1.6.4
5.1.1.7.1	5.1.1.7.2	5.1.1.7.3	5.1.1.7.4	5.1.1.8.1	5.1.1.8.2	5.1.1.8.3	5.1.1.8.4
5.1.2.1.1	5.1.2.1.2	5.1.2.1.3	5.1.2.1.4	5.1.2.2.1	5.1.2.2.2	5.1.2.2.3	5.1.2.2.4
5.1.2.3.1	5.1.2.3.2	5.1.2.3.3	5.1.2.3.4	5.1.2.4.1	5.1.2.4.2	5.1.2.4.3	5.1.2.4.4
5.1.2.5.1	5.1.2.5.2	5.1.2.5.3	5.1.2.5.4	5.1.2.6.1	5.1.2.6.2	5.1.2.6.3	5.1.2.6.4
5.1.2.7.1	5.1.2.7.2	5.1.2.7.3	5.1.2.7.4	5.1.2.8.1	5.1.2.8.2	5.1.2.8.3	5.1.2.8.4
5.1.3.1.1	5.1.3.1.2	5.1.3.1.3	5.1.3.1.4	5.1.3.2.1	5.1.3.2.2	5.1.3.2.3	5.1.3.2.4
5.1.3.3.1	5.1.3.3.2	5.1.3.3.3	5.1.3.3.4	5.1.3.4.1	5.1.3.4.2	5.1.3.4.3	5.1.3.4.4
5.1.3.5.1	5.1.3.5.2	5.1.3.5.3	5.1.3.5.4	5.1.3.6.1	5.1.3.6.2	5.1.3.6.3	5.1.3.6.4
5.1.3.7.1	5.1.3.7.2	5.1.3.7.3	5.1.3.7.4	5.1.3.8.1	5.1.3.8.2	5.1.3.8.3	5.1.3.8.4
5.1.4.1.1	5.1.4.1.2	5.1.4.1.3	5.1.4.1.4	5.1.4.2.1	5.1.4.2.2	5.1.4.2.3	5.1.4.2.4
5.1.4.3.1	5.1.4.3.2	5.1.4.3.3	5.1.4.3.4	5.1.4.4.1	5.1.4.4.2	5.1.4.4.3	5.1.4.4.4
5.1.4.5.1	5.1.4.5.2	5.1.4.5.3	5.1.4.5.4	5.1.4.6.1	5.1.4.6.2	5.1.4.6.3	5.1.4.6.4
5.1.4.7.1	5.1.4.7.2	5.1.4.7.3	5.1.4.7.4	5.1.4.8.1	5.1.4.8.2	5.1.4.8.3	5.1.4.8.4
5.2.1.1.1	5.2.1.1.2	5.2.1.1.3	5.2.1.1.4	5.2.1.2.1	5.2.1.2.2	5.2.1.2.3	5.2.1.2.4
5.2.1.3.1	5.2.1.3.2	5.2.1.3.3	5.2.1.3.4	5.2.1.4.1	5.2.1.4.2	5.2.1.4.3	5.2.1.4.4
5.2.1.5.1	5.2.1.5.2	5.2.1.5.3	5.2.1.5.4	5.2.1.6.1	5.2.1.6.2	5.2.1.6.3	5.2.1.6.4
5.2.1.7.1	5.2.1.7.2	5.2.1.7.3	5.2.1.7.4	5.2.1.8.1	5.2.1.8.2	5.2.1.8.3	5.2.1.8.4
5.2.2.1.1	5.2.2.1.2	5.2.2.1.3	5.2.2.1.4	5.2.2.2.1	5.2.2.2.2	5.2.2.2.3	5.2.2.2.4
5.2.2.3.1	5.2.2.3.2	5.2.2.3.3	5.2.2.3.4	5.2.2.4.1	5.2.2.4.2	5.2.2.4.3	5.2.2.4.4
5.2.2.5.1	5.2.2.5.2	5.2.2.5.3	5.2.2.5.4	5.2.2.6.1	5.2.2.6.2	5.2.2.6.3	5.2.2.6.4
5.2.2.7.1	5.2.2.7.2	5.2.2.7.3	5.2.2.7.4	5.2.2.8.1	5.2.2.8.2	5.2.2.8.3	5.2.2.8.4
5.2.3.1.1	5.2.3.1.2	5.2.3.1.3	5.2.3.1.4	5.2.3.2.1	5.2.3.2.2	5.2.3.2.3	5.2.3.2.4
5.2.3.3.1	5.2.3.3.2	5.2.3.3.3	5.2.3.3.4	5.2.3.4.1	5.2.3.4.2	5.2.3.4.3	5.2.3.4.4
5.2.3.5.1	5.2.3.5.2	5.2.3.5.3	5.2.3.5.4	5.2.3.6.1	5.2.3.6.2	5.2.3.6.3	5.2.3.6.4
5.2.3.7.1	5.2.3.7.2	5.2.3.7.3	5.2.3.7.4	5.2.3.8.1	5.2.3.8.2	5.2.3.8.3	5.2.3.8.4
5.2.4.1.1	5.2.4.1.2	5.2.4.1.3	5.2.4.1.4	5.2.4.2.1	5.2.4.2.2	5.2.4.2.3	5.2.4.2.4
5.2.4.3.1	5.2.4.3.2	5.2.4.3.3	5.2.4.3.4	5.2.4.4.1	5.2.4.4.2	5.2.4.4.3	5.2.4.4.4
5.2.4.5.1	5.2.4.5.2	5.2.4.5.3	5.2.4.5.4	5.2.4.6.1	5.2.4.6.2	5.2.4.6.3	5.2.4.6.4
5.2.4.7.1	5.2.4.7.2	5.2.4.7.3	5.2.4.7.4	5.2.4.8.1	5.2.4.8.2	5.2.4.8.3	5.2.4.8.4
5.3.1.1.1	5.3.1.1.2	5.3.1.1.3	5.3.1.1.4	5.3.1.2.1	5.3.1.2.2	5.3.1.2.3	5.3.1.2.4
5.3.1.3.1	5.3.1.3.2	5.3.1.3.3	5.3.1.3.4	5.3.1.4.1	5.3.1.4.2	5.3.1.4.3	5.3.1.4.4
5.3.1.5.1	5.3.1.5.2	5.3.1.5.3	5.3.1.5.4	5.3.1.6.1	5.3.1.6.2	5.3.1.6.3	5.3.1.6.4
5.3.1.7.1	5.3.1.7.2	5.3.1.7.3	5.3.1.7.4	5.3.1.8.1	5.3.1.8.2	5.3.1.8.3	5.3.1.8.4
5.3.2.1.1	5.3.2.1.2	5.3.2.1.3	5.3.2.1.4	5.3.2.2.1	5.3.2.2.2	5.3.2.2.3	5.3.2.2.4
5.3.2.3.1	5.3.2.3.2	5.3.2.3.3	5.3.2.3.4	5.3.2.4.1	5.3.2.4.2	5.3.2.4.3	5.3.2.4.4
5.3.2.5.1	5.3.2.5.2	5.3.2.5.3	5.3.2.5.4	5.3.2.6.1	5.3.2.6.2	5.3.2.6.3	5.3.2.6.4
5.3.2.7.1	5.3.2.7.2	5.3.2.7.3	5.3.2.7.4	5.3.2.8.1	5.3.2.8.2	5.3.2.8.3	5.3.2.8.4

01.06.01

Tabulka 3 - pokračování

5.3.3.1.1	5.3.3.1.2	5.3.3.1.3	5.3.3.1.4	5.3.3.2.1	5.3.3.2.2	5.3.3.2.3	5.3.3.2.4
5.3.3.3.1	5.3.3.3.2	5.3.3.3.3	5.3.3.3.4	5.3.3.4.1	5.3.3.4.2	5.3.3.4.3	5.3.3.4.4
5.3.3.5.1	5.3.3.5.2	5.3.3.5.3	5.3.3.5.4	5.3.3.6.1	5.3.3.6.2	5.3.3.6.3	5.3.3.6.4
5.3.3.7.1	5.3.3.7.2	5.3.3.7.3	5.3.3.7.4	5.3.3.8.1	5.3.3.8.2	5.3.3.8.3	5.3.3.8.4
5.3.4.1.1	5.3.4.1.2	5.3.4.1.3	5.3.4.1.4	5.3.4.2.1	5.3.4.2.2	5.3.4.2.3	5.3.4.2.4
5.3.4.3.1	5.3.4.3.2	5.3.4.3.3	5.3.4.3.4	5.3.4.4.1	5.3.4.4.2	5.3.4.4.3	5.3.4.4.4
5.3.4.5.1	5.3.4.5.2	5.3.4.5.3	5.3.4.5.4	5.3.4.6.1	5.3.4.6.2	5.3.4.6.3	5.3.4.6.4
5.3.4.7.1	5.3.4.7.2	5.3.4.7.3	5.3.4.7.4	5.3.4.8.1	5.3.4.8.2	5.3.4.8.3	5.3.4.8.4
5.4.1.1.1	5.4.1.1.2	5.4.1.1.3	5.4.1.1.4	5.4.1.2.1	5.4.1.2.2	5.4.1.2.3	5.4.1.2.4
5.4.1.3.1	5.4.1.3.2	5.4.1.3.3	5.4.1.3.4	5.4.1.4.1	5.4.1.4.2	5.4.1.4.3	5.4.1.4.4
5.4.1.5.1	5.4.1.5.2	5.4.1.5.3	5.4.1.5.4	5.4.1.6.1	5.4.1.6.2	5.4.1.6.3	5.4.1.6.4
5.4.1.7.1	5.4.1.7.2	5.4.1.7.3	5.4.1.7.4	5.4.1.8.1	5.4.1.8.2	5.4.1.8.3	5.4.1.8.4
5.4.2.1.1	5.4.2.1.2	5.4.2.1.3	5.4.2.1.4	5.4.2.2.1	5.4.2.2.2	5.4.2.2.3	5.4.2.2.4
5.4.2.3.1	5.4.2.3.2	5.4.2.3.3	5.4.2.3.4	5.4.2.4.1	5.4.2.4.2	5.4.2.4.3	5.4.2.4.4
5.4.2.5.1	5.4.2.5.2	5.4.2.5.3	5.4.2.5.4	5.4.2.6.1	5.4.2.6.2	5.4.2.6.3	5.4.2.6.4
5.4.2.7.1	5.4.2.7.2	5.4.2.7.3	5.4.2.7.4	5.4.2.8.1	5.4.2.8.2	5.4.2.8.3	5.4.2.8.4
5.4.3.1.1	5.4.3.1.2	5.4.3.1.3	5.4.3.1.4	5.4.3.2.1	5.4.3.2.2	5.4.3.2.3	5.4.3.2.4
5.4.3.3.1	5.4.3.3.2	5.4.3.3.3	5.4.3.3.4	5.4.3.4.1	5.4.3.4.2	5.4.3.4.3	5.4.3.4.4
5.4.3.5.1	5.4.3.5.2	5.4.3.5.3	5.4.3.5.4	5.4.3.6.1	5.4.3.6.2	5.4.3.6.3	5.4.3.6.4
5.4.3.7.1	5.4.3.7.2	5.4.3.7.3	5.4.3.7.4	5.4.3.3.1	5.4.3.8.2	5.4.3.8.3	5.4.3.8.4
5.4.4.1.1	5.4.4.1.2	5.4.4.1.3	5.4.4.1.4	5.4.4.2.1	5.4.4.2.2	5.4.4.2.3	5.4.4.2.4
5.4.4.3.1	5.4.4.3.2	5.4.4.3.3	5.4.4.3.4	5.4.4.4.1	5.4.4.4.2	5.4.4.4.3	5.4.4.4.4
5.4.4.5.1	5.4.4.5.2	5.4.4.5.3	5.4.4.5.4	5.4.4.6.1	5.4.4.6.2	5.4.4.6.3	5.4.4.6.4
5.4.4.7.1	5.4.4.7.2	5.4.4.7.3	5.4.4.7.4	5.4.4.8.1	5.4.4.8.2	5.4.4.8.3	5.4.4.8.4
5.5.1.1.1	5.5.1.1.2	5.5.1.1.3	5.5.1.1.4	5.5.1.2.1	5.5.1.2.2	5.5.1.2.3	5.5.1.2.4
5.5.1.3.1	5.5.1.3.2	5.5.1.3.3	5.5.1.3.4	5.5.1.4.1	5.5.1.4.2	5.5.1.4.3	5.5.1.4.4
5.5.1.5.1	5.5.1.5.2	5.5.1.5.3	5.5.1.5.4	5.5.1.6.1	5.5.1.6.2	5.5.1.6.3	5.5.1.6.4
5.5.1.7.1	5.5.1.7.2	5.5.1.7.3	5.5.1.7.4	5.5.1.8.1	5.5.1.8.2	5.5.1.8.3	5.5.1.8.4
5.5.2.1.1	5.5.2.1.2	5.5.2.1.3	5.5.2.1.4	5.5.2.2.1	5.5.2.2.2	5.5.2.2.3	5.5.2.2.4
5.5.2.3.1	5.5.2.3.2	5.5.2.3.3	5.5.2.3.4	5.5.2.4.1	5.5.2.4.2	5.5.2.4.3	5.5.2.4.4
5.5.2.5.1	5.5.2.5.2	5.5.2.5.3	5.5.2.5.4	5.5.2.6.1	5.5.2.6.2	5.5.2.6.3	5.5.2.6.4
5.5.2.7.1	5.5.2.7.2	5.5.2.7.3	5.5.2.7.4	5.5.2.8.1	5.5.2.8.2	5.5.2.8.3	5.5.2.8.4
5.5.3.1.1	5.5.3.1.2	5.5.3.1.3	5.5.3.1.4	5.5.3.2.1	5.5.3.2.2	5.5.3.2.3	5.5.3.2.4
5.5.3.3.1	5.5.3.3.2	5.5.3.3.3	5.5.3.3.4	5.5.3.4.1	5.5.3.4.2	5.5.3.4.3	5.5.3.4.4
5.5.3.5.1	5.5.3.5.2	5.5.3.5.3	5.5.3.5.4	5.5.3.6.1	5.5.3.6.2	5.5.3.6.3	5.5.3.6.4
5.5.3.7.1	5.5.3.7.2	5.5.3.7.3	5.5.3.7.4	5.5.3.8.1	5.5.3.8.2	5.5.3.8.3	5.5.3.8.4
5.5.4.1.1	5.5.4.1.2	5.5.4.1.3	5.5.4.1.4	5.5.4.2.1	5.5.4.2.2	5.5.4.2.3	5.5.4.2.4
5.5.4.3.1	5.5.4.3.2	5.5.4.3.3	5.5.4.3.4	5.5.4.4.1	5.5.4.4.2	5.5.4.4.3	5.5.4.4.4
5.5.4.5.1	5.5.4.5.2	5.5.4.5.3	5.5.4.5.4	5.5.4.6.1	5.5.4.6.2	5.5.4.6.3	5.5.4.6.4
5.5.4.7.1	5.5.4.7.2	5.5.4.7.3	5.5.4.7.4	5.5.4.8.1	5.5.4.8.2	5.5.4.8.3	5.5.4.8.4
5.6.1.1.1	5.6.1.1.2	5.6.1.1.3	5.6.1.1.4	5.6.1.2.1	5.6.1.2.2	5.6.1.2.3	5.6.1.2.4
5.6.1.3.1	5.6.1.3.2	5.6.1.3.3	5.6.1.3.4	5.6.1.4.1	5.6.1.4.2	5.6.1.4.3	5.6.1.4.4
5.6.1.5.1	5.6.1.5.2	5.6.1.5.3	5.6.1.5.4	5.6.1.6.1	5.6.1.6.2	5.6.1.6.3	5.6.1.6.4
5.6.1.7.1	5.6.1.7.2	5.6.1.7.3	5.6.1.7.4	5.6.1.8.1	5.6.1.8.2	5.6.1.8.3	5.6.1.8.4
5.6.2.1.1	5.6.2.1.2	5.6.2.1.3	5.6.2.1.4	5.6.2.2.1	5.6.2.2.2	5.6.2.2.3	5.6.2.2.4
5.6.2.3.1	5.6.2.3.2	5.6.2.3.3	5.6.2.3.4	5.6.2.4.1	5.6.2.4.2	5.6.2.4.3	5.6.2.4.4

01·06·01

Tabulka 3 - pokračování

5.6.2.5.1	5.6.2.5.2	5.6.2.5.3	5.6.2.5.4	5.6.2.6.1	5.6.2.6.2	5.6.2.6.3	5.6.2.6.4
5.6.2.7.1	5.6.2.7.2	5.6.2.7.3	5.6.2.7.4	5.6.2.8.1	5.6.2.8.2	5.6.2.8.3	5.6.2.8.4
5.6.3.1.1	5.6.3.1.2	5.6.3.1.3	5.6.3.1.4	5.6.3.2.1	5.6.3.2.2	5.6.3.2.3	5.6.3.2.4
5.6.3.3.1	5.6.3.3.2	5.6.3.3.3	5.6.3.3.4	5.6.3.4.1	5.6.3.4.2	5.6.3.4.3	5.6.3.4.4
5.6.3.5.1	5.6.3.5.2	5.6.3.5.3	5.6.3.5.4	5.6.3.6.1	5.6.3.6.2	5.6.3.6.3	5.6.3.6.4
5.6.3.7.1	5.6.3.7.2	5.6.3.7.3	5.6.3.7.4	5.6.3.8.1	5.6.3.8.2	5.6.3.8.3	5.6.3.8.4
5.6.4.1.1	5.6.4.1.2	5.6.4.1.3	5.6.4.1.4	5.6.4.2.1	5.6.4.2.2	5.6.4.2.3	5.6.4.2.4
5.6.4.3.1	5.6.4.3.2	5.6.4.3.3	5.6.4.3.4	5.6.4.4.1	5.6.4.4.2	5.6.4.4.3	5.6.4.4.4
5.6.4.5.1	5.6.4.5.2	5.6.4.5.3	5.6.4.5.4	5.6.4.6.1	5.6.4.6.2	5.6.4.6.3	5.6.4.6.4
5.6.4.7.1	5.6.4.7.2	5.6.4.7.3	5.6.4.7.4	5.6.4.8.1	5.6.4.8.2	5.6.4.8.3	5.6.4.8.4
5.7.1.1.1	5.7.1.1.2	5.7.1.1.3	5.7.1.1.4	5.7.1.2.1	5.7.1.2.2	5.7.1.2.3	5.7.1.2.4
5.7.1.3.1	5.7.1.3.2	5.7.1.3.3	5.7.1.3.4	5.7.1.4.1	5.7.1.4.2	5.7.1.4.3	5.7.1.4.4
5.7.1.5.1	5.7.1.5.2	5.7.1.5.3	5.7.1.5.4	5.7.1.6.1	5.7.1.6.2	5.7.1.6.3	5.7.1.6.4
5.7.1.7.1	5.7.1.7.2	5.7.1.7.3	5.7.1.7.4	5.7.1.8.1	5.7.1.8.2	5.7.1.8.3	5.7.1.8.4
5.7.2.1.1	5.7.2.1.2	5.7.2.1.3	5.7.2.1.4	5.7.2.2.1	5.7.2.2.2	5.7.2.2.3	5.7.2.2.4
5.7.2.3.1	5.7.2.3.2	5.7.2.3.3	5.7.2.3.4	5.7.2.4.1	5.7.2.4.2	5.7.2.4.3	5.7.2.4.4
5.7.2.5.1	5.7.2.5.2	5.7.2.5.3	5.7.2.5.4	5.7.2.6.1	5.7.2.6.2	5.7.2.6.3	5.7.2.6.4
5.7.2.7.1	5.7.2.7.2	5.7.2.7.3	5.7.2.7.4	5.7.2.8.1	5.7.2.8.2	5.7.2.8.3	5.7.2.8.4
5.7.3.1.1	5.7.3.1.2	5.7.3.1.3	5.7.3.1.4	5.7.3.2.1	5.7.3.2.2	5.7.3.2.3	5.7.3.2.4
5.7.3.3.1	5.7.3.3.2	5.7.3.3.3	5.7.3.3.4	5.7.3.4.1	5.7.3.4.2	5.7.3.4.3	5.7.3.4.4
5.7.3.5.1	5.7.3.5.2	5.7.3.5.3	5.7.3.5.4	5.7.3.6.1	5.7.3.6.2	5.7.3.6.3	5.7.3.6.4
5.7.3.7.1	5.7.3.7.2	5.7.3.7.3	5.7.3.7.4	5.7.3.8.1	5.7.3.8.2	5.7.3.8.3	5.7.3.8.4
5.7.4.1.1	5.7.4.1.2	5.7.4.1.3	5.7.4.1.4	5.7.4.2.1	5.7.4.2.2	5.7.4.2.3	5.7.4.2.4
5.7.4.3.1	5.7.4.3.2	5.7.4.3.3	5.7.4.3.4	5.7.4.4.1	5.7.4.4.2	5.7.4.4 3	5.7.4.4.4
5.7.4.5.1	5.7.4.5.2	5.7.4.5.3	5.7.4.5.4	5.7.4.6.1	5.7.4.6.2	5.7.4.6.3	5.7.4.6.4
5.7.4.7.1	5.7.4.7.2	5.7.4.7.3	5.7.4.7.4	5.7.4.8.1	5.7.4.8.2	5.7.4.8.3	5.7.4.8.4
5.8.1.1.1	5.8.1.1.2	5.8.1.1.3	5.8.1.1.4	5.8.1.2.1	5.8.1.2.2	5.8.1.2.3	5.8.1.2.4
5.8.1.3.1	5.8.1.3.2	5.8.1.3.3	5.8.1.3.4	5.8.1.4.1	5.8.1.4.2	5.8.1.4.3	5.8.1.4.4
5.8.1.5.1	5.8.1.5.2	5.8.1.5.3	5.8.1.5.4	5.8.1.6.1	5.8.1.6.2	5.8.1.6.3	5.8.1.6.4
5.8.1.7.1	5.8.1.7.2	5.8.1.7.3	5.8.1.7.4	5.8.1.8.1	5.8.1.8.2	5.8.1.8.3	5.8.1.8.4
5.8.2.1.1	5.8.2.1.2	5.8.2.1.3	5.8.2.1.4	5.8.2.2.1	5.8.2.2.2	5.8.2.2.3	5.8.2.2.4
5.8.2.3.1	5.8.2.3.2	5.8.2.3.3	5.8.2.3.4	5.8.2.4.1	5.8.2.4.2	5.8.2.4.3	5.8.2.4.4
5.8.2.5.1	5.8.2.5.2	5.8.2.5.3	5.8.2.5.4	5.8.2.6.1	5.8.2.6.2	5.8.2.6.3	5.8.2.6.4
5.8.2.7.1	5.8.2.7.2	5.8.2.7.3	5.8.2.7.4	5.8.2.8.1	5.8.2.8.2	5.8.2.8.3	5.8.2.8.4
5.8.3.1.1	5.8.3.1.2	5.8.3.1.3	5.8.3.1.4	5.8.3.2.1	5.8.3.2.2	5.8.3.2.3	5.8.3.2.4
5.8.3.3.1	5.8.3.3.2	5.8.3.3.3	5.8.3.3.4	5.8.3.4.1	5.8.3.4.2	5.8.3.4.3	5.8.3.4.4
5.8.3.5.1	5.8.3.5.2	5.8.3.5.3	5.8.3.5.4	5.8.3.6.1	5.8.3.6.2	5.8.3.6.3	5.8.3.6.4
5.8.3.7.1	5.8.3.7.2	5.8.3.7.3	5.8.3.7.4	5.8.3.8.1	5.8.3.8.2	5.8.3.8.3	5.8.3.8.4
5.8.4.1.1	5.8.4.1.2	5.8.4.1.3	5.8.4.1.4	5.8.4.2.1	5.8.4.2.2	5.8.4.2.3	5.8.4.2.4
5.8.4.3.1	5.8.4.3.2	5.8.4.3.3	5.8.4.3.4	5.8.4.4.1	5.8.4.4.2	5.8.4.4.3	5.8.4.4.4
5.8.4.5.1	5.8.4.5.2	5.8.4.5.3	5.8.4.5.4	5.8.4.6.1	5.8.4.6.2	5.8.4.6.3	5.8.4.6.4
5.8.4.7.1	5.8.4.7.2	5.8.4.7.3	5.8.4.7.4	5.8.4.8.1	5.8.4.8.2	5.8.4.8.3	5.8.4.8.4
6.1.1.1.1	6.1.1.1.2	6.1.1.1.3	6.1.1.1.4	6.1.1.2.1	6.1.1.2.2	6.1.1.2.3	6.1.1.2.4
6.1.1.3.1	6.1.1.3.2	6.1.1.3.3	6.1.1.3.4	6.1.1.4.1	6.1.1.4.2	6.1.1.4.3	6.1.1.4.4
6.1.1.5.1	6.1.1.5.2	6.1.1.5.3	6.1.1.5.4	6.1.1.6.1	6.1.1.6.2	6.1.1.6.3	6.1.1.6.4
6.1.1.7.1	6.1.1.7.2	6.1.1.7.3	6.1.1.7.4	6.1.1.8.1	6.1.1.8.2	6.1.1.8.3	6.1.1.8.4

Tabulka 3 - pokračování

6.1.2.1.1	6.1.2.1.2	6.1.2.1.3	6.1.2.1.4	6.1.2.2.1	6.1.2.2.2	6.1.2.2.3	6.1.2.2.4
6.1.2.3.1	6.1.2.3.2	6.1.2.3.3	6.1.2.3.4	6.1.2.4.1	6.1.2.4.2	6.1.2.4.3	6.1.2.4.4
6.1.2.5.1	6.1.2.5.2	6.1.2.5.3	6.1.2.5.4	6.1.2.6.1	6.1.2.6.2	6.1.2.6.3	6.1.2.6.4
6.1.2.7.1	6.1.2.7.2	6.1.2.7.3	6.1.2.7.4	6.1.2.8.1	6.1.2.8.2	6.1.2.8.3	6.1.2.8.4
6.1.3.1.1	6.1.3.1.2	6.1.3.1.3	6.1.3.1.4	6.1.3.2.1	6.1.3.2.2	6.1.3.2.3	6.1.3.2.4
6.1.3.3.1	6.1.3.3.2	6.1.3.3.3	6.1.3.3.4	6.1.3.4.1	6.1.3.4.2	6.1.3.4.3	6.1.3.4.4
6.1.3.5.1	6.1.3.5.2	6.1.3.5.3	6.1.3.5.4	6.1.3.6.1	6.1.3.6.2	6.1.3.6.3	6.1.3.6.4
6.1.3.7.1	6.1.3.7.2	6.1.3.7.3	6.1.3.7.4	6.1.3.8.1	6.1.3.8.2	6.1.3.8.3	6.1.3.8.4
6.1.4.1.1	6.1.4.1.2	6.1.4.1.3	6.1.4.1.4	6.1.4.2.1	6.1.4.2.2	6.1.4.2.3	6.1.4.2.4
6.1.4.3.1	6.1.4.3.2	6.1.4.3.3	6.1.4.3.4	6.1.4.4.1	6.1.4.4.2	6.1.4.4.3	6.1.4.4.4
6.1.4.5.1	6.1.4.5.2	6.1.4.5.3	6.1.4.5.4	6.1.4.6.1	6.1.4.6.2	6.1.4.6.3	6.1.4.6.4
6.1.4.7.1	6.1.4.7.2	6.1.4.7.3	6.1.4.7.4	6.1.4.8.1	6.1.4.8.2	6.1.4.8.3	6.1.4.8.4

6.2.1.1.1	6.2.1.1.2	6.2.1.1.3	6.2.1.1.4	6.2.1.2.1	6.2.1.2.2	6.2.1.2.3	6.2.1.2.4
6.2.1.3.1	6.2.1.3.2	6.2.1.3.3	6.2.1.3.4	6.2.1.4.1	6.2.1.4.2	6.2.1.4.3	6.2.1.4.4
6.2.1.5.1	6.2.1.5.2	6.2.1.5.3	6.2.1.5.4	6.2.1.6.1	6.2.1.6.2	6.2.1.6.3	6.2.1.6.4
6.2.1.7.1	6.2.1.7.2	6.2.1.7.3	6.2.1.7.4	6.2.1.8.1	6.2.1.8.2	6.2.1.8.3	6.2.1.8.4
6.2.2.1.1	6.2.2.1.2	6.2.2.1.3	6.2.2.1.4	6.2.2.2.1	6.2.2.2.2	6.2.2.2.3	6.2.2.2.4
6.2.2.3.1	6.2.2.3.2	6.2.2.3.3	6.2.2.3.4	6.2.2.4.1	6.2.2.4.2	6.2.2.4.3	6.2.2.4.4
6.2.2.5.1	6.2.2.5.2	6.2.2.5.3	6.2.2.5.4	6.2.2.6.1	6.2.2.6.2	6.2.2.6.3	6.2.2.6.4
6.2.2.7.1	6.2.2.7.2	6.2.2.7.3	6.2.2.7.4	6.2.2.8.1	6.2.2.8.2	6.2.2.8.3	6.2.2.8.4
6.2.3.1.1	6.2.3.1.2	6.2.3.1.3	6.2.3.1.4	6.2.3.2.1	6.2.3.2.2	6.2.3.2.3	6.2.3.2.4
6.2.3.3.1	6.2.3.3.2	6.2.3.3.3	6.2.3.3.4	6.2.3.4.1	6.2.3.4.2	6.2.3.4.3	6.2.3.4.4
6.2.3.5.1	6.2.3.5.2	6.2.3.5.3	6.2.3.5.4	6.2.3.6.1	6.2.3.6.2	6.2.3.6.3	6.2.3.6.4
6.2.3.7.1	6.2.3.7.2	6.2.3.7.3	6.2.3.7.4	6.2.3.8.1	6.2.3.8.2	6.2.3.8.3	6.2.3.8.4
6.2.4.1.1	6.2.4.1.2	6.2.4.1.3	6.2.4.1.4	6.2.4.2.1	6.2.4.2.2	6.2.4.2.3	6.2.4.2.4
6.2.4.3.1	6.2.4.3.2	6.2.4.3.3	6.2.4.3.4	6.2.4.4.1	6.2.4.4.2	6.2.4.4.3	6.2.4.4.4
6.2.4.5.1	6.2.4.5.2	6.2.4.5.3	6.2.4.5.4	6.2.4.6.1	6.2.4.6.2	6.2.4.6.3	6.2.4.6.4
6.2.4.7.1	6.2.4.7.2	6.2.4.7.3	6.2.4.7.4	6.2.4.8.1	6.2.4.8.2	6.2.4.8.3	6.2.4.8.4
6.3.1.1.1	6.3.1.1.2	6.3.1.1.3	6.3.1.1.4	6.3.1.2.1	6.3.1.2.2	6.3.1.2.3	6.3.1.2.4
6.3.1.3.1	6.3.1.3.2	6.3.1.3.3	6.3.1.3.4	6.3.1.4.1	6.3.1.4.2	6.3.1.4.3	6.3.1.4.4
6.3.1.5.1	6.3.1.5.2	6.3.1.5.3	6.3.1.5.4	6.3.1.6.1	6.3.1.6.2	6.3.1.6.3	6.3.1.6.4
6.3.1.7.1	6.3.1.7.2	6.3.1.7.3	6.3.1.7.4	6.3.1.8.1	6.3.1.8.2	6.3.1.8.3	6.3.1.8.4
6.3.2.1.1	6.3.2.1.2	6.3.2.1.3	6.3.2.1.4	6.3.2.2.1	6.3.2.2.2	6.3.2.2.3	6.3.2.2.4
6.3.2.3.1	6.3.2.3.2	6.3.2.3.3	6.3.2.3.4	6.3.2.4.1	6.3.2.4.2	6.3.2.4.3	6.3.2.4.4
6.3.2.5.1	6.3.2.5.2	6.3.2.5.3	6.3.2.5.4	6.3.2.6.1	6.3.2.6.2	6.3.2.6.3	6.3.2.6.4
6.3.2.7.1	6.3.2.7.2	6.3.2.7.3	6.3.2.7.4	6.3.2.8.1	6.3.2.8.2	6.3.2.8.3	6.3.2.8.4
6.3.3.1.1	6.3.3.1.2	6.3.3.1.3	6.3.3.1.4	6.3.3.2.1	6.3.3.2.2	6.3.3.2.3	6.3.3.2.4
6.3.3.3.1	6.3.3.3.2	6.3.3.3.3	6.3.3.3.4	6.3.3.4.1	6.3.3.4.2	6.3.3.4.3	6.3.3.4.4
6.3.3.5.1	6.3.3.5.2	6.3.3.5.3	6.3.3.5.4	6.3.3.6.1	6.3.3.6.2	6.3.3.6.3	6.3.3.6.4
6.3.3.7.1	6.3.3.7.2	6.3.3.7.3	6.3.3.7.4	6.3.3.8.1	6.3.3.8.2	6.3.3.8.3	6.3.3.8.4
6.3.4.1.1	6.3.4.1.2	6.3.4.1.3	6.3.4.1.4	6.3.4.2.1	6.3.4.2.2	6.3.4.2.3	6.3.4.2.4
6.3.4.3.1	6.3.4.3.2	6.3.4.3.3	6.3.4.3.4	6.3.4.4.1	6.3.4.4.2	6.3.4.4.3	6.3.4.4.4
6.3.4.5.1	6.3.4.5.2	6.3.4.5.3	6.3.4.5.4	6.3.4.6.1	6.3.4.6.2	6.3.4.6.3	6.3.4.6.4
6.3.4.7.1	6.3.4.7.2	6.3.4.7.3	6.3.4.7.4	6.3.4.8.1	6.3.4.8.2	6.3.4.8.3	6.3.4.8.4
6.4.1.1.1	6.4.1.1.2	6.4.1.1.3	6.4.1.1.4	6.4.1.2.1	6.4.1.2.2	6.4.1.2.3	6.4.1.2.4
6.4.1.3.1	6.4.1.3.2	6.4.1.3.3	6.4.1.3.4	6.4.1.4.1	6.4.1.4.2	6.4.1.4.3	6.4.1.4.4

01.06.01

Tabulka 3 - pokračování

6.4.1.5.1	6.4.1.5.2	6.4.1.5.3	6.4.1.5.4	6.4.1.6.1	6.4.1.6.2	6.4.1.6.3	6.4.1.6.4
6.4.1.7.1	6.4.1.7.2	6.4.1.7.3	6.4.1.7.4	6.4.1.8.1	6.4.1.8.2	6.4.1.8.3	6.4.1.8.4
6.4.2.1.1	6.4.2.1.2	6.4.2.1.3	6.4.2.1.4	6.4.2.2.1	6.4.2.2.2	6.4.2.2.3	6.4.2.2.4
6.4.2.3.1	6.4.2.3.2	6.4.2.3.3	6.4.2.3.4	6.4.2.4.1	6.4.2.4.2	6.4.2.4.3	6.4.2.4.4
6.4.2.5.1	6.4.2.5.2	6.4.2.5.3	6.4.2.5.4	6.4.2.6.1	6.4.2.6.2	6.4.2.6.3	6.4.2.6.4
6.4.2.7.1	6.4.2.7.2	6.4.2.7.3	6.4.2.7.4	6.4.2.8.1	6.4.2.8.2	6.4.2.8.3	6.4.2.8.4
6.4.3.1.1	6.4.3.1.2	6.4.3.1.3	6.4.3.1.4	6.4.3.2.1	6.4.3.2.2	6.4.3.2.3	6.4.3.2.4
6.4.3.3.1	6.4.3.3.2	6.4.3.3.3	6.4.3.3.4	6.4.3.4.1	6.4.3.4.2	6.4.3.4.3	6.4.3.4.4
6.4.3.5.1	6.4.3.5.2	6.4.3.5.3	6.4.3.5.4	6.4.3.6.1	6.4.3.6.2	6.4.3.6.3	6.4.3.6.4
6.4.3.7.1	6.4.3.7.2	6.4.3.7.3	6.4.3.7.4	6.4.3.8.1	6.4.3.8.2	6.4.3.8.3	6.4.3.8.4
6.4.4.1.1	6.4.4.1.2	6.4.4.1.3	6.4.4.1.4	6.4.4.2.1	6.4.4.2.2	6.4.4.2.3	6.4.4.2.4
6.4.4.3.1	6.4.4.3.2	6.4.4.3.3	6.4.4.3.4	6.4.4.4.1	6.4.4.4.2	6.4.4.4.3	6.4.4.4.4
6.4.4.5.1	6.4.4.5.2	6.4.4.5.3	6.4.4.5.4	6.4.4.6.1	6.4.4.6.2	6.4.4.6.3	6.4.4.6.4
6.4.4.7.1	6.4.4.7.2	6.4.4.7.3	6.4.4.7.4	6.4.4.8.1	6.4.4.8.2	6.4.4.8.3	6.4.4.8.4
6.5.1.1.1	6.5.1.1.2	6.5.1.1.3	6.5.1.1.4	6.5.1.2.1	6.5.1.2.2	6.5.1.2.3	6.5.1.2.4
6.5.1.3.1	6.5.1.3.2	6.5.1.3.3	6.5.1.3.4	6.5.1.4.1	6.5.1.4.2	6.5.1.4.3	6.5.1.4.4
6.5.1.5.1	6.5.1.5.2	6.5.1.5.3	6.5.1.5.4	6.5.1.6.1	6.5.1.6.2	6.5.1.6.3	6.5.1.6.4
6.5.1.7.1	6.5.1.7.2	6.5.1.7.3	6.5.1.7.4	6.5.1.8.1	6.5.1.8.2	6.5.1.8.3	6.5.1.8.4
6.5.2.1.1	6.5.2.1.2	6.5.2.1.3	6.5.2.1.4	6.5.2.2.1	6.5.2.2.2	6.5.2.2.3	6.5.2.2.4
6.5.2.3.1	6.5.2.3.2	6.5.2.3.3	6.5.2.3.4	6.5.2.4.1	6.5.2.4.2	6.5.2.4.3	6.5.2.4.4
6.5.2.5.1	6.5.2.5.2	6.5.2.5.3	6.5.2.5.4	6.5.2.6.1	6.5.2.6.2	6.5.2.6.3	6.5.2.6.4
6.5.2.7.1	6.5.2.7.2	6.5.2.7.3	6.5.2.7.4	6.5.2.8.1	6.5.2.8.2	6.5.2.8.3	6.5.2.8.4
6.5.3.1.1	6.5.3.1.2	6.5.3.1.3	6.5.3.1.4	6.5.3.2.1	6.5.3.2.2	6.5.3.2.3	6.5.3.2.4
6.5.3.3.1	6.5.3.3.2	6.5.3.3.3	6.5.3.3.4	6.5.3.4.1	6.5.3.4.2	6.5.3.4.3	6.5.3.4.4
6.5.3.5.1	6.5.3.5.2	6.5.3.5.3	6.5.3.5.4	6.5.3.6.1	6.5.3.6.2	6.5.3.6.3	6.5.3.6.4
6.5.3.7.1	6.5.3.7.2	6.5.3.7.3	6.5.3.7.4	6.5.3.8.1	6.5.3.8.2	6.5.3.8.3	6.5.3.8.4
6.5.4.1.1	6.5.4.1.2	6.5.4.1.3	6.5.4.1.4	6.5.4.2.1	6.5.4.2.2	6.5.4.2.3	6.5.4.2.4
6.5.4.3.1	6.5.4.3.2	6.5.4.3.3	6.5.4.3.4	6.5.4.4.1	6.5.4.4.2	6.5.4.4.3	6.5.4.4.4
6.5.4.5.1	6.5.4.5.2	6.5.4.5.3	6.5.4.5.4	6.5.4.6.1	6.5.4.6.2	6.5.4.6.3	6.5.4.6.4
6.5.4.7.1	6.5.4.7.2	6.5.4.7.3	6.5.4.7.4	6.5.4.8.1	6.5.4.8.2	6.5.4.8.3	6.5.4.8.4
6.6.1.1.1	6.6.1.1.2	6.6.1.1.3	6.6.1.1.4	6.6.1.2.1	6.6.1.2.2	6.6.1.2.3	6.6.1.2.4
6.6.1.3.1	6.6.1.3.2	6.6.1.3.3	6.6.1.3.4	6.6.1.4.1	6.6.1.4.2	6.6.1.4.3	6.6.1.4.4
6.6.1.5.1	6.6.1.5.2	6.6.1.5.3	6.6.1.5.4	6.6.1.6.1	6.6.1.6.2	6.6.1.6.3	6.6.1.6.4
6.6.1.7.1	6.6.1.7.2	6.6.1.7.3	6.6.1.7.4	6.6.1.8.1	6.6.1.8.2	6.6.1.8.3	6.6.1.8.4
6.6.2.1.1	6.6.2.1.2	6.6.2.1.3	6.6.2.1.4	6.6.2.2.1	6.6.2.2.2	6.6.2.2.3	6.6.2.2.4
6.6.2.3.1	6.6.2.3.2	6.6.2.3.3	6.6.2.3.4	6.6.2.4.1	6.6.2.4.2	6.6.2.4.3	6.6.2.4.4
6.6.2.5.1	6.6.2.5.2	6.6.2.5.3	6.6.2.5.4	6.6.2.6.1	6.6.2.6.2	6.6.2.6.3	6.6.2.6.4
6.6.2.7.1	6.6.2.7.2	6.6.2.7.3	6.6.2.7.4	6.6.2.8.1	6.6.2.8.2	6.6.2.8.3	6.6.2.8.4
6.6.3.1.1	6.6.3.1.2	6.6.3.1.3	6.6.3.1.4	6.6.3.2.1	6.6.3.2.2	6.6.3.2.3	6.6.3.2.4
6.6.3.3.1	6.6.3.3.2	6.6.3.3.3	6.6.3.3.4	6.6.3.4.1	6.6.3.4.2	6.6.3.4.3	6.6.3.4.4
6.6.3.5.1	6.6.3.5.2	6.6.3.5.3	6.6.3.5.4	6.6.3.6.1	6.6.3.6.2	6.6.3.6.3	6.6.3.6.4
6.6.3.7.1	6.6.3.7.2	6.6.3.7.3	6.6.3.7.4	6.6.3.8.1	6.6.3.8.2	6.6.3.8.3	6.6.3.8.4
6.6.4.1.1	6.6.4.1.2	6.6.4.1.3	6.6.4.1.4	6.6.4.2.1	6.6.4.2.2	6.6.4.2.3	6.6.4.2.4
6.6.4.3.1	6.6.4.3.2	6.6.4.3.3	6.6.4.3.4	6.6.4.4.1	6.6.4.4.2	6.6.4.4.3	6.6.4.4.4
6.6.4.5.1	6.6.4.5.2	6.6.4.5.3	6.6.4.5.4	6.6.4.6.1	6.6.4.6.2	6.6.4.6.3	6.6.4.6.4
6.6.4.7.1	6.6.4.7.2	6.6.4.7.3	6.6.4.7.4	6.6.4.8.1	6.6.4.8.2	6.6.4.8.3	6.6.4.8.4

01.06.01

Tabulka 3 - pokračování

6.7.1.1.1	6.7.1.1.2	6.7.1.1.3	6.7.1.1.4	6.7.1.2.1	6.7.1.2.2	6.7.1.2.3	6.7.1.2.4
6.7.1.3.1	6.7.1.3.2	6.7.1.3.3	6.7.1.3.4	6.7.1.4.1	6.7.1.4.2	6.7.1.4.3	6.7.1.4.4
6.7.1.5.1	6.7.1.5.2	6.7.1.5.3	6.7.1.5.4	6.7.1.6.1	6.7.1.6.2	6.7.1.6.3	6.7.1.6.4
6.7.1.7.1	6.7.1.7.2	6.7.1.7.3	6.7.1.7.4	6.7.1.8.1	6.7.1.8.2	6.7.1.8.3	6.7.1.8.4
6.7.2.1.1	6.7.2.1.2	6.7.2.1.3	6.7.2.1.4	6.7.2.2.1	6.7.2.2.2	6.7.2.2.3	6.7.2.2.4
6.7.2.3.1	6.7.2.3.2	6.7.2.3.3	6.7.2.3.4	6.7.2.4.1	6.7.2.4.2	6.7.2.4.3	6.7.2.4.4
6.7.2.5.1	6.7.2.5.2	6.7.2.5.3	6.7.2.5.4	6.7.2.6.1	6.7.2.6.2	6.7.2.6.3	6.7.2.6.4
6.7.2.7.1	6.7.2.7.2	6.7.2.7.3	6.7.2.7.4	6.7.2.8.1	6.7.2.8.2	6.7.2.8.3	6.7.2.8.4
6.7.3.1.1	6.7.3.1.2	6.7.3.1.3	6.7.3.1.4	6.7.3.2.1	6.7.3.2.2	6.7.3.2.3	6.7.3.2.4
6.7.3.3.1	6.7.3.3.2	6.7.3.3.3	6.7.3.3.4	6.7.3.4.1	6.7.3.4.2	6.7.3.4.3	6.7.3.4.4
6.7.3.5.1	6.7.3.5.2	6.7.3.5.3	6.7.3.5.4	6.7.3.6.1	6.7.3.6.2	6.7.3.6.3	6.7.3.6.4
6.7.3.7.1	6.7.3.7.2	6.7.3.7.3	6.7.3.7.4	6.7.3.8.1	6.7.3.8.2	6.7.3.8.3	6.7.3.8.4
6.7.4.1.1	6.7.4.1.2	6.7.4.1.3	6.7.4.1.4	6.7.4.2.1	6.7.4.2.2	6.7.4.2.3	6.7.4.2.4
6.7.4.3.1	6.7.4.3.2	6.7.4.3.3	6.7.4.3.4	6.7.4.4.1	6.7.4.4.2	6.7.4.4.3	6.7.4.4.4
6.7.4.5.1	6.7.4.5.2	6.7.4.5.3	6.7.4.5.4	6.7.4.6.1	6.7.4.6.2	6.7.4.6.3	6.7.4.6.4
6.7.4.7.1	6.7.4.7.2	6.7.4.7.3	6.7.4.7.4	6.7.4.8.1	6.7.4.8.2	6.7.4.8.3	6.7.4.8.4
6.8.1.1.1	6.8.1.1.2	6.8.1.1.3	6.8.1.1.4	6.8.1.2.1	6.8.1.2.2	6.8.1.2.3	6.8.1.2.4
6.8.1.3.1	6.8.1.3.2	6.8.1.3.3	6.8.1.3.4	6.8.1.4.1	6.8.1.4.2	6.8.1.4.3	6.8.1.4.4
6.8.1.5.1	6.8.1.5.2	6.8.1.5.3	6.8.1.5.4	6.8.1.6.1	6.8.1.6.2	6.8.1.6.3	6.8.1.6.4
6.8.1.7.1	6.8.1.7.2	6.8.1.7.3	6.8.1.7.4	6.8.1.8.1	6.8.1.8.2	6.8.1.8.3	6.8.1.8.4
6.8.2.1.1	6.8.2.1.2	6.8.2.1.3	6.8.2.1.4	6.8.2.2.1	6.8.2.2.2	6.8.2.2.3	6.8.2.2.4
6.8.2.3.1	6.8.2.3.2	6.8.2.3.3	6.8.2.3.4	6.8.2.4.1	6.8.2.4.2	6.8.2.4.3	6.8.2.4.4
6.8.2.5.1	6.8.2.5.2	6.8.2.5.3	6.8.2.5.4	6.8.2.6.1	6.8.2.6.2	6.8.2.6.3	6.8.2.6.4
6.8.2.7.1	6.8.2.7.2	6.8.2.7.3	6.8.2.7.4	6.8.2.8.1	6.8.2.8.2	6.8.2.8.3	6.8.2.8.4
6.8.3.1.1	6.8.3.1.2	6.8.3.1.3	6.8.3.1.4	6.8.3.2.1	6.8.3.2.2	6.8.3.2.3	6.8.3.2.4
6.8.3.3.1	6.8.3.3.2	6.8.3.3.3	6.8.3.3.4	6.8.3.4.1	6.8.3.4.2	6.8.3.4.3	6.8.3.4.4
6.8.3.5.1	6.8.3.5.2	6.8.3.5.3	6.8.3.5.4	6.8.3.6.1	6.8.3.6.2	6.8.3.6.3	6.8.3.6.4
6.8.3.7.1	6.8.3.7.2	6.8.3.7.3	6.8.3.7.4	6.8.3.8.1	6.8.3.8.2	6.8.3.8.3	6.8.3.8.4
6.8.4.1.1	6.8.4.1.2	6.8.4.1.3	6.8.4.1.4	6.8.4.2.1	6.8.4.2.2	6.8.4.2.3	6.8.4.2.4
6.8.4.3.1	6.8.4.3.2	6.8.4.3.3	6.8.4.3.4	6.8.4.4.1	6.8.4.4.2	6.8.4.4.3	6.8.4.4.4
6.8.4.5.1	6.8.4.5.2	6.8.4.5.3	6.8.4.5.4	6.8.4.6.1	6.8.4.6.2	6.8.4.6.3	6.8.4.6.4
6.8.4.7.1	6.8.4.7.2	6.8.4.7.3	6.8.4.7.4	6.8.4.8.1	6.8.4.8.2	6.8.4.8.3	6.8.4.8.4
7.1.1.1.1	7.1.1.1.2	7.1.1.1.3	7.1.1.1.4	7.1.1.2.1	7.1.1.2.2	7.1.1.2.3	7.1.1.2.4
7.1.1.3.1	7.1.1.3.2	7.1.1.3.3	7.1.1.3.4	7.1.1.4.1	7.1.1.4.2	7.1.1.4.3	7.1.1.4.4
7.1.1.5.1	7.1.1.5.2	7.1.1.5.3	7.1.1.5.4	7.1.1.6.1	7.1.1.6.2	7.1.1.6.3	7.1.1.6.4
7.1.1.7.1	7.1.1.7.2	7.1.1.7.3	7.1.1.7.4	7.1.1.8.1	7.1.1.8.2	7.1.1.8.3	7.1.1.8.4
7.1.2.1.1	7.1.2.1.2	7.1.2.1.3	7.1.2.1.4	7.1.2.2.1	7.1.2.2.2	7.1.2.2.3	7.1.2.2.4
7.1.2.3.1	7.1.2.3.2	7.1.2.3.3	7.1.2.3.4	7.1.2.4.1	7.1.2.4.2	7.1.2.4.3	7.1.2.4.4
7.1.2.5.1	7.1.2.5.2	7.1.2.5.3	7.1.2.5.4	7.1.2.6.1	7.1.2.6.2	7.1.2.6.3	7.1.2.6.4
7.1.2.7.1	7.1.2.7.2	7.1.2.7.3	7.1.2.7.4	7.1.2.8.1	7.1.2.8.2	7.1.2.8.3	7.1.2.8.4
7.1.3.1.1	7.1.3.1.2	7.1.3.1.3	7.1.3.1.4	7.1.3.2.1	7.1.3.2.2	7.1.3.2.3	7.1.3.2.4
7.1.3.3.1	7.1.3.3.2	7.1.3.3.3	7.1.3.3.4	7.1.3.4.1	7.1.3.4.2	7.1.3.4.3	7.1.3.4.4
7.1.3.5.1	7.1.3.5.2	7.1.3.5.3	7.1.3.5.4	7.1.3.6.1	7.1.3.6.2	7.1.3.6.3	7.1.3.6.4
7.1.3.7.1	7.1.3.7.2	7.1.3.7.3	7.1.3.7.4	7.1.3.8.1	7.1.3.8.2	7.1.3.8.3	7.1.3.8.4
7.1.4.1.1	7.1.4.1.2	7.1.4.1.3	7.1.4.1.4	7.1.4.2.1	7.1.4.2.2	7.1.4.2.3	7.1.4.2.4
7.1.4.3.1	7.1.4.3.2	7.1.4.3.3	7.1.4.3.4	7.1.4.4.1	7.1.4.4.2	7.1.4.4.3	7.1.4.4.4

Tabulka 3 - pokračování

7.1.4.5.1	7.1.4.5.2	7.1.4.5.3	7.1.4.5.4	7.1.4.6.1	7.1.4.6.2	7.1.4.6.3	7.1.4.6.4
7.1.4.7.1	7.1.4.7.2	7.1.4.7.3	7.1.4.7.4	7.1.4.8.1	7.1.4.8.2	7.1.4.8.3	7.1.4.8.4
7.2.1.1.1	7.2.1.1.2	7.2.1.1.3	7.2.1.1.4	7.2.1.2.1	7.2.1.2.2	7.2.1.2.3	7.2.1.2.4
7.2.1.3.1	7.2.1.3.2	7.2.1.3.3	7.2.1.3.4	7.2.1.4.1	7.2.1.4.2	7.2.1.4.3	7.2.1.4.4
7.2.1.5.1	7.2.1.5.2	7.2.1.5.3	7.2.1.5.4	7.2.1.6.1	7.2.1.6.2	7.2.1.6.3	7.2.1.6.4
7.2.1.7.1	7.2.1.7.2	7.2.1.7.3	7.2.1.7.4	7.2.1.8.1	7.2.1.8.2	7.2.1.8.3	7.2.1.8.4
7.2.2.1.1	7.2.2.1.2	7.2.2.1.3	7.2.2.1.4	7.2.2.2.1	7.2.2.2.2	7.2.2.2.3	7.2.2.2.4
7.2.2.3.1	7.2.2.3.2	7.2.2.3.3	7.2.2.3.4	7.2.2.4.1	7.2.2.4.2	7.2.2.4.3	7.2.2.4.4
7.2.2.5.1	7.2.2.5.2	7.2.2.5.3	7.2.2.5.4	7.2.2.6.1	7.2.2.6.2	7.2.2.6.3	7.2.2.6.4
7.2.2.7.1	7.2.2.7.2	7.2.2.7.3	7.2.2.7.4	7.2.2.8.1	7.2.2.8.2	7.2.2.8.3	7.2.2.8.4
7.2.3.1.1	7.2.3.1.2	7.2.3.1.3	7.2.3.1.4	7.2.3.2.1	7.2.3.2.2	7.2.3.2.3	7.2.3.2.4
7.2.3.3.1	7.2.3.3.2	7.2.3.3.3	7.2.3.3.4	7.2.3.4.1	7.2.3.4.2	7.2.3.4.3	7.2.3.4.4
7.2.3.5.1	7.2.3.5.2	7.2.3.5.3	7.2.3.5.4	7.2.3.6.1	7.2.3.6.2	7.2.3.6.3	7.2.3.6.4
7.2.3.7.1	7.2.3.7.2	7.2.3.7.3	7.2.3.7.4	7.2.3.8.1	7.2.3.8.2	7.2.3.8.3	7.2.3.8.4
7.2.4.1.1	7.2.4.1.2	7.2.4.1.3	7.2.4.1.4	7.2.4.2.1	7.2.4.2.2	7.2.4.2.3	7.2.4.2.4
7.2.4.3.1	7.2.4.3.2	7.2.4.3.3	7.2.4.3.4	7.2.4.4.1	7.2.4.4.2	7.2.4.4.3	7.2.4.4.4
7.2.4.5.1	7.2.4.5.2	7.2.4.5.3	7.2.4.5.4	7.2.4.6.1	7.2.4.6.2	7.2.4.6.3	7.2.4.6.4
7.2.4.7.1	7.2.4.7.2	7.2.4.7.3	7.2.4.7.4	7.2.4.8.1	7.2.4.8.2	7.2.4.8.3	7.2.4.8.4
7.3.1.1.1	7.3.1.1.2	7.3.1.1.3	7.3.1.1.4	7.3.1.2.1	7.3.1.2.2	7.3.1.2.3	7.3.1.2.4
7.3.1.3.1	7.3.1.3.2	7.3.1.3.3	7.3.1.3.4	7.3.1.4.1	7.3.1.4.2	7.3.1.4.3	7.3.1.4.4
7.3.1.5.1	7.3.1.5.2	7.3.1.5.3	7.3.1.5.4	7.3.1.6.1	7.3.1.6.2	7.3.1.6.3	7.3.1.6.4
7.3.1.7.1	7.3.1.7.2	7.3.1.7.3	7.3.1.7.4	7.3.1.8.1	7.3.1.8.2	7.3.1.8.3	7.3.1.8.4
7.3.2.1.1	7.3.2.1.2	7.3.2.1.3	7.3.2.1.4	7.3.2.2.1	7.3.2.2.2	7.3.2.2.3	7.3.2.2.4
7.3.2.3.1	7.3.2.3.2	7.3.2.3.3	7.3.2.3.4	7.3.2.4.1	7.3.2.4.2	7.3.2.4.3	7.3.2.4.4
7.3.2.5.1	7.3.2.5.2	7.3.2.5.3	7.3.2.5.4	7.3.2.6.1	7.3.2.6.2	7.3.2.6.3	7.3.2.6.4
7.3.2.7.1	7.3.2.7.2	7.3.2.7.3	7.3.2.7.4	7.3.2.8.1	7.3.2.8.2	7.3.2.8.3	7.3.2.8.4
7.3.3.1.1	7.3.3.1.2	7.3.3.1.3	7.3.3.1.4	7.3.3.2.1	7.3.3.2.2	7.3.3.2.3	7.3.3.2.4
7.3.3.3.1	7.3.3.3.2	7.3.3.3.3	7.3.3.3.4	7.3.3.4.1	7.3.3.4.2	7.3.3.4.3	7.3.3.4.4
7.3.3.5.1	7.3.3.5.2	7.3.3.5.3	7.3.3.5.4	7.3.3.6.1	7.3.3.6.2	7.3.3.6.3	7.3.3.6.4
7.3.3.7.1	7.3.3.7.2	7.3.3.7.3	7.3.3.7.4	7.3.3.8.1	7.3.3.8.2	7.3.3.8.3	7.3.3.8.4
7.3.4.1.1	7.3.4.1.2	7.3.4.1.3	7.3.4.1.4	7.3.4.2.1	7.3.4.2.2	7.3.4.2.3	7.3.4.2.4
7.3.4.3.1	7.3.4.3.2	7.3.4.3.3	7.3.4.3.4	7.3.4.4.1	7.3.4.4.2	7.3.4.4.3	7.3.4.4.4
7.3.4.5.1	7.3.4.5.2	7.3.4.5.3	7.3.4.5.4	7.3.4.6.1	7.3.4.6.2	7.3.4.6.3	7.3.4.6.4
7.3.4.7.1	7.3.4.7.2	7.3.4.7.3	7.3.4.7.4	7.3.4.8.1	7.3.4.8.2	7.3.4.8.3	7.3.4.8.4
7.4.1.1.1	7.4.1.1.2	7.4.1.1.3	7.4.1.1.4	7.4.1.2.1	7.4.1.2.2	7.4.1.2.3	7.4.1.2.4
7.4.1.3.1	7.4.1.3.2	7.4.1.3.3	7.4.1.3.4	7.4.1.4.1	7.4.1.4.2	7.4.1.4.3	7.4.1.4.4
7.4.1.5.1	7.4.1.5.2	7.4.1.5.3	7.4.1.5.4	7.4.1.6.1	7.4.1.6.2	7.4.1.6.3	7.4.1.6.4
7.4.1.7.1	7.4.1.7.2	7.4.1.7.3	7.4.1.7.4	7.4.1.8.1	7.4.1.8.2	7.4.1.8.3	7.4.1.8.4
7.4.2.1.1	7.4.2.1.2	7.4.2.1.3	7.4.2.1.4	7.4.2.2.1	7.4.2.2.2	7.4.2.2.3	7.4.2.2.4
7.4.2.3.1	7.4.2.3.2	7.4.2.3.3	7.4.2.3.4	7.4.2.4.1	7.4.2.4.2	7.4.2.4.3	7.4.2.4.4
7.4.2.5.1	7.4.2.5.2	7.4.2.5.3	7.4.2.5.4	7.4.2.6.1	7.4.2.6.2	7.4.2.6.3	7.4.2.6.4
7.4.2.7.1	7.4.2.7.2	7.4.2.7.3	7.4.2.7.4	7.4.2.8.1	7.4.2.8.2	7.4.2.8.3	7.4.2.8.4
7.4.3.1.1	7.4.3.1.2	7.4.3.1.3	7.4.3.1.4	7.4.3.2.1	7.4.3.2.2	7.4.3.2.3	7.4.3.2.4
7.4.3.3.1	7.4.3.3.2	7.4.3.3.3	7.4.3.3.4	7.4.3.4.1	7.4.3.4.2	7.4.3.4.3	7.4.3.4.4
7.4.3.5.1	7.4.3.5.2	7.4.3.5.3	7.4.3.5.4	7.4.3.6.1	7.4.3.6.2	7.4.3.6.3	7.4.3.6.4
7.4.3.7.1	7.4.3.7.2	7.4.3.7.3	7.4.3.7.4	7.4.3.8.1	7.4.3.8.2	7.4.3.8.3	7.4.3.8.4

01.06.01

Tabulka 3 - pokračování

7.4.4.1.1	7.4.4.1.2	7.4.4.1.3	7.4.4.1.4	7.4.4.2.1	7.4.4.2.2	7.4.4.2.3	7.4.4.2.4
7.4.4.3.1	7.4.4.3.2	7.4.4.3.3	7.4.4.3.4	7.4.4.4.1	7.4.4.4.2	7.4.4.4.3	7.4.4.4.4
7.4.4.5.1	7.4.4.5.2	7.4.4.5.3	7.4.4.5.4	7.4.4.6.1	7.4.4.6.2	7.4.4.6.3	7.4.4.6.4
7.4.4.7.1	7.4.4.7.2	7.4.4.7.3	7.4.4.7.4	7.4.4.8.1	7.4.4.8.2	7.4.4.8.3	7.4.4.8.4
7.5.1.1.1	7.5.1.1.2	7.5.1.1.3	7.5.1.1.4	7.5.1.2.1	7.5.1.2.2	7.5.1.2.3	7.5.1.2.4
7.5.1.3.1	7.5.1.3.2	7.5.1.3.3	7.5.1.3.4	7.5.1.4.1	7.5.1.4.2	7.5.1.4.3	7.5.1.4.4
7.5.1.5.1	7.5.1.5.2	7.5.1.5.3	7.5.1.5.4	7.5.1.6.1	7.5.1.6.2	7.5.1.6.3	7.5.1.6.4
7.5.1.7.1	7.5.1.7.2	7.5.1.7.3	7.5.1.7.4	7.5.1.8.1	7.5.1.8.2	7.5.1.8.3	7.5.1.8.4
7.5.2.1.1	7.5.2.1.2	7.5.2.1.3	7.5.2.1.4	7.5.2.2.1	7.5.2.2.2	7.5.2.2.3	7.5.2.2.4
7.5.2.3.1	7.5.2.3.2	7.5.2.3.3	7.5.2.3.4	7.5.2.4.1	7.5.2.4.2	7.5.2.4.3	7.5.2.4.4
7.5.2.5.1	7.5.2.5.2	7.5.2.5.3	7.5.2.5.4	7.5.2.6.1	7.5.2.6.2	7.5.2.6.3	7.5.2.6.4
7.5.2.7.1	7.5.2.7.2	7.5.2.7.3	7.5.2.7.4	7.5.2.8.1	7.5.2.8.2	7.5.2.8.3	7.5.2.8.4
7.5.3.1.1	7.5.3.1.2	7.5.3.1.3	7.5.3.1.4	7.5.3.2.1	7.5.3.2.2	7.5.3.2.3	7.5.3.2.4
7.5.3.3.1	7.5.3.3.2	7.5.3.3.3	7.5.3.3.4	7.5.3.4.1	7.5.3.4.2	7.5.3.4.3	7.5.3.4.4
7.5.3.5.1	7.5.3.5.2	7.5.3.5.3	7.5.3.5.4	7.5.3.6.1	7.5.3.6.2	7.5.3.6.3	7.5.3.6.4
7.5.3.7.1	7.5.3.7.2	7.5.3.7.3	7.5.3.7.4	7.5.3.8.1	7.5.3.8.2	7.5.3.8.3	7.5.3.8.4
7.5.4.1.1	7.5.4.1.2	7.5.4.1.3	7.5.4.1.4	7.5.4.2.1	7.5.4.2.2	7.5.4.2.3	7.5.4.2.4
7.5.4.3.1	7.5.4.3.2	7.5.4.3.3	7.5.4.3.4	7.5.4.4.1	7.5.4.4.2	7.5.4.4.3	7.5.4.4.4
7.5.4.5.1	7.5.4.5.2	7.5.4.5.3	7.5.4.5.4	7.5.4.6.1	7.5.4.6.2	7.5.4.6.3	7.5.4.6.4
7.5.4.7.1	7.5.4.7.2	7.5.4.7.3	7.5.4.7.4	7.5.4.8.1	7.5.4.8.2	7.5.4.8.3	7.5.4.8.4
7.6.1.1.1	7.6.1.1.2	7.6.1.1.3	7.6.1.1.4	7.6.1.2.1	7.6.1.2.2	7.6.1.2.3	7.6.1.2.4
7.6.1.3.1	7.6.1.3.2	7.6.1.3.3	7.6.1.3.4	7.6.1.4.1	7.6.1.4.2	7.6.1.4.3	7.6.1.4.4
7.6.1.5.1	7.6.1.5.2	7.6.1.5.3	7.6.1.5.4	7.6.1.6.1	7.6.1.6.2	7.6.1.6.3	7.6.1.6.4
7.6.1.7.1	7.6.1.7.2	7.6.1.7.3	7.6.1.7.4	7.6.1.8.1	7.6.1.8.2	7.6.1.8.3	7.6.1.8.4
7.6.2.1.1	7.6.2.1.2	7.6.2.1.3	7.6.2.1.4	7.6.2.2.1	7.6.2.2.2	7.6.2.2.3	7.6.2.2.4
7.6.2.3.1	7.6.2.3.2	7.6.2.3.3	7.6.2.3.4	7.6.2.4.1	7.6.2.4.2	7.6.2.4.3	7.6.2.4.4
7.6.2.5.1	7.6.2.5.2	7.6.2.5.3	7.6.2.5.4	7.6.2.6.1	7.6.2.6.2	7.6.2.6.3	7.6.2.6.4
7.6.2.7.1	7.6.2.7.2	7.6.2.7.3	7.6.2.7.4	7.6.2.8.1	7.6.2.8.2	7.6.2.8.3	7.6.2.8.4
7.6.3.1.1	7.6.3.1.2	7.6.3.1.3	7.6.3.1.4	7.6.3.2.1	7.6.3.2.2	7.6.3.2.3	7.6.3.2.4
7.6.3.3.1	7.6.3.3.2	7.6.3.3.3	7.6.3.3.4	7.6.3.4.1	7.6.3.4.2	7.6.3.4.3	7.6.3.4.4
7.6.3.5.1	7.6.3.5.2	7.6.3.5.3	7.6.3.5.4	7.6.3.6.1	7.6.3.6.2	7.6.3.6.3	7.6.3.6.4
7.6.3.7.1	7.6.3.7.2	7.6.3.7.3	7.6.3.7.4	7.6.3.8.1	7.6.3.8.2	7.6.3.8.3	7.6.3.8.4
7.6.4.1.1	7.6.4.1.2	7.6.4.1.3	7.6.4.1.4	7.6.4.2.1	7.6.4.2.2	7.6.4.2.3	7.6.4.2.4
7.6.4.3.1	7.6.4.3.2	7.6.4.3.3	7.6.4.3.4	7.6.4.4.1	7.6.4.4.2	7.6.4.4.3	7.6.4.4.4
7.6.4.5.1	7.6.4.5.2	7.6.4.5.3	7.6.4.5.4	7.6.4.6.1	7.6.4.6.2	7.6.4.6.3	7.6.4.6.4
7.6.4.7.1	7.6.4.7.2	7.6.4.7.3	7.6.4.7.4	7.6.4.8.1	7.6.4.8.2	7.6.4.8.3	7.6.4.8.4
7.7.1.1.1	7.7.1.1.2	7.7.1.1.3	7.7.1.1.4	7.7.1.2.1	7.7.1.2.2	7.7.1.2.3	7.7.1.2.4
7.7.1.3.1	7.7.1.3.2	7.7.1.3.3	7.7.1.3.4	7.7.1.4.1	7.7.1.4.2	7.7.1.4.3	7.7.1.4.4
7.7.1.5.1	7.7.1.5.2	7.7.1.5.3	7.7.1.5.4	7.7.1.6.1	7.7.1.6.2	7.7.1.6.3	7.7.1.6.4
7.7.1.7.1	7.7.1.7.2	7.7.1.7.3	7.7.1.7.4	7.7.1.8.1	7.7.1.8.2	7.7.1.8.3	7.7.1.8.4
7.7.2.1.1	7.7.2.1.2	7.7.2.1.3	7.7.2.1.4	7.7.2.2.1	7.7.2.2.2	7.7.2.2.3	7.7.2.2.4
7.7.2.3.1	7.7.2.3.2	7.7.2.3.3	7.7.2.3.4	7.7.2.4.1	7.7.2.4.2	7.7.2.4.3	7.7.2.4.4
7.7.2.5.1	7.7.2.5.2	7.7.2.5.3	7.7.2.5.4	7.7.2.6.1	7.7.2.6.2	7.7.2.6.3	7.7.2.6.4
7.7.2.7.1	7.7.2.7.2	7.7.2.7.3	7.7.2.7.4	7.7.2.8.1	7.7.2.8.2	7.7.2.8.3	7.7.2.8.4
7.7.3.1.1	7.7.3.1.2	7.7.3.1.3	7.7.3.1.4	7.7.3.2.1	7.7.3.2.2	7.7.3.2.3	7.7.3.2.4
7.7.3.3.1	7.7.3.3.2	7.7.3.3.3	7.7.3.3.4	7.7.3.4.1	7.7.3.4.2	7.7.3.4.3	7.7.3.4.4

Tabulka 3 - pokračování

7.7.3.5.1	7.7.3.5.2	7.7.3.5.3	7.7.3.5.4	7.7.3.6.1	7.7.3.6.2	7.7.3.6.3	7.7.3.6.4
7.7.3.7.1	7.7.3.7.2	7.7.3.7.3	7.7.3.7.4	7.7.3.8.1	7.7.3.8.2	7.7.3.8.3	7.7.3.8.4
7.7.4.1.1	7.7.4.1.2	7.7.4.1.3	7.7.4.1.4	7.7.4.2.1	7.7.4.2.2	7.7.4.2.3	7.7.4.2.4
7.7.4.3.1	7.7.4.3.2	7.7.4.3.3	7.7.4.3.4	7.7.4.4.1	7.7.4.4.2	7.7.4.4.3	7.7.4.4.4
7.7.4.5.1	7.7.4.5.2	7.7.4.5.3	7.7.4.5.4	7.7.4.6.1	7.7.4.6.2	7.7.4.6.3	7.7.4.6.4
7.7.4.7.1	7.7.4.7.2	7.7.4.7.3	7.7.4.7.4	7.7.4.8.1	7.7.4.8.2	7.7.4.8.3	7.7.4.8.4
7.8.1.1.1	7.8.1.1.2	7.8.1.1.3	7.8.1.1.4	7.8.1.2.1	7.8.1.2.2	7.8.1.2.3	7.8.1.2.4
7.8.1.3.1	7.8.1.3.2	7.8.1.3.3	7.8.1.3.4	7.8.1.4.1	7.8.1.4.2	7.8.1.4.3	7.8.1.4.4
7.8.1.5.1	7.8.1.5.2	7.8.1.5.3	7.8.1.5.4	7.8.1.6.1	7.8.1.6.2	7.8.1.6.3	7.8.1.6.4
7.8.1.7.1	7.8.1.7.2	7.8.1.7.3	7.8.1.7.4	7.8.1.8.1	7.8.1.8.2	7.8.1.8.3	7.8.1.8.4
7.8.2.1.1	7.8.2.1.2	7.8.2.1.3	7.8.2.1.4	7.8.2.2.1	7.8.2.2.2	7.8.2.2.3	7.8.2.2.4
7.8.2.3.1	7.8.2.3.2	7.8.2.3.3	7.8.2.3.4	7.8.2.4.1	7.8.2.4.2	7.8.2.4.3	7.8.2.4.4
7.8.2.5.1	7.8.2.5.2	7.8.2.5.3	7.8.2.5.4	7.8.2.6.1	7.8.2.6.2	7.8.2.6.3	7.8.2.6.4
7.8.2.7.1	7.8.2.7.2	7.8.2.7.3	7.8.2.7.4	7.8.2.8.1	7.8.2.8.2	7.8.2.8.3	7.8.2.8.4
7.8.3.1.1	7.8.3.1.2	7.8.3.1.3	7.8.3.1.4	7.8.3.2.1	7.8.3.2.2	7.8.3.2.3	7.8.3.2.4
7.8.3.3.1	7.8.3.3.2	7.8.3.3.3	7.8.3.3.4	7.8.3.4.1	7.8.3.4.2	7.8.3.4.3	7.8.3.4.4
7.8.3.5.1	7.8.3.5.2	7.8.3.5.3	7.8.3.5.4	7.8.3.6.1	7.8.3.6.2	7.8.3.6.3	7.8.3.6.4
7.8.3.7.1	7.8.3.7.2	7.8.3.7.3	7.8.3.7.4	7.8.3.8.1	7.8.3.8.2	7.8.3.8.3	7.8.3.8.4
7.8.4.1.1	7.8.4.1.2	7.8.4.1.3	7.8.4.1.4	7.8.4.2.1	7.8.4.2.2	7.8.4.2.3	7.8.4.2.4
7.8.4.3.1	7.8.4.3.2	7.8.4.3.3	7.8.4.3.4	7.8.4.4.1	7.8.4.4.2	7.8.4.4.3	7.8.4.4.4
7.8.4.5.1	7.8.4.5.2	7.8.4.5.3	7.8.4.5.4	7.8.4.6.1	7.8.4.6.2	7.8.4.6.3	7.8.4.6.4
7.8.4.7.1	7.8.4.7.2	7.8.4.7.3	7.8.4.7.4	7.8.4.8.1	7.8.4.8.2	7.8.4.8.3	7.8.4.8.4
8.1.1.1.1	8.1.1.1.2	8.1.1.1.3	8.1.1.1.4	8.1.1.2.1	8.1.1.2.2	8.1.1.2.3	8.1.1.2.4
8.1.1.3.1	8.1.1.3.2	8.1.1.3.3	8.1.1.3.4	8.1.1.4.1	8.1.1.4.2	8.1.1.4.3	8.1.1.4.4
8.1.1.5.1	8.1.1.5.2	8.1.1.5.3	8.1.1.5.4	8.1.1.6.1	8.1.1.6.2	8.1.1.6.3	8.1.1.6.4
8.1.1.7.1	8.1.1.7.2	8.1.1.7.3	8.1.1.7.4	8.1.1.8.1	8.1.1.8.2	8.1.1.8.3	8.1.1.8.4
8.1.2.1.1	8.1.2.1.2	8.1.2.1.3	8.1.2.1.4	8.1.2.2.1	8.1.2.2.2	8.1.2.2.3	8.1.2.2.4
8.1.2.3.1	8.1.2.3.2	8.1.2.3.3	8.1.2.3.4	8.1.2.4.1	8.1.2.4.2	8.1.2.4.3	8.1.2.4.4
8.1.2.5.1	8.1.2.5.2	8.1.2.5.3	8.1.2.5.4	8.1.2.6.1	8.1.2.6.2	8.1.2.6.3	8.1.2.6.4
8.1.2.7.1	8.1.2.7.2	8.1.2.7.3	8.1.2.7.4	8.1.2.8.1	8.1.2.8.2	8.1.2.8.3	8.1.2.8.4
8.1.3.1.1	8.1.3.1.2	8.1.3.1.3	8.1.3.1.4	8.1.3.2.1	8.1.3.2.2	8.1.3.2.3	8.1.3.2.4
8.1.3.3.1	8.1.3.3.2	8.1.3.3.3	8.1.3.3.4	8.1.3.4.1	8.1.3.4.2	8.1.3.4.3	8.1.3.4.4
8.1.3.5.1	8.1.3.5.2	8.1.3.5.3	8.1.3.5.4	8.1.3.6.1	8.1.3.6.2	8.1.3.6.3	8.1.3.6.4
8.1.3.7.1	8.1.3.7.2	8.1.3.7.3	8.1.3.7.4	8.1.3.8.1	8.1.3.8.2	8.1.3.8.3	8.1.3.8.4
8.1.4.1.1	8.1.4.1.2	8.1.4.1.3	8.1.4.1.4	8.1.4.2.1	8.1.4.2.2	8.1.4.2.3	8.1.4.2.4
8.1.4.3.1	8.1.4.3.2	8.1.4.3.3	8.1.4.3.4	8.1.4.4.1	8.1.4.4.2	8.1.4.4.3	8.1.4.4.4
8.1.4.5.1	8.1.4.5.2	8.1.4.5.3	8.1.4.5.4	8.1.4.6.1	8.1.4.6.2	8.1.4.6.3	8.1.4.6.4
8.1.4.7.1	8.1.4.7.2	8.1.4.7.3	8.1.4.7.4	8.1.4.8.1	8.1.4.8.2	8.1.4.8.3	8.1.4.8.4
8.2.1.1.1	8.2.1.1.2	8.2.1.1.3	8.2.1.1.4	8.2.1.2.1	8.2.1.2.2	8.2.1.2.3	8.2.1.2.4
8.2.1.3.1	8.2.1.3.2	8.2.1.3.3	8.2.1.3.4	8.2.1.4.1	8.2.1.4.2	8.2.1.4.3	8.2.1.4.4
8.2.1.5.1	8.2.1.5.2	8.2.1.5.3	8.2.1.5.4	8.2.1.6.1	8.2.1.6.2	8.2.1.6.3	8.2.1.6.4
8.2.1.7.1	8.2.1.7.2	8.2.1.7.3	8.2.1.7.4	8.2.1.8.1	8.2.1.8.2	8.2.1.8.3	8.2.1.8.4
8.2.2.1.1	8.2.2.1.2	8.2.2.1.3	8.2.2.1.4	8.2.2.2.1	8.2.2.2.2	8.2.2.2.3	8.2.2.2.4
8.2.2.3.1	8.2.2.3.2	8.2.2.3.3	8.2.2.3.4	8.2.2.4.1	8.2.2.4.2	8.2.2.4.3	8.2.2.4.4
8.2.2.5.1	8.2.2.5.2	8.2.2.5.3	8.2.2.5.4	8.2.2.6.1	8.2.2.6.2	8.2.2.6.3	8.2.2.6.4
8.2.2.7.1	8.2.2.7.2	8.2.2.7.3	8.2.2.7.4	8.2.2.8.1	8.2.2.8.2	8.2.2.8.3	8.2.2.8.4

01.06.01

Tabulka 3 - pokračování

8.2.3.1.1	8.2.3.1.2	8.2.3.1.3	8.2.3.1.4	8.2.3.2.1	8.2.3.2.2	8.2.3.2.3	8.2.3.2.4
8.2.3.3.1	8.2.3.3.2	8.2.3.3.3	8.2.3.3.4	8.2.3.4.1	8.2.3.4.2	8.2.3.4.3	8.2.3.4.4
8.2.3.5.1	8.2.3.5.2	8.2.3.5.3	8.2.3.5.4	8.2.3.6.1	8.2.3.6.2	8.2.3.6.3	8.2.3.6.4
8.2.3.7.1	8.2.3.7.2	8.2.3.7.3	8.2.3.7.4	8.2.3.8.1	8.2.3.8.2	8.2.3.8.3	8.2.3.8.4
8.2.4.1.1	8.2.4.1.2	8.2.4.1.3	8.2.4.1.4	8.2.4.2.1	8.2.4.2.2	8.2.4.2.3	8.2.4.2.4
8.2.4.3.1	8.2.4.3.2	8.2.4.3.3	8.2.4.3.4	8.2.4.4.1	8.2.4.4.2	8.2.4.4.3	8.2.4.4.4
8.2.4.5.1	8.2.4.5.2	8.2.4.5.3	8.2.4.5.4	8.2.4.6.1	8.2.4.6.2	8.2.4.6.3	8.2.4.6.4
8.2.4.7.1	8.2.4.7.2	8.2.4.7.3	8.2.4.7.4	8.2.4.8.1	8.2.4.8.2	8.2.4.8.3	8.2.4.8.4
8.3.1.1.1	8.3.1.1.2	8.3.1.1.3	8.3.1.1.4	8.3.1.2.1	8.3.1.2.2	8.3.1.2.3	8.3.1.2.4
8.3.1.3.1	8.3.1.3.2	8.3.1.3.3	8.3.1.3.4	8.3.1.4.1	8.3.1.4.2	8.3.1.4.3	8.3.1.4.4
8.3.1.5.1	8.3.1.5.2	8.3.1.5.3	8.3.1.5.4	8.3.1.6.1	8.3.1.6.2	8.3.1.6.3	8.3.1.6.4
8.3.1.7.1	8.3.1.7.2	8.3.1.7.3	8.3.1.7.4	8.3.1.8.1	8.3.1.8.2	8.3.1.8.3	8.3.1.8.4
8.3.2.1.1	8.3.2.1.2	8.3.2.1.3	8.3.2.1.4	8.3.2.2.1	8.3.2.2.2	8.3.2.2.3	8.3.2.2.4
8.3.2.3.1	8.3.2.3.2	8.3.2.3.3	8.3.2.3.4	8.3.2.4.1	8.3.2.4.2	8.3.2.4.3	8.3.2.4.4
8.3.2.5.1	8.3.2.5.2	8.3.2.5.3	8.3.2.5.4	8.3.2.6.1	8.3.2.6.2	8.3.2.6.3	8.3.2.6.4
8.3.2.7.1	8.3.2.7.2	8.3.2.7.3	8.3.2.7.4	8.3.2.8.1	8.3.2.8.2	8.3.2.8.3	8.3.2.8.4
8.3.3.1.1	8.3.3.1.2	8.3.3.1.3	8.3.3.1.4	8.3.3.2.1	8.3.3.2.2	8.3.3.2.3	8.3.3.2.4
8.3.3.3.1	8.3.3.3.2	8.3.3.3.3	8.3.3.3.4	8.3.3.4.1	8.3.3.4.2	8.3.3.4.3	8.3.3.4.4
8.3.3.5.1	8.3.3.5.2	8.3.3.5.3	8.3.3.5.4	8.3.3.6.1	8.3.3.6.2	8.3.3.6.3	8.3.3.6.4
8.3.3.7.1	8.3.3.7.2	8.3.3.7.3	8.3.3.7.4	8.3.3.8.1	8.3.3.8.2	8.3.3.8.3	8.3.3.8.4
8.3.4.1.1	8.3.4.1.2	8.3.4.1.3	8.3.4.1.4	8.3.4.2.1	8.3.4.2.2	8.3.4.2.3	8.3.4.2.4
8.3.4.3.1	8.3.4.3.2	8.3.4.3.3	8.3.4.3.4	8.3.4.4.1	8.3.4.4.2	8.3.4.4.3	8.3.4.4.4
8.3.4.5.1	8.3.4.5.2	8.3.4.5.3	8.3.4.5.4	8.3.4.6.1	8.3.4.6.2	8.3.4.6.3	8.3.4.6.4
8.3.4.7.1	8.3.4.7.2	8.3.4.7.3	8.3.4.7.4	8.3.4.8.1	8.3.4.8.2	8.3.4.8.3	8.3.4.8.4
8.4.1.1.1	8.4.1.1.2	8.4.1.1.3	8.4.1.1.4	8.4.1.2.1	8.4.1.2.2	8.4.1.2.3	8.4.1.2.4
8.4.1.3.1	8.4.1.3.2	8.4.1.3.3	8.4.1.3.4	8.4.1.4.1	8.4.1.4.2	8.4.1.4.3	8.4.1.4.4
8.4.1.5.1	8.4.1.5.2	8.4.1.5.3	8.4.1.5.4	8.4.1.6.1	8.4.1.6.2	8.4.1.6.3	8.4.1.6.4
8.4.1.7.1	8.4.1.7.2	8.4.1.7.3	8.4.1.7.4	8.4.1.8.1	8.4.1.8.2	8.4.1.8.3	8.4.1.8.4
8.4.2.1.1	8.4.2.1.2	8.4.2.1.3	8.4.2.1.4	8.4.2.2.1	8.4.2.2.2	8.4.2.2.3	8.4.2.2.4
8.4.2.3.1	8.4.2.3.2	8.4.2.3.3	8.4.2.3.4	8.4.2.4.1	8.4.2.4.2	8.4.2.4.3	8.4.2.4.4
8.4.2.5.1	8.4.2.5.2	8.4.2.5.3	8.4.2.5.4	8.4.2.6.1	8.4.2.6.2	8.4.2.6.3	8.4.2.6.4
8.4.2.7.1	8.4.2.7.2	8.4.2.7.3	8.4.2.7.4	8.4.2.8.1	8.4.2.8.2	8.4.2.8.3	8.4.2.8.4
8.4.3.1.1	8.4.3.1.2	8.4.3.1.3	8.4.3.1.4	8.4.3.2.1	8.4.3.2.2	8.4.3.2.3	8.4.3.2.4
8.4.3.3.1	8.4.3.3.2	8.4.3.3.3	8.4.3.3.4	8.4.3.4.1	8.4.3.4.2	8.4.3.4.3	8.4.3.4.4
8.4.3.5.1	8.4.3.5.2	8.4.3.5.3	8.4.3.5.4	8.4.3.6.1	8.4.3.6.2	8.4.3.6.3	8.4.3.6.4
8.4.3.7.1	8.4.3.7.2	8.4.3.7.3	8.4.3.7.4	8.4.3.8.1	8.4.3.8.2	8.4.3.8.3	8.4.3.8.4
8.4.4.1.1	8.4.4.1.2	8.4.4.1.3	8.4.4.1.4	8.4.4.2.1	8.4.4.2.2	8.4.4.2.3	8.4.4.2.4
8.4.4.3.1	8.4.4.3.2	8.4.4.3.3	8.4.4.3.4	8.4.4.4.1	8.4.4.4.2	8.4.4.4.3	8.4.4.4.4
8.4.4.5.1	8.4.4.5.2	8.4.4.5.3	8.4.4.5.4	8.4.4.6.1	8.4.4.6.2	8.4.4.6.3	8.4.4.6.4
8.4.4.7.1	8.4.4.7.2	8.4.4.7.3	8.4.4.7.4	8.4.4.8.1	8.4.4.8.2	8.4.4.8.3	8.4.4.8.4
8.5.1.1.1	8.5.1.1.2	8.5.1.1.3	8.5.1.1.4	8.5.1.2.1	8.5.1.2.2	8.5.1.2.3	8.5.1.2.4
8.5.1.3.1	8.5.1.3.2	8.5.1.3.3	8.5.1.3.4	8.5.1.4.1	8.5.1.4.2	8.5.1.4.3	8.5.1.4.4
8.5.1.5.1	8.5.1.5.2	8.5.1.5.3	8.5.1.5.4	8.5.1.6.1	8.5.1.6.2	8.5.1.6.3	8.5.1.6.4
8.5.1.7.1	8.5.1.7.2	8.5.1.7.3	8.5.1.7.4	8.5.1.8.1	8.5.1.8.2	8.5.1.8.3	8.5.1.8.4
8.5.2.1.1	8.5.2.1.2	8.5.2.1.3	8.5.2.1.4	8.5.2.2.1	8.5.2.2.2	8.5.2.2.3	8.5.2.2.4
8.5.2.3.1	8.5.2.3.2	8.5.2.3.3	8.5.2.3.4	8.5.2.4.1	8.5.2.4.2	8.5.2.4.3	8.5.2.4.4

01.06.01

Tabulka 3 - pokračování

8.5.2.5.1	8.5.2.5.2	8.5.2.5.3	8.5.2.5.4	8.5.2.6.1	8.5.2.6.2	8.5.2.6.3	8.5.2.6.4
8.5.2.7.1	8.5.2.7.2	8.5.2.7.3	8.5.2.7.4	8.5.2.8.1	8.5.2.8.2	8.5.2.8.3	8.5.2.8.4
8.5.3.1.1	8.5.3.1.2	8.5.3.1.3	8.5.3.1.4	8.5.3.2.1	8.5.3.2.2	8.5.3.2.3	8.5.3.2.4
8.5.3.3.1	8.5.3.3.2	8.5.3.3.3	8.5.3.3.4	8.5.3.4.1	8.5.3.4.2	8.5.3.4.3	8.5.3.4.4
8.5.3.5.1	8.5.3.5.2	8.5.3.5.3	8.5.3.5.4	8.5.3.6.1	8.5.3.6.2	8.5.3.6.3	8.5.3.6.4
8.5.3.7.1	8.5.3.7.2	8.5.3.7.3	8.5.3.7.4	8.5.3.8.1	8.5.3.8.2	8.5.3.8.3	8.5.3.8.4
8.5.4.1.1	8.5.4.1.2	8.5.4.1.3	8.5.4.1.4	8.5.4.2.1	8.5.4.2.2	8.5.4.2.3	8.5.4.2.4
8.5.4.3.1	8.5.4.3.2	8.5.4.3.3	8.5.4.3.4	8.5.4.4.1	8.5.4.4.2	8.5.4.4.3	8.5.4.4.4
8.5.4.5.1	8.5.4.5.2	8.5.4.5.3	8.5.4.5.4	8.5.4.6.1	8.5.4.6.2	8.5.4.6.3	8.5.4.6.4
8.5.4.7.1	8.5.4.7.2	8.5.4.7.3	8.5.4.7.4	8.5.4.8.1	8.5.4.8.2	8.5.4.8.3	8.5.4.8.4
8.6.1.1.1	8.6.1.1.2	8.6.1.1.3	8.6.1.1.4	8.6.1.2.1	8.6.1.2.2	8.6.1.2.3	8.6.1.2.4
8.6.1.3.1	8.6.1.3.2	8.6.1.3.3	8.6.1.3.4	8.6.1.4.1	8.6.1.4.2	8.6.1.4.3	8.6.1.4.4
8.6.1.5.1	8.6.1.5.2	8.6.1.5.3	8.6.1.5.4	8.6.1.6.1	8.6.1.6.2	8.6.1.6.3	8.6.1.6.4
8.6.1.7.1	8.6.1.7.2	8.6.1.7.3	8.6.1.7.4	8.6.1.8.1	8.6.1.8.2	8.6.1.8.3	8.6.1.8.4
8.6.2.1.1	8.6.2.1.2	8.6.2.1.3	8.6.2.1.4	8.6.2.2.1	8.6.2.2.2	8.6.2.2.3	8.6.2.2.4
8.6.2.3.1	8.6.2.3.2	8.6.2.3.3	8.6.2.3.4	8.6.2.4.1	8.6.2.4.2	8.6.2.4.3	8.6.2.4.4
8.6.2.5.1	8.6.2.5.2	8.6.2.5.3	8.6.2.5.4	8.6.2.6.1	8.6.2.6.2	8.6.2.6.3	8.6.2.6.4
8.6.2.7.1	8.6.2.7.2	8.6.2.7.3	8.6.2.7.4	8.6.2.8.1	8.6.2.8.2	8.6.2.8.3	8.6.2.8.4
8.6.3.1.1	8.6.3.1.2	8.6.3.1.3	8.6.3.1.4	8.6.3.2.1	8.6.3.2.2	8.6.3.2.3	8.6.3.2.4
8.6.3.3.1	8.6.3.3.2	8.6.3.3.3	8.6.3.3.4	8.6.3.4.1	8.6.3.4.2	8.6.3.4.3	8.6.3.4.4
8.6.3.5.1	8.6.3.5.2	8.6.3.5.3	8.6.3.5.4	8.6.3.6.1	8.6.3.6.2	8.6.3.6.3	8.6.3.6.4
8.6.3.7.1	8.6.3.7.2	8.6.3.7.3	8.6.3.7.4	8.6.3.8.1	8.6.3.8.2	8.6.3.8.3	8.6.3.8.4
8.6.4.1.1	8.6.4.1.2	8.6.4.1.3	8.6.4.1.4	8.6.4.2.1	8.6.4.2.2	8.6.4.2.3	8.6.4.2.4
8.6.4.3.1	8.6.4.3.2	8.6.4.3.3	8.6.4.3.4	8.6.4.4.1	8.6.4.4.2	8.6.4.4.3	8.6.4.4.4
8.6.4.5.1	8.6.4.5.2	8.6.4.5.3	8.6.4.5.4	8.6.4.6.1	8.6.4.6.2	8.6.4.6.3	8.6.4.6.4
8.6.4.7.1	8.6.4.7.2	8.6.4.7.3	8.6.4.7.4	8.6.4.8.1	8.6.4.8.2	8.6.4.8.3	8.6.4.8.4
8.7.1.1.1	8.7.1.1.2	8.7.1.1.3	8.7.1.1.4	8.7.1.2.1	8.7.1.2.2	8.7.1.2.3	8.7.1.2.4
8.7.1.3.1	8.7.1.3.2	8.7.1.3.3	8.7.1.3.4	8.7.1.4.1	8.7.1.4.2	8.7.1.4.3	8.7.1.4.4
8.7.1.5.1	8.7.1.5.2	8.7.1.5.3	8.7.1.5.4	8.7.1.6.1	8.7.1.6.2	8.7.1.6.3	8.7.1.6.4
8.7.1.7.1	8.7.1.7.2	8.7.1.7.3	8.7.1.7.4	8.7.1.8.1	8.7.1.8.2	8.7.1.8.3	8.7.1.8.4
8.7.2.1.1	8.7.2.1.2	8.7.2.1.3	8.7.2.1.4	8.7.2.2.1	8.7.2.2.2	8.7.2.2.3	8.7.2.2.4
8.7.2.3.1	8.7.2.3.2	8.7.2.3.3	8.7.2.3.4	8.7.2.4.1	8.7.2.4.2	8.7.2.4.3	8.7.2.4.4
8.7.2.5.1	8.7.2.5.2	8.7.2.5.3	8.7.2.5.4	8.7.2.6.1	8.7.2.6.2	8.7.2.6.3	8.7.2.6.4
8.7.2.7.1	8.7.2.7.2	8.7.2.7.3	8.7.2.7.4	8.7.2.8.1	8.7.2.8.2	8.7.2.8.3	8.7.2.8.4
8.7.3.1.1	8.7.3.1.2	8.7.3.1.3	8.7.3.1.4	8.7.3.2.1	8.7.3.2.2	8.7.3.2.3	8.7.3.2.4
8.7.3.3.1	8.7.3.3.2	8.7.3.3.3	8.7.3.3.4	8.7.3.4.1	8.7.3.4.2	8.7.3.4.3	8.7.3.4.4
8.7.3.5.1	8.7.3.5.2	8.7.3.5.3	8.7.3.5.4	8.7.3.6.1	8.7.3.6.2	8.7.3.6.3	8.7.3.6.4
8.7.3.7.1	8.7.3.7.2	8.7.3.7.3	8.7.3.7.4	8.7.3.8.1	8.7.3.8.2	8.7.3.8.3	8.7.3.8.4
8.7.4.1.1	8.7.4.1.2	8.7.4.1.3	8.7.4.1.4	8.7.4.2.1	8.7.4.2.2	8.7.4.2.3	8.7.4.2.4
8.7.4.3.1	8.7.4.3.2	8.7.4.3.3	8.7.4.3.4	8.7.4.4.1	8.7.4.4.2	8.7.4.4.3	8.7.4.4.4
8.7.4.5.1	8.7.4.5.2	8.7.4.5.3	8.7.4.5.4	8.7.4.6.1	8.7.4.6.2	8.7.4.6.3	8.7.4.6.4
8.7.4.7.1	8.7.4.7.2	8.7.4.7.3	8.7.4.7.4	8.7.4.8.1	8.7.4.8.2	8.7.4.8.3	8.7.4.8.4
8.8.1.1.1	8.8.1.1.2	8.8.1.1.3	8.8.1.1.4	8.8.1.2.1	8.8.1.2.2	8.8.1.2.3	8.8.1.2.4
8.9.1.3.1	8.8.1.3.2	8.8.1.3.3	8.8.1.3.4	8.8.1.4.1	8.8.1.4.2	8.8.1.4.3	8.8.1.4.4
8.8.1.5.1	8.8.1.5.2	8.8.1.5.3	8.8.1.5.4	8.8.1.6.1	8.8.1.6.2	8.8.1.6.3	8.8.1.6.4
8.8.1.7.1	8.8.1.7.2	8.8.1.7.3	8.8.1.7.4	8.8.1.8.1	8.8.1.8.2	8.8.1.8.3	8.8.1.8.4
8.8.2.1.1	8.8.2.1.2	8.8.2.1.3	8.8.2.1.4	8.8.2.2.1	8.8.2.2.2	8.8.2.2.3	8.8.2.2.4
8.8.2.3.1	8.8.2.3.2	8.8.2.3.3	8.8.2.3.4	8.8.2.4.1	8.8.2.4.2	8.8.2.4.3	8.8.2.4.4
8.8.2.5.1	8.8.2.5.2	8.8.2.5.3	8.8.2.5.4	8.8.2.6.1	8.8.2.6.2	8.8.2.6.3	8.8.2.6.4

Tabulka 3 - pokračování

8.8.2.7.1	8.8.2.7.2	8.8.2.7.3	8.8.2.7.4	8.8.2.8.1	8.8.2.8.2	8.8.2.8.3	8.8.2.8.4
8.8.3.1.1	8.8.3.1.2	8.8.3.1.3	8.8.3.1.4	8.8.3.2.1	8.8.3.2.2	8.8.3.2.3	8.8.3.2.4
8.8.3.3.1	8.8.3.3.2	8.8.3.3.3	8.8.3.3.4	8.8.3.4.1	8.8.3.4.2	8.8.3.4.3	8.8.3.4.4
8.8.3.5.1	8.8.3.5.2	8.8.3.5.3	8.8.3.5.4	8.8.3.6.1	8.8.3.6.2	8.8.3.6.3	8.8.3.6.4
8.8.3.7.1	8.8.3.7.2	8.8.3.7.3	8.8.3.7.4	8.8.3.8.1	8.8.3.8.2	8.8.3.8.3	8.8.3.8.4
8.8.4.1.1	8.8.4.1.2	8.8.4.1.3	8.8.4.1.4	8.8.4.2.1	8.8.4.2.2	8.8.4.2.3	8.8.4.2.4
8.8.4.3.1	8.8.4.3.2	8.8.4.3.3	8.8.4.3.4	8.8.4.4.1	8.8.4.4.2	8.8.4.4.3	8.8.4.4.4
8.8.4.5.1	8.8.4.5.2	8.8.4.5.3	8.8.4.5.4	8.8.4.6.1	8.8.4.6.2	8.8.4.6.3	8.8.4.6.4
8.8.4.7.1	8.8.4.7.2	8.8.4.7.3	8.8.4.7.4	8.8.4.8.1	8.8.4.8.2	8.8.4.8.3	8.8.4.8.4

01.06.01

Tedy, sloučenina uvedená v tabulce 3 vzorce (v) obsahující substituenty ze skupiny 1 každé proměnné B, X, D, a E označená 2.4.1.1.1 specifikuje $-NH_2$ jako A, -Pr-n jako B, furan-2,5-diylovou skupinu jako X, -H jako D a -H jako E, a touto sloučeninou je 2-amino-5-propyl-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin připravený v příkladu 15 jako sloučeniny 15.14. Sloučeninami uvedenými v tabulce 3 vzorce (v) jsou sloučeniny s pyridinylovou skupinou jako R^5 ve vzorci I. Analogicky, sloučenina označená 2.1.1.1.3 v tabulce 3 vzorce (v) za použití substituentů skupiny 1 pro každou proměnnou B, X, D, a E je 2-amino-3ethyl-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin a připraví se v příkladu 15 jako sloučenina 15.12.

Sloučeninami označenými v tabulce 3 vzorce (vi) jsou sloučeniny s pyrazinylovou skupinou jako R^5 ve vzorci I. Jedna výhodná pyrazinylová sloučenina označená v tabulce 3 vzorce (vi) je 2.1.1.0.4. Za použití skupiny 1 pro všechny proměnné, 2.1.1.0.4 je 2-amino-3-propyl-6-[2-(fosfono)furanyl]pyrazin a připraví se podle příkladu 17 jako sloučenina 17.3. Podobně jsou sloučeninami uvedenými v tabulce 3 vzorce (vii) sloučeniny s pyrimidinylovou skupinou jako R^5 ve vzorci I. Sloučenina vzorce (vii) označená 2.4.1.1.0 v tabulce 3 za použití všech proměnných ze skupiny 1, je 2-amino-5-propyl-6-(2(fosfono)furanyl]pyrimidin a připraví se podle příkladu 16, jako sloučenina 16.1. Podobně jsou sloučeninami uvedenými v tabulce 3 vzorce (viii) sloučeniny s pyrimidinylovou skupinou jako R^5 ve vzorci I. Tedy, za použití proměnných ze skupiny 1, sloučenina označená 1.0.1.1.1 v tabulce 3 je 2-[2-(5-fosfono)furanyl]-pyrimidin a připraví se v příkladu 16 jako sloučenina 16.5.

Některá příkladná provedení sloučenin uvedených v tabulce 3 za použití skupin 1-4 pro proměnnou B, skupin 1-2 pro proměnnou

01.06.01

X, skupin 1-2 pro proměnnou D a skupin 1-3 pro proměnnou E ve sloučeninách vzorce (v), (vi), (vii), (viii) a (ix) jsou uvedená v tabulce 4.

01-06-01

Tabulka 4

Slouč. č. dle A.B.X.D.E	Příklad číslo	Vzorec	A	Skup. č.*	B	Skup. č.*	X**	Skup. č.*	D	Skup. č.*	E
1.1.1.1.1	15.6	(v)	H	1	H	1	furan-2,5-diyl	1	H	1	H
1.1.2.1.1.	12.1	(v)	H	1	H	1	pyridin-2,6-diyl	1	H	1	H
6.1.4.2.1	13.1	(v)	Me	1	H	5	CH2OCH2	2	Me	1	H
6.1.1.2.1	15.15	(v)	Me	1	H	1	furan-2,5-diyl	1	Me	2	Br
4.1.1.1.1	15.9	(v)	Cl	1	H	1	furan-2,5-diyl	1	H	1	H
1.8.1.1.2	15.10	(v)	H	1	Cl	1	furan-2,5-diyl	1	H	2	Cl
6.7.1.1.1	15.5	(v)	Me	1	Br	1	furan-2,5-diyl	1	H	1	H
2.1.1.1.1	15.1	(v)	NH2	1	H	1	furan-2,5-diyl	1	H	1	H
2.7.1.1.1	15.2	(v)	NH2	1	Br	1	furan-2,5-diyl	1	H	1	H
2.7.1.1.1	15.3	(v)	NH2	1	Br	1	furan-2,5-diyl	1	H	2	Br
2.3.1.1.3	15.4	(v)	NH2	1	Et	1	furan-2,5-diyl	1	H	1	Et
2.1.1.1.3	15.12	(v)	NH2	1	H	1	furan-2,5-diyl	1	H	1	Et
2.3.1.1.1	15.13	(v)	NH2	1	Et	1	furan-2,5-diyl	1	H	1	H
2.4.1.1.1	15.14	(v)	NH2	1	Pr-n	1	furan-2,5-diyl	1	H	1	H
2.4.1.1.0	16.1	(vii)	NH2	1	Pr-n	1	furan-2,5-diyl	1	H		nula
2.4.1.1.0	16.2	(vii)	NH2	2	Bu-i	1	furan-2,5-diyl	1	H		nula
2.4.4.2.0	13.2	(vii)	NH2	1	Pr-n	2	CH2OCH2	1	Me		nula
2.1.1.2.0	16.6	(vii)	NH2	1	H	1	furan-2,5-diyl	1	Me		nula
6.1.1.1.0	16.8	(vii)	Me	1	H	1	furan-2,5-diyl	1	H		nula
2.1.1.1.0	16.3	(vii)	NH2	1	H	1	furan-2,5-diyl	1	H		nula
2.3.1.1.0	16.4	(vii)	NH2	1	Et	1	furan-2,5-diyl	1	H		nula
1.0.1.7.2	16.5	(viii)	H		nula	1	furan-2,5-diyl	1	H	1	H
6.0.1.7.2	16.9	(viii)	Me		nula	1	furan-2,5-diyl	1	Br	1	Me
6.2.1.0.1	17.1	(vi)	Me	1	Me	1	furan-2,5-diyl		nula	1	H
4.1.1.0.1	17.2	(vi)	Cl	1	H	1	furan-2,5-diyl		nula	1	H
2.1.1.0.4	17.3	(vi)	NH2	1	H	1	furan-2,5-diyl		nula	1	Pr-n
2.8.1.0.1	15.19	(vii)	NH2	1	Cl	1	furan-2,5-diyl	1	H		nula

01-06-01

Tabulka 4

2.1.1.5.0	16.11	(vii)	NH2	1	H	1	furan-2,5-diyl	1	SMe		nula
1.8.1.0.1	17.6	(vi)	H	2	SMe	1	furan-2,5-diyl		nula	1	H
2.7.1.5.0	16.12	(vii)	NH2	1	Br	1	furan-2,5-diyl	1	SMe		nula
2.8.1.0.1	17.7	(vi)	NH2	2	SMe	1	furan-2,5-diyl		nula	1	H
2.1.1.0.3	17.8	(vi)	NH2	1	H	1	furan-2,5-diyl		nula	3	SMe
2.8.1.0.1	17.9	(vi)	NH2	1	Cl	1	furan-2,5-diyl		nula	3	CO2Me
1.1.3.1.1	18.8	(v)	H	1	H	1	C(O)NHCH2	1	H	1	H
1.1.1.1.1	18.9	(v)	H	1	H	2	NHC(O)CH2	1	H	1	H
2.1.1.1.2	15.19	(v)	NH2	1	H	1	furan-2,5-diyl	1	H	3	Pr-c
2.6.1.1.1	15.20	(v)	NH2	1	Pr-c	1	furan-2,5-diyl	1	H	1	H
2.8.1.0.1	17.10	(vi)	NH2	2	SMe	1	furan-2,5-diyl		nula	1	H
6.2.1.1.1	15.22	(v)	Me	2	CN	1	furan-2,5-diyl	1	H	1	H
2.2.1.2.4	15.23	(v)	NH2	2	CN	1	furan-2,5-diyl	1	Me	2	CN
1.1.3.1.1	30.1	(v)	H	1	H	2	ethyn-1,2-diyl	1	H	1	H
2.1.1.1.1	18.23	(v)	NH2	1	H	2	NHC(O)CH2	1	H	1	H
4.1.1.3.1	15.24	(v)	Cl	1	H	1	furan-2,5-diyl	2	CN	1	H
2.0.1.8.1	16.14	(viii)	NH2		nula	1	furan-2,5-diyl	1	Cl	1	H
2.1.1.1.1	18.25	(v)	NH2	1	H	2	NHC(O)CH2	1	H	2	Br
2.7.1.1.1	18.26	(v)	NH2	1	Br	2	NHC(O)CH2	1	H	2	Br
2.3.1.1.3	18.28	(v)	NH2	1	Et	2	NHC(O)CH2	1	H	1	Et
2.8.1.2.0	33.1	(vii)	NH2	1	Cl	1	furan-2,5-diyl	1	Me		nula
2.0.1.7.1	33.13	(viii)	NH2		nula	1	furan-2,5-diyl	2	OMe	1	H
1.7.1.0.1	33.14	(vi)	H	4	OMe	1	furan-2,5-diyl		nula	1	H
1.7.1.0.1	33.27	(vi)	H	2	OEt	1	furan-2,5-diyl		nula	1	H
4.1.1.3.1	33.36	(v)	Cl	1	H	1	furan-2,5-diyl	2	CN	1	H
4.1.1.6.1	33.38	(v)	Cl	1	H	1	furan-2,5-diyl	2	C(O)NH2	1	H
4.1.1.4.1	33.39	(v)	Cl	1	H	1	furan-2,5-diyl	1	CO2Et	1	H
4.1.1.2.4	33.41	(v)	Cl	1	H	1	furan-2,5-diyl	1	Me	2	CN
4.1.1.8.4	33.43	(v)	Cl	1	H	1	furan-2,5-diyl	2	CF3	2	CN

01-06-01

Tabulka 4

Slouč. č. dle A.B.X.D.E	Příklad číslo	Vzorec	A	Skup. č.*	B	Skup. č.*	X**	Skup. č.*	D	Skup. č.*	E
0.2.1.2.1	33.44	(ix)	nula	1	Me	1	furan-2,5-diyl	1	Me	2	Br
0.2.1.2.2	33.45	(ix)	nula	1	Me	1	furan-2,5-diyl	1	Me	2	Cl
3.2.1.1.0	33.46	(vii)	Br	1	Me	1	furan-2,5-diyl	1	H		nula
3.7.1.1.0	33.47	(vii)	Br	1	Br	1	furan-2,5-diyl	1	H		nula
3.1.1.2.0	33.48	(vii)	Br	1	H	1	furan-2,5-diyl	1	Me		nula
3.8.1.7.0	33.50	(vii)	Br	1	Cl	1	furan-2,5-diyl	1	Br		nula
2.1.1.7.0	33.52	(vii)	NH2	1	H	1	furan-2,5-diyl	1	Br		nula
3.1.1.7.0	33.54	(vii)	Br	1	H	1	furan-2,5-diyl	1	Br		nula
3.1.1.8.0	33.55	(vii)	Br	1	H	1	furan-2,5-diyl	1	Cl		nula
1.7.1.0.1	33.56	(vi)	H	1	Br	1	furan-2,5-diyl		nula	1	H
2.8.1.0.1	33.57	(vi)	NH2	1	Cl	1	furan-2,5-diyl		nula	3	CO2Me
1.8.1.0.1	33.59	(vi)	H	3	OPr-n	1	furan-2,5-diyl		nula	1	H
6.1.1.1.1	33.97	(v)	Me	1	H	2	NHC(O)CH2	1	H	1	H
1.2.1.1.1	33.98	(v)	H	1	Me	2	NHC(O)CH2	1	H	1	H
2.1.1.1.2	33.99	(v)	NH2	1	H	2	NHC(O)CH2	1	H	2	Cl
2.8.1.1.1	33.100	(v)	NH2	1	Cl	2	NHC(O)CH2	1	H	1	H
6.1.1.2.1	33.102	(v)	Me	1	H	2	NHC(O)CH2	1	Me	1	H
1.1.1.1.2	33.103	(v)	H	1	H	2	NHC(O)CH2	1	H	2	Cl
1.1.1.1.1	33.104	(v)	H	1	H	2	NHC(O)CH2	1	H	2	Br
5.1.1.1.1	33.105	(v)	Me	1	H	2	NHC(O)CH2	1	H	2	Br
1.1.1.1.1	33.106	(v)	H	1	H	2	NHC(O)CH2	1	H	1	H
1.1.1.1.2	33.107	(v)	H	1	H	2	NHC(O)CH2	1	H	1	Me
1.1.1.2.1	33.108	(v)	H	1	H	2	NHC(O)CH2	1	Me	1	H
6.8.1.2.0	33.109	(vii)	Me	1	Cl	2	NHC(O)CH2	1	Me		nula
4.1.1.0.1	33.110	(vi)	Cl	1	H	2	NHC(O)CH2	1	nula	1	H
1.7.1.1.2	33.111	(v)	H	1	Br	2	NHC(O)CH2	1	H	1	Me
1.1.1.3.1	33.114	(v)	H	1	H	2	NHC(O)CH2	1	Et	1	H
6.3.1.1.1	33.115	(v)	Me	1	Et	2	NHC(O)CH2	1	H	1	H
6.1.1.1.1	33.116	(v)	Me	1	H	2	NHC(O)CH2	1	H	2	Br
1.7.1.1.2	33.117	(v)	H	1	Br	2	NHC(O)CH2	1	H	1	Me
1.2.1.1.1	33.118	(v)	H	1	Me	2	NHC(O)CH2	1	H	2	Br
6.7.1.1.1	33.119	(v)	Me	1	Br	2	NHC(O)CH2	1	H	2	Br
1.1.3.1.1	33.120	(v)	H	1	H	1	C(O)NHCH2	1	H	1	H
6.1.3.1.1	33.121	(v)	Me	1	H	1	C(O)NHCH2	1	H	1	H
3.1.3.1.1	33.123	(v)	Br	1	H	1	C(O)NHCH2	1	H	1	H
4.1.3.1.1	33.124	(v)	Cl	1	H	1	C(O)NHCH2	1	H	1	H
1.1.3.8.1	33.125	(v)	H	1	H	1	C(O)NHCH2	1	Cl	1	H
1.1.3.0.1	33.127	(vi)	H	1	H	1	C(O)NHCH2		nula	1	H
1.8.3.1.1	33.130	(v)	H	3	OPr-n	1	C(O)NHCH2	1	H	1	H

01.06.01

Table 4

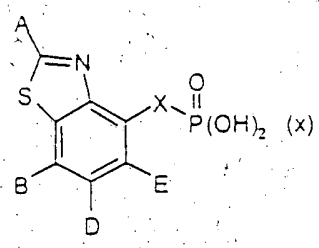
4.8.3.1.1	33.131	(v)	Cl	1	Cl	1	C(O)NHCH2	1	H	1	H
4.7.3.1.1	33.132	(v)	Cl	3	CF3	1	C(O)NHCH2	1	H	1	H
1.8.3.8.2	33.134	(v)	H	1	Cl	1	C(O)NHCH2	1	Cl	2	Cl
1.1.3.0.2	33.140	(vi)	H	1	H	1	C(O)NHCH2		nula	1	Me
1.2.3.1.1	33.141	(v)	H	1	Me	1	C(O)NHCH2	1	H	1	H
4.8.3.8.2	33.142	(v)	Cl	1	Cl	1	C(O)NHCH2	1	Cl	2	Cl

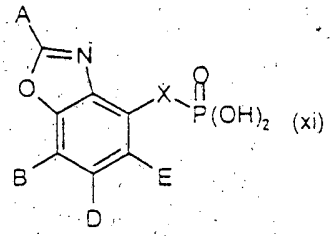
* číslo skupiny před B, X, D nebo E znamenají skupinu sloučenin, ze kterých je vybraná odpovídající B, X, D nebo E

** Orientace skupin X je od R^5 k atomu fosforu

01.06.01

Čísla uvedená v tabulce 3 se také týkají výhodných benzothiazolových a benzoxazolových sloučenin vzorce X. Tyto výhodné sloučeniny mají struktury (x) a (xi) níže:





Výhodné sloučeniny vzorce (x) a (xi) jsou uvedeny v tabulce 3 pomocí uvedených čísel přiřazených skupinám B, X, A, D a E ve výše uvedených vzorcích (x) a (xi) podle následujícího pravidla: B.X.A.D.E. Pro každou skupinu jsou přiřazeny struktury číslu uvedenému v následujících tabulkách pro B, X, A, D a E.

Proměnná B je rozdělená do dvou skupin, kdy každá uvádí osm různých substituentů. Substituenty pro proměnnou B vzorce (x) a vzorce (xi) v tabulce 3 jsou označeny následujícími čísly:

Substituenty skupiny 1 pro proměnnou B v tabulce 3 pro vzorce (x) a (xi) jsou označeny následujícímu čísly:

	1	2	3	4	5	6	7	8
B =	H	Me	Et	Pr-n	Pr-c	Pr-i	Br	Cl

Substituenty skupiny 2 pro proměnnou B jsou označeny následujícími čísly:

	1	2	3	4	5	6	7	8
B =	CN	F	OMe	OEt	SMe	SEt	CH_2OH	C(O)OEt

Proměnná X je vybraná z osmi různých substituentů označených následujícími čísly:

Tabulka X

	1	2	3	4	5	6	7	8
X =	OCH_2	SCH_2	CH_2CH_2	$CH_2CH_2CH_2$	CH_2CF_2	NH_2CH_2	OC(O)	SC(O)

01.06.01

Orientace skupin X je definovaná tak, že vede od heterocyklu k atomu fosforu, jak je uvedeno ve vzorcích (x) a (xi).

Proměnná A je vybraná ze čtyř různých substituentů označených následujícími čísly:

Tabulka A

	1	2	3	4
A =	H	NH_2	Br	Cl

Proměnná D je vybraná z osmi různých substituentů označených následujícími čísly:

Tabulka D

	1	2	3	4	5	6	7	8
D =	H	Me	Et	C(O)OMe	CH_2OMe	SMe	SEt	OMe

Proměnná E je vybraná ze čtyř různých substituentů označených následujícími čísly:

Tabulka E

	1	2	3	4
E =	H	Me	Et	F

Tedy, za použití skupiny 1 u proměnné B, sloučenina vzorce (x) uvedená v tabulce 3 jako 1.1.2.1.1 specifikuje -H jako B, $-OCH_2$ jako X, $-NH_2$ jako A, -H jako D a -H jako E touto sloučeninou je 2-amino-4-fosfonomethoxybenzothiazol připravený v příkladu 34 jako sloučenina 34.2. Podobně za použití skupiny 1 u proměnné B, sloučenina uvedená v tabulce 3 vzorce (x) jako 1.2.2.1.1 specifikuje -H jako B, $-SCH_2-$ jako X, $-NH_2$ jako A, -H jako D a -H jako E a touto sloučeninou je 2-amino-4-fosfonomethylthiobenzothiazol připravený v příkladu 46 jako sloučenina 46.1.

Podobně za použití skupiny 2 u proměnné B je sloučeninou označenou 8.1.2.1.1 v tabulce 3 vzorce (x) 2-amino-7-ethoxykarbo-

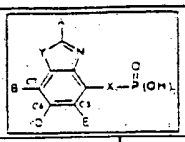
01.06.01

nyl-4-fosfonomethoxybenzothiazol připravený v příkladu 37 jako sloučenina 37.4.

Příklady výhodných sloučenin vzorce X také zahrnují farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva sloučenin uvedených v tabulce 5 (vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady):

01.06.01

Tabulka 5

Př. č.						
	A	Y	B	D	E	X
36.1	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	H	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Me	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Et	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Pr-n	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Pr-c	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Ph	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	C(O)OMe	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	C(O)OEt	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	C(O)NH2	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	OMe	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Br	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Cl	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	I	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	F	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	CF3	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	CN	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	SMe	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	SEt	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	NEt2	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	NMe2	OCH2
	NH2	O	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	H	OCH2
	NH2	O	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Me	OCH2
	NH2	O	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Et	OCH2
	NH2	O	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Pr-n	OCH2
	NH2	O	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Br	OCH2
	NH2	O	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Cl	OCH2
	NH2	O	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	I	OCH2
	NH2	O	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Ph	OCH2
	NH2	O	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	F	OCH2
	NH2	O	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	NMe2	OCH2
	NH2	O	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	OH	OCH2
45.1	H	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	H	OCH2
	H	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Me	OCH2
	H	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Et	OCH2
	H	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Pr-n	OCH2
	H	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Br	OCH2
	H	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Cl	OCH2
	H	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	I	OCH2
	H	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	F	OCH2
	H	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Ph	OCH2

01.06.01

Tabulka 5

Př. č.	A	Y	B	D	E	X
	H	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	NMe2	OCH2
	H	O	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	H	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	H	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	Me	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	Et	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	Ph	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	Pr-i	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	Pr-c	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	Br	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	Cl	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	F	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	I	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	NMe2	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	C(O)OEt	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	C(O)NH2	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	OMe	OCH2
	NH2	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	OH	OCH2
	H	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	H	OCH2
	H	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	Me	OCH2
	H	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	Et	OCH2
	H	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	Ph	OCH2
	H	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	OMe	OCH2
	H	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	C(O)OMe	OCH2
	H	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	Br	OCH2
	H	S	C7(CH2)3C6	C7(CH2)3C6	OH	OCH2
36.2	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	H	OCH2
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	Me	OCH2
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	Et	OCH2
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	Pr-i	OCH2
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	Pr-c	OCH2
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	OMe	OCH2
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	Br	OCH2
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	I	OCH2
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	Cl	OCH2
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	F	OCH2
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	NMe2	OCH2
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C(O)OMe	OCH2
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C(O)OEt	OCH2
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	Ph	OCH2
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	CF3	OCH2
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	CN	OCH2
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C(O)NH2	OCH2
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	SMe	OCH2
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	SEt	OCH2

01-06-01

Tabulka 5

Př. č.	A	Y	B	D	E	X
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	CO2H	OCH2
	NH2	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	OH	OCH2
	H	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	H	OCH2
	H	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	Me	OCH2
	H	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	H	OCH2
	H	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	Me	OCH2
	H	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	Et	OCH2
	H	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	OMe	OCH2
	H	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	Ph	OCH2
	H	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	Br	OCH2
	H	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	Cl	OCH2
	H	S	C7(CH=CH=CH=CH)C6	C7(CH=CH=CH=CH)C6	OH	OCH2
	NH2	S	C7OCH=CHC6	C7OCH=CHC6	H	OCH2
	NH2	S	C7O-CH=CHC6	C7O-CH=CHC6	Me	OCH2
	NH2	S	C7O-CH=CHC6	C7O-CH=CHC6	Ph	OCH2
	NH2	S	C7O-CH=CHC6	C7O-CH=CHC6	Br	OCH2
	NH2	S	C7O-CH=CHC6	C7O-CH=CHC6	OH	OCH2
	NH2	S	C7O-CH=CHC6	C7O-CH=CHC6	OMe	OCH2
	NH2	S	C7CH=CH-OC6	C7CH=CH-OC6	H	OCH2
	NH2	S	C7CH=CH-OC6	C7CH=CH-OC6	Me	OCH2
	NH2	S	C7CH=CH-OC6	C7CH=CH-OC6	Br	OCH2
	NH2	S	C7CH=CH-OC6	C7CH=CH-OC6	Ph	OCH2
	NH2	S	C7CH=CH-OC6	C7CH=CH-OC6	OH	OCH2
	NH2	S	C7CH=CH-OC6	C7CH=CH-OC6	OMe	OCH2
	NH2	S	C7S-CH=CHC6	C7S-CH=CHC6	H	OCH2
	NH2	S	C7S-CH=CHC6	C7S-CH=CHC6	Me	OCH2
	NH2	S	C7S-CH=CHC6	C7S-CH=CHC6	Ph	OCH2
	NH2	S	C7S-CH=CHC6	C7S-CH=CHC6	OH	OCH2
	NH2	S	C7S-CH=CHC6	C7S-CH=CHC6	OMe	OCH2
	NH2	S	C7S-CH=CHC6	C7S-CH=CHC6	isobutyl	OCH2
	NH2	S	Me	C6(CH=CH=CH=CH)C5	C6(CH=CH=CH=CH)C5	OCH2
	NH2	S	Et	C6(CH=CH=CH=CH)C5	C6(CH=CH=CH=CH)C5	OCH2
	NH2	S	Pr-n	C6(CH=CH=CH=CH)C5	C6(CH=CH=CH=CH)C5	OCH2
	NH2	S	OMe	C6(CH=CH=CH=CH)C5	C6(CH=CH=CH=CH)C5	OCH2
	NH2	S	OH	C6(CH=CH=CH=CH)C5	C6(CH=CH=CH=CH)C5	OCH2
	NH2	S	OCH3	C6(CH=CH=CH=CH)C5	C6(CH=CH=CH=CH)C5	OCH2
	NH2	S	Cl	C6(CH=CH=CH=CH)C5	C6(CH=CH=CH=CH)C5	OCH2
	NH2	S	Br	C6(CH=CH=CH=CH)C5	C6(CH=CH=CH=CH)C5	OCH2
	NH2	S	F	C6(CH=CH=CH=CH)C5	C6(CH=CH=CH=CH)C5	OCH2
	NH2	S	CH2OH	C6(CH=CH=CH=CH)C5	C6(CH=CH=CH=CH)C5	OCH2
	NH2	S	H	C6(CH=CH=CH=CH)C5	C6(CH=CH=CH=CH)C5	OCH2
	NH2	S	C(O)OMe	C6(CH=CH=CH=CH)C5	C6(CH=CH=CH=CH)C5	OCH2
	NH2	S	H	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2
	NH2	S	Me	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2

01.06.01

Tabulka 5

Př. č.	A	Y	B	D	E	X
	NH2	S	Et	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2
	NH2	S	OH	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2
	NH2	S	OMe	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2
	NH2	S	CH2OH	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2
	NH2	S	Br	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2
	NH2	S	Cl	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2
	NH2	S	C(O)OMe	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2
	NH2	S	H	C6O-CH=CHC5	C6O-CH=CHC5	OCH2
	NH2	S	Me	C6O-CH=CHC5	C6O-CH=CHC5	OCH2
	NH2	S	Et	C6O-CH=CHC5	C6O-CH=CHC5	OCH2
	NH2	S	CH2OH	C6O-CH=CHC5	C6O-CH=CHC5	OCH2
	NH2	S	Br	C6O-CH=CHC5	C6O-CH=CHC5	OCH2
	NH2	S	Cl	C6O-CH=CHC5	C6O-CH=CHC5	OCH2
	NH2	S	Ph	C6O-CH=CHC5	C6O-CH=CHC5	OCH2
	NH2	S	OMe	C6O-CH=CHC5	C6O-CH=CHC5	OCH2
	NH2	S	Pr-n	C6O-CH=CHC5	C6O-CH=CHC5	OCH2
	NH2	S	C(O)OMe	C6O-CH=CHC5	C6O-CH=CHC5	OCH2
	NH2	S	H	C6S-CH=CHC5	C6S-CH=CHC5	OCH2
	NH2	S	Me	C6S-CH=CHC5	C6S-CH=CHC5	OCH2
	NH2	S	Et	C6S-CH=CHC5	C6S-CH=CHC5	OCH2
	NH2	S	OH	C6S-CH=CHC5	C6S-CH=CHC5	OCH2
	NH2	S	OMe	C6S-CH=CHC5	C6S-CH=CHC5	OCH2
	NH2	S	CH2OH	C6S-CH=CHC5	C6S-CH=CHC5	OCH2
	NH2	S	Br	C6S-CH=CHC5	C6S-CH=CHC5	OCH2
	NH2	S	Cl	C6S-CH=CHC5	C6S-CH=CHC5	OCH2
	NH2	S	C(O)OMe	C6S-CH=CHC5	C6S-CH=CHC5	OCH2
	NH2	S	Ph	C6S-CH=CHC5	C6S-CH=CHC5	OCH2
	H	S	Me	C6O-CH=CHC5	C6O-CH=CHC5	OCH2
	H	S	Br	C6O-CH=CHC5	C6O-CH=CHC5	OCH2
	H	S	Me	C6S-CH=CHC5	C6S-CH=CHC5	OCH2
	H	S	Br	C6S-CH=CHC5	C6S-CH=CHC5	OCH2
	H	S	H	C6O-CH=CHC5	C6O-CH=CHC5	OCH2
	Cl	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	H	OCH2
	Cl	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Me	OCH2
	Cl	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Et	OCH2
	Cl	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Pr-n	OCH2
	Cl	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Ph	OCH2
	Cl	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Br	OCH2
	Cl	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Cl	OCH2
	Cl	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	C(O)OMe	OCH2
	Cl	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	OH	OCH2
	Me	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	H	OCH2
	Me	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Me	OCH2
	Me	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Et	OCH2

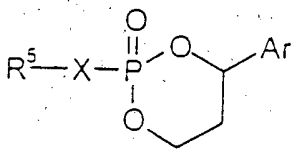
01.06.01

Tabulka 5

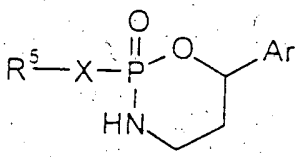
Př. č.	A	Y	B	D	E	X
	Me	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Pr-n	OCH2
	Me	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Ph	OCH2
	Me	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	OH	OCH2
	Me	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Br	OCH2
	Me	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	Cl	OCH2
	Me	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	C(O)OMe	OCH2
	Me	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	NMe2	OCH2
	NH2	S	H	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2
	NH2	S	Me	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2
	NH2	S	Et	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2
	NH2	S	Pr-n	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2
	NH2	S	Br	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2
	NH2	S	Cl	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2
	NH2	S	OH	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2
	NH2	S	CF3	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2
	NH2	S	C(O)OMe	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2
	NH2	S	Ph	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2
	NH2	S	NMe2	C6(CH2)4C5	C6(CH2)4C5	OCH2
44.1	Br	S	C7(CH2)4C6	C7(CH2)4C6	H	OCH2

01-06-01

Čísla uvedená v tabulce 1 také představují výhodná proléčiva sloučenin vzorce I, jak je uvedeno ve vzorcích (xii) a (xiii) níže:



(xii)



(xiii)

Ve vzorcích (xii) a (xiii) Ar znamená arylovou skupinu včetně heteroarylové skupiny a je substituovaná skupinou R^{25}. Výhodné sloučeniny vzorce (xii) a vzorce (xiii) jsou uvedeny v tabulce 1 označené čísly přidělenými X, R^5, R^{25} a Ar ve vzorcích (xii) a (xiii) uvedených výše podle následujícího pravidla: X.R^5.R^{25}.Ar.

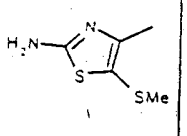
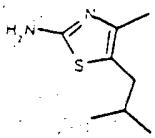
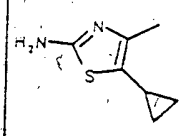
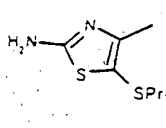
Proměnná X je vybraná ze sedmi různých substituentů označených následujícími čísly:

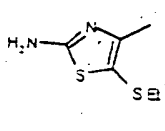
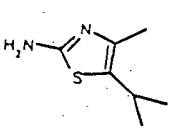
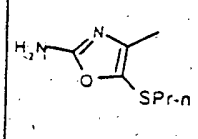
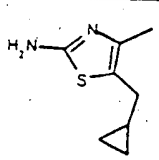
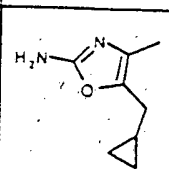
Tabulka X

	1	2	3	4	5	6	7
X =	furan-2,5-diyl	$C(O)OC_2$	$C(O)NHCH_2$	$NHC(O)CH_2$	pyridin-2,6-diyl	CH_2OCH_2	$C(O)SCH_3$

Proměnná R^5 je vybraná z devíti různých substituentů označených následujícími čísly:

Tabulka R^5

	1	2	3	4
R^5=				

	5	6	7	8	9
R^5=					

01.06.01

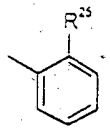
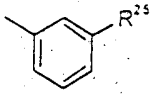
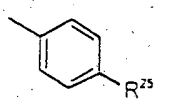
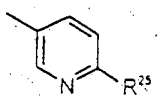
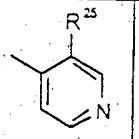
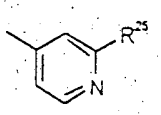
Proměnná R^{25} je vybraná z devíti různých substituentů označených následujícími čísly:

Tabulka R^{25}

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
R^{25}=	F	Cl	Br	CN	CF_3	Me	Et	OMe	NHAc

Proměnná Ar je vybraná ze šesti různých substituentů označených následujícími čísly:

Tabulka Ar:

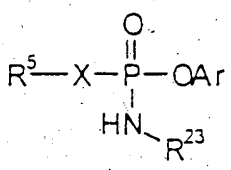
	1	2	3	4	5	6
Ar=						

U sloučenin uvedených v tabulce 1 vzorce (xii) nebo vzorce (xiii) jsou všechny čísla uvedená v tabulce 1 vzorce (xii) nebo (xiii) uvedená bez vyznačení stereochemie, protože sloučeniny jsou biologicky aktivní jako diastereomerní směsi nebo jako jednotlivé stereoizomery.

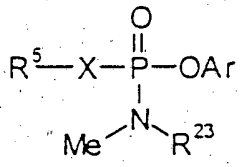
Za použití proměnné pro X, R^5, R^{25} a Ar, sloučenina vzorce (xii) označená 1.2.2.2 v tabulce 1 specifikuje furan-2,5-diylovou skupinu jako X, 4-(2-amino-5-isobutyl)thiazolylovou skupinu jako R^5, atom chloru jako R^{25} a 3-chlorfenylovou skupinu jako Ar, a tato sloučenina je diastereoizomerem 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(3-chlorfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazolu připraveného v příkladu 19 jako sloučenina 19.46 (převládající isomer) a 19.45 (minoritní isomer).

Čísla uvedená v tabulce 3 také znamenají výhodná proléčiva sloučenin vzorce I, jak je uvedeno v následujících vzorcích (xiv) a (xv):

01-06-01



(xiv)

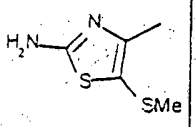
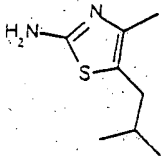
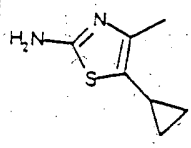
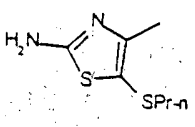


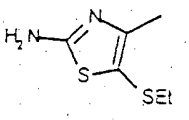
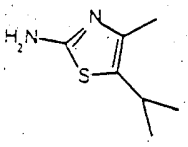
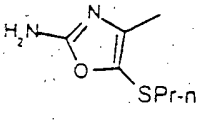
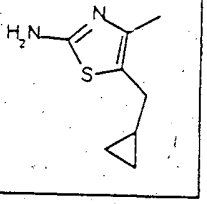
(xv)

Ve sloučeninách vzorce (xiv) a (xv) znamená Ar arylovou skupinu a heteroarylovou skupinu a je substituovaná R^{25}. Výhodné sloučeniny vzorce (xiv) a (xv) jsou uvedené v tabulce 3 označenými čísly přiřazenými R^5, R^{23}, Ar, R^{25} a X ve vzorcích (xiv) a (xv) podle následujícího pravidla: $R^5.R^{23}.Ar.R^{25}.X$. Pro každou skupinu jsou struktury přiřazeny číslu uvedenému v následujících tabulkách pro R^5, R^{23}, Ar, R^{25} a X.

Proměnná R^5 je vybraná z osmi různých substituentů přiřazených následujícím číslům:

Tabulka R^5:

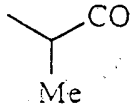
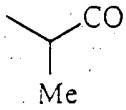
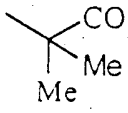
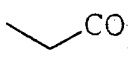
	1	2	3	4
R^5=				

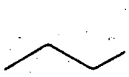
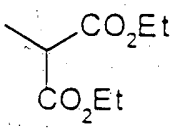
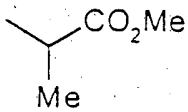
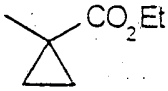
	5	6	7	8
R^5=				

Proměnná R^{23} je vybraná z osmi různých substituentů přiřazených následujícím číslům:

01.06.01

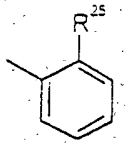
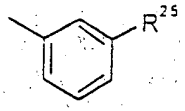
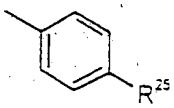
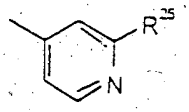
Tabulka R^{23}

	1	2	3	4
R23=				

	5	6	7	8
R23=				

Proměnná Ar je vybraná ze čtyř různých substituentů označených následujícími čísly:

Tabulka Ar

	1	2	3	4
Ar=				

Proměnná R^{25} je vybraná z osmi různých substituentů označených následujícími čísly:

Tabulka R^{25}

	1	2	3	4	5	6	7	8
R^{25}=	F	Cl	Br	NHAc	CF_3	Me	CO_2Et	OMe

Proměnná X je vybraná ze čtyř různých substituentů označených následujícími čísly:

Tabulka X

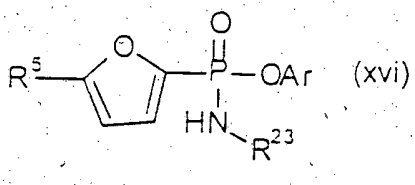
	1	2	3	4
X =	furan-2,5-diyl	$C(O)OCH_2$	$C(O)NHCH_2$	$NHC(O)CH_2$

Tedy, za použití proměnných R^5, R^{23}, Ar, R^{25} a X, sloučenina vzorce (viv) uvedená v tabulce 3 jako 2.7.2.2.1 specifikuje 4-

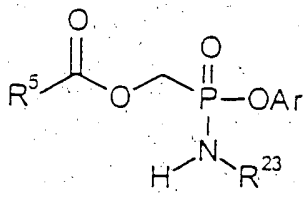
01.06.01

(2-amino-5-isobutyl)thiazolylovou skupinu jako R^5, -CH(Me)CO_2Me jako R^{23}, 3-chlorfenylovou skupinu jako Ar, atom chloru jako R^{25} a furan-2,5-diylovou skupinu jako X, a je to 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-(1-(1methoxykarbonyl)ethyl)fosfono]-furanyl}thiazol připravený v příkladu 31 jako sloučenina 31.6.

Čísla uvedená v tabulce 3 také představují výhodná proléčiva sloučenin vzorce I, která jsou uvedená v následujících vzorcích (xvi) a (xvii):



(xvi)



(xvii)

Ve vzorcích (xvi) a (xvii) uvedených výše znamená Ar arylovou skupinu včetně heteroarylové skupiny a je substituovaná skupinou R^{24} a R^{25}. Výhodné sloučeniny vzorce (xvi) a (xvii) jsou uvedené v tabulce 3 uvedenými čísly přiřazenými R^{24}, R^{25}, Ar, R^5 a R^{23} ve vzorcích výše podle následujícího pravidla: $R^{24}.R^{25}.Ar.R^5.R^{23}$. Pro každou skupinu jsou struktury přiřazené číslu uvedenému v následujících tabulkách pro R^{24}, R^{25}, Ar, R^5 a R^{23}.

Proměnná R^{24} je vybraná z osmi různých substituentů označených následujícími čísly:

Tabulka R^{24}

	1	2	3	4	5	6	7	8
R^{24}=	F	Cl	Br	NHAc	CF_3	Me	CO_2Et	OMe

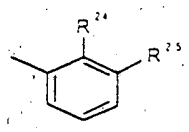
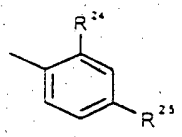
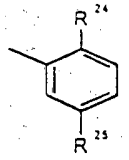
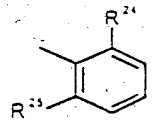
Proměnná R^{25} je vybraná z osmi různých substituentů označených následujícími čísly:

01.06.01

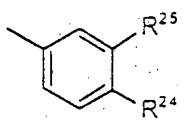
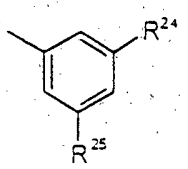
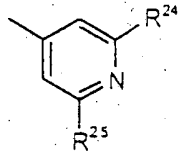
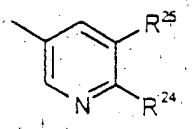
Tabulka R^{25}

	1	2	3	4	5	6	7	8
R^{25}=	F	Cl	Br	NHAc	CF_3	Me	CO_2Et	OMe

Proměnná Ar je rozdělená do dvou skupin, kdy každá uvádí čtyři různé substituenty. Substituenty skupiny 1 pro proměnnou Ar jsou označené následujícími čísly:

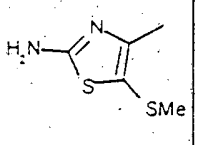
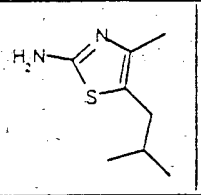
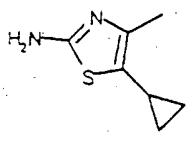
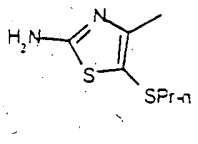
	1	2	3	4
Ar=				

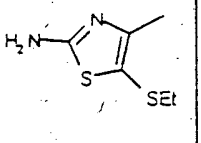
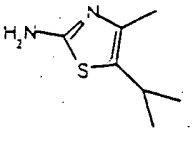
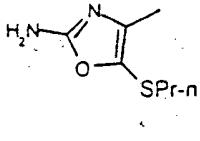
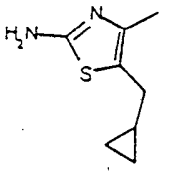
Substituenty skupiny 2 pro proměnnou Ar jsou označené následujícími čísly:

	1	2	3	4
Ar=				

Proměnná R^5 je vybraná z osmi různých substituentů označených následujícími čísly:

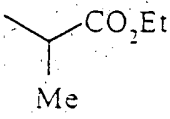
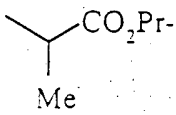
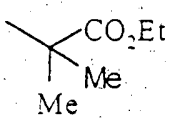
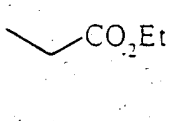
Tabulka R^5

	1	2	3	4
R^5=				

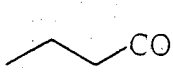
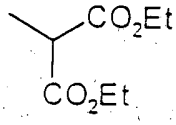
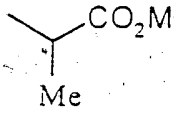
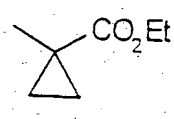
	5	6	7	8
R^5=				

01.06.01

Proměnná R^{23} je rozdělená do dvou skupin, kdy každá obsahuje čtyři různé substituenty. Substituenty skupiny 1 u R^{23} jsou označené následujícími čísly:

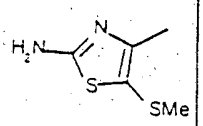
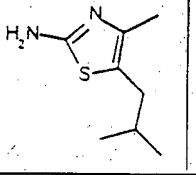
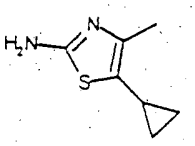
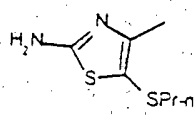
	1	2	3	4
R^{23}=				

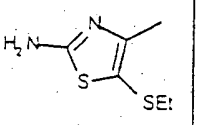
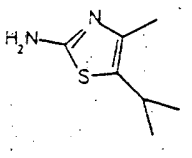
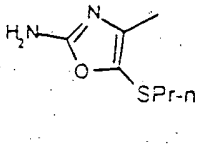
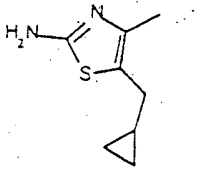
Substituenty skupiny 2 u R^{23} jsou označené následujícími čísly:

	5	6	7	8
R^{23}=				

Proměnná R^5 je vybraná z osmi různých substituentů označených následujícími čísly:

Tabulka R^5:

	1	2	3	4
R^5=				

	5	6	7	8
R^5=				

01.06.01

Proměnná X je vybraná ze čtyř různých substituentů označených následujícími čísly:

Tabulka X

	1	2	3	4
X =	furan-2,5-diyl	$C(O)OCH_2$	$C(O)NHCH_2$	$NHC(O)CH_2$

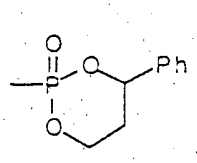
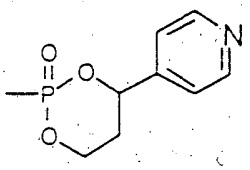
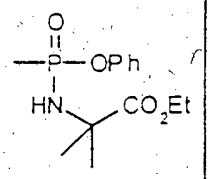
Příklady výhodných proléčiv sloučenin vzorce I jsou uvedeny v tabulce 6 a jedná se proléčiva vzorce (xix):

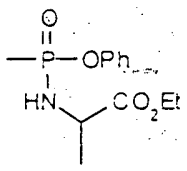
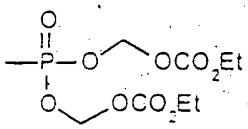
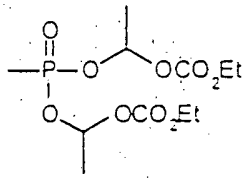
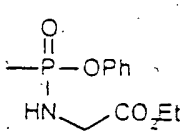
$$R^5\text{-}X\text{-}P' \quad \text{(xix)}$$

Výhodné sloučeniny vzorce (xix) jsou uvedené v tabulce 6 označenými čísly přiřazenými P´, R^5 a X ve vzorci (xix) podle následujícího pravidla: P´.R^5.X. Pro každou skupinu jsou struktury přiřazeny číslům v následujících tabulkách pro P´, R^5 a X.

Proměnná P´ je rozdělená do dvou skupin, kdy každá uvádí sedm různých substituentů. Substituenty skupiny 1 u proměnné P´ jsou označeny následujícími čísly:

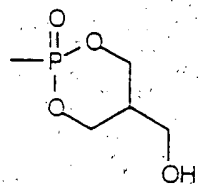
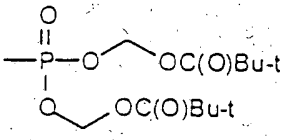
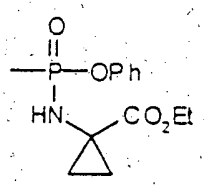
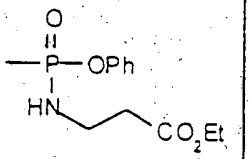
Tabulka P´

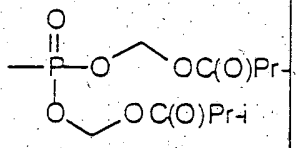
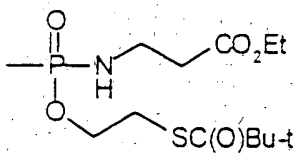
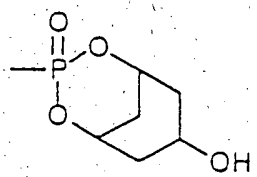
	1	2	3
P'=			

	4	5	6	7
P'=				

01.06.01

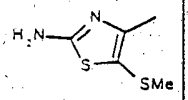
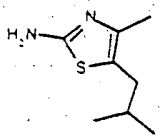
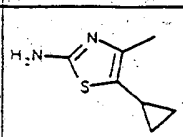
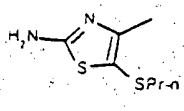
Substituenty skupiny 2 u proměnné P´ jsou označeny následujícími čísly:

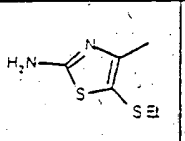
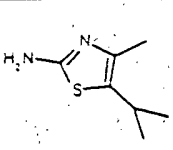
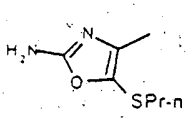
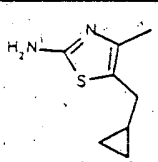
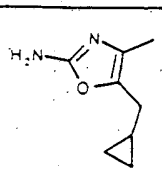
	1	2	3	4
P'=				

	5	6	7
P'=			

Proměnná R^5 je vybraná z devíti různých substituentů označených následujícími čísly:

Tabulka R^5

	1	2	3	4
R^5=				

	5	6	7	8	9
R^5=					

Proměnná X je vybraná ze šesti různých substituentů označených následujícími čísly:

01.06.01

Tabulka X

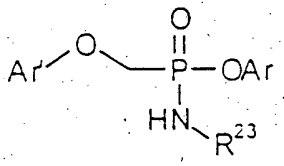
	1	2	3	4	5	6
X =	furan-2,5-diyl	$C(O)OCH_2$	$C(O)NHCH_2$	$NHC(O)CH_2$	pyridin-2,6-diyl	CH_2OCH_2

Tabulka 6

1.1.1	1.1.2	1.1.3	1.1.4	1.1.5	1.1.6	1.2.1	1.2.2	1.2.3	1.2.4	1.2.5	1.2.6
1.3.1	1.3.2	1.3.3	1.3.4	1.3.5	1.3.6	1.4.1	1.4.2	1.4.3	1.4.4	1.4.5	1.4.6
1.5.1	1.5.2	1.5.3	1.5.4	1.5.5	1.5.6	1.6.1	1.6.2	1.6.3	1.6.4	1.6.5	1.6.6
1.7.1	1.7.2	1.7.3	1.7.4	1.7.5	1.7.6	1.8.1	1.8.2	1.8.3	1.8.4	1.8.5	1.8.6
1.9.1	1.9.2	1.9.3	1.9.4	1.9.5	1.9.6	2.1.1	2.1.2	2.1.3	2.1.4	2.1.5	2.1.6
2.2.1	2.2.2	2.2.3	2.2.4	2.2.5	2.2.6	2.3.1	2.3.2	2.3.3	2.3.4	2.3.5	2.3.6
2.4.1	2.4.2	2.4.3	2.4.4	2.4.5	2.4.6	2.5.1	2.5.2	2.5.3	2.5.4	2.5.5	2.5.6
2.6.1	2.6.2	2.6.3	2.6.4	2.6.5	2.6.6	2.7.1	2.7.2	2.7.3	2.7.4	2.7.5	2.7.6
2.8.1	2.8.2	2.8.3	2.8.4	2.8.5	2.8.6	2.9.1	2.9.2	2.9.3	2.9.4	2.9.5	2.9.6
3.1.1	3.1.2	3.1.3	3.1.4	3.1.5	3.1.6	3.2.1	3.2.2	3.2.3	3.2.4	3.2.5	3.2.6
3.3.1	3.3.2	3.3.3	3.3.4	3.3.5	3.3.6	3.4.1	3.4.2	3.4.3	3.4.4	3.4.5	3.4.6
3.5.1	3.5.2	3.5.3	3.5.4	3.5.5	3.5.6	3.6.1	3.6.2	3.6.3	3.6.4	3.6.5	3.6.6
3.7.1	3.7.2	3.7.3	3.7.4	3.7.5	3.7.6	3.8.1	3.8.2	3.8.3	3.8.4	3.8.5	3.8.6
3.9.1	3.9.2	3.9.3	3.9.4	3.9.5	3.9.6	4.1.1	4.1.2	4.1.3	4.1.4	4.1.5	4.1.6
4.2.1	4.2.2	4.2.3	4.2.4	4.2.5	4.2.6	4.3.1	4.3.2	4.3.3	4.3.4	4.3.5	4.3.6
4.4.1	4.4.2	4.4.3	4.4.4	4.4.5	4.4.6	4.5.1	4.5.2	4.5.3	4.5.4	4.5.5	4.5.6
4.6.1	4.6.2	4.6.3	4.6.4	4.6.5	4.6.6	4.7.1	4.7.2	4.7.3	4.7.4	4.7.5	4.7.6
4.8.1	4.8.2	4.8.3	4.8.4	4.8.5	4.8.6	4.9.1	4.9.2	4.9.3	4.9.4	4.9.5	4.9.6
5.1.1	5.1.2	5.1.3	5.1.4	5.1.5	5.1.6	5.2.1	5.2.2	5.2.3	5.2.4	5.2.5	5.2.6
5.3.1	5.3.2	5.3.3	5.3.4	5.3.5	5.3.6	5.4.1	5.4.2	5.4.3	5.4.4	5.4.5	5.4.6
5.5.1	5.5.2	5.5.3	5.5.4	5.5.5	5.5.6	5.6.1	5.6.2	5.6.3	5.6.4	5.6.5	5.6.6
5.7.1	5.7.2	5.7.3	5.7.4	5.7.5	5.7.6	5.8.1	5.8.2	5.8.3	5.8.4	5.8.5	5.8.6
5.9.1	5.9.2	5.9.3	5.9.4	5.9.5	5.9.6	6.1.1	6.1.2	6.1.3	6.1.4	6.1.5	6.1.6
6.2.1	6.2.2	6.2.3	6.2.4	6.2.5	6.2.6	6.3.1	6.3.2	6.3.3	6.3.4	6.3.5	6.3.6
6.4.1	6.4.2	6.4.3	6.4.4	6.4.5	6.4.6	6.5.1	6.5.2	6.5.3	6.5.4	6.5.5	6.5.6
6.6.1	6.6.2	6.6.3	6.6.4	6.6.5	6.6.6	6.7.1	6.7.2	6.7.3	6.7.4	6.7.5	6.7.6
6.8.1	6.8.2	6.8.3	6.8.4	6.8.5	6.8.6	6.9.1	6.9.2	6.9.3	6.9.4	6.9.5	6.9.6
7.1.1	7.1.2	7.1.3	7.1.4	7.1.5	7.1.6	7.2.1	7.2.2	7.2.3	7.2.4	7.2.5	7.2.6
7.3.1	7.3.2	7.3.3	7.3.4	7.3.5	7.3.6	7.4.1	7.4.2	7.4.3	7.4.4	7.4.5	7.4.6
7.5.1	7.5.2	7.5.3	7.5.4	7.5.5	7.5.6	7.6.1	7.6.2	7.6.3	7.6.4	7.6.5	7.6.6
7.7.1	7.7.2	7.7.3	7.7.4	7.7.5	7.7.6	7.8.1	7.8.2	7.8.3	7.8.4	7.8.5	7.8.6
7.9.1	7.9.2	7.9.3	7.9.4	7.9.5	7.9.6						

01.06.01

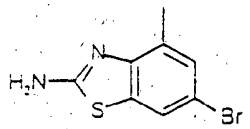
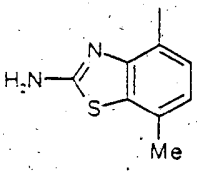
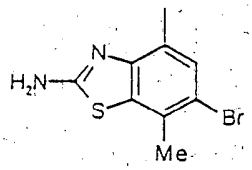
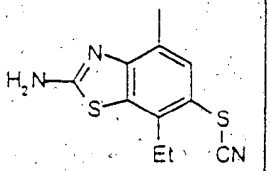
Čísla uvedená v tabulce 1 také představují výhodná proléčiva sloučeniny vzorce X, která jsou uvedena pomocí následujícího vzorce (xx):

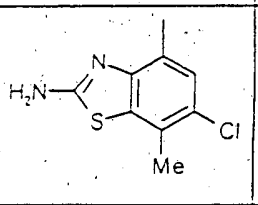
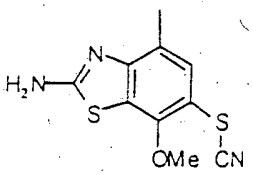
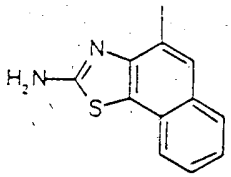


(xx)

Ve výše uvedeném vzorci (xx) znamená Ar arylovou skupinu včetně heteroarylové skupiny a je substituovaná R^{25}. Výhodné sloučeniny vzorce (xx) jsou uvedené v tabulce 1 označenými čísly přiřazenými Ar´, R^{25}, R^{23} a Ar podle následujícího pravidla: Ar´.R^{25}.R^{23}Ar. Pro každou skupinu jsou struktury přiřazeny číslům v následujících tabulkách pro Ar´, R^{25}, R^{23} a Ar, kde R^{25} je substituent vázaný k Ar.

Proměnná Ar´ je vybraná ze sedmi různých substituentů označených následujícími čísly:

	1	2	3	4
Ar'				

	5	6	7
Ar'			

Proměnná R^{25} je vybraná z devíti různých substituentů označených následujícími čísly:

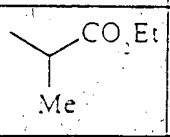
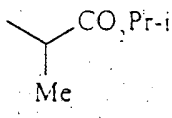
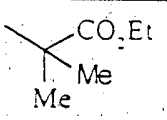
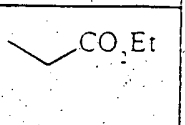
Tabulka R^{25}

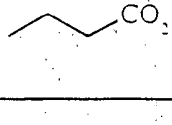
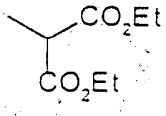
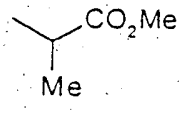
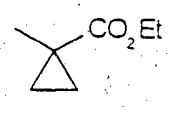
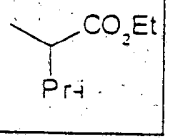
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
R^{25}=	F	Cl	Br	NHAc	CF_3	Me	Et	OMe	CO_2Et

01.05.01

Proměnná R^{23} je vybraná z devíti různých substituentů označených následujícími čísly:

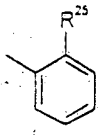
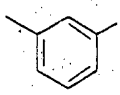
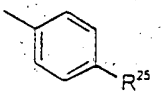
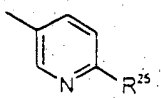
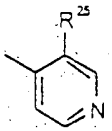
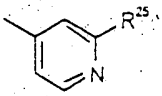
Tabulka R^{23}

	1	2	3	4
R^{23}=				

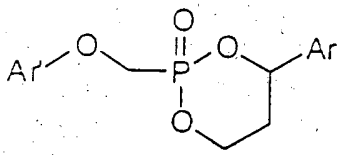
	5	6	7	8	9
R^{23}=					

Proměnná Ar je vybraná ze šesti různých substituentů označených následujícími čísly:

Tabulka Ar

	1	2	3	4	5	6
Ar=						

Čísla uvedená v tabulce 6 také představují výhodná proléčiva sloučenin vzorce X, jak je uvedeno v následujícím vzorci (xxi):



(xxi)

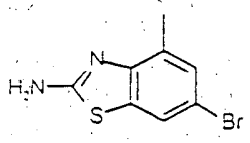
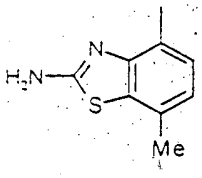
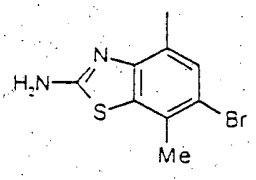
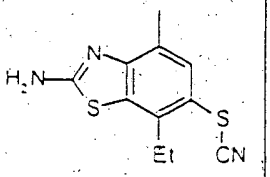
Ve vzorci (xxi) znamená Ar arylovou skupinu včetně heteroarylové skupiny a je substituovaná skupinou R^{25}. Výhodné sloučeniny vzorce (xxi) jsou uvedené v tabulce 6 označenými čísly při-

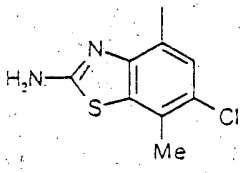
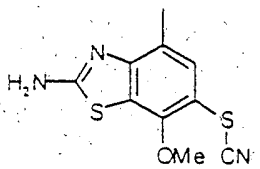
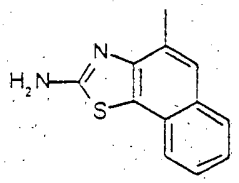
01.06.01

řazenými Ar´, R^{25} a Ar podle následujícího pravidla: Ar´.R^{25}.Ar. Pro každou skupinu jsou struktury přiřazeny číslům v následujících tabulkách pro Ar´, R^{25} a Ar.

Proměnná Ar´ je vybraná ze sedmi různých substituentů označených následujícími čísly:

Tabulka Ar´:

	1	2	3	4
Ar'				

	5	6	7
Ar'			

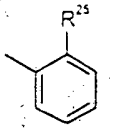
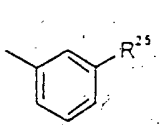
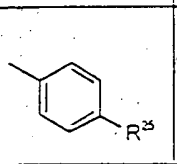
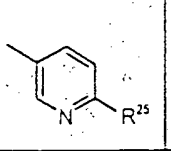
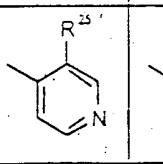
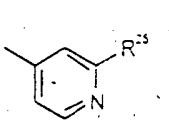
Proměnná R^{25} je vybraná z devíti různých substituentů označených následujícími čísly:

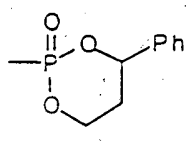
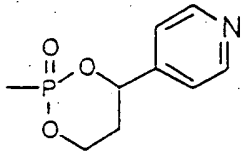
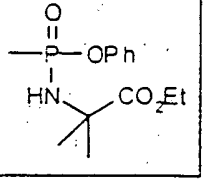
Tabulka R^{25}

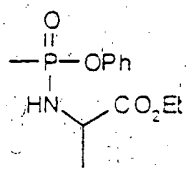
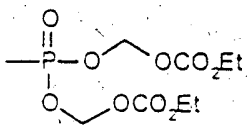
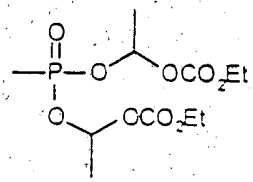
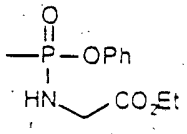
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
R^{25}=	F	Cl	Br	NHAc	CF_3	Me	Et	OMe	CN

Proměnná Ar je vybraná z šesti různých substituentů označených následujícími čísly:

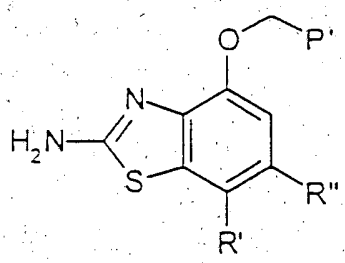
Tabulka Ar

	1	2	3	4	5	6
Ar=						

	1	2	3
P'=			

	4	5	6	7
P'=				

Čísla uvedená v tabulce 6 také představují výhodná proléčiva sloučenin vzorce X, jak je uvedeno v následujícím vzorce (xxii):



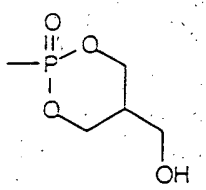
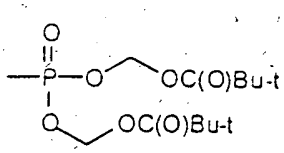
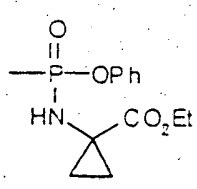
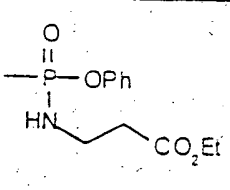
(xxii)

Výhodné sloučeniny vzorce (xxii) jsou uvedené v tabulce 6 označenými čísly přiřazenými P´, R´, a R´´ podle následujícího pravidla: P´.R´.R´´. Pro každou skupinu jsou struktury přiřazeny číslům v následujících tabulkách pro P´, R´ a R´´.

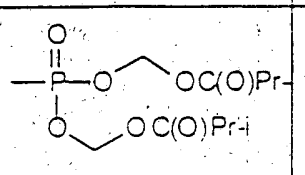
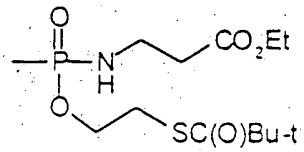
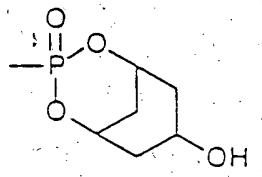
Proměnná P´ je rozdělená do dvou skupin, kdy každá obsahuje sedm různých substituentů. Substituenty skupiny 1 pro proměnnou P´ jsou označené následujícími čísly:

Tabulka P´

Substituenty skupiny 2 pro proměnnou P´ jsou označené následujícími čísly:

	1	2	3	4
P'=				

01-06-01

	5	6	7
P'=			

Proměnná R´ je vybraná z devíti substituentů označených následujícími čísly:

Tabulka R´

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
R =	H	Me	Et	OMe	Br	Cl	CO_2Et	Pr-i	Pr-c

Proměnná R´´ je vybraná ze šesti různých substituentů označených následujícími čísly:

Tabulka R´´

	1	2	3	4	5	6
R =	H	Br	Cl	SCN	Me	OMe

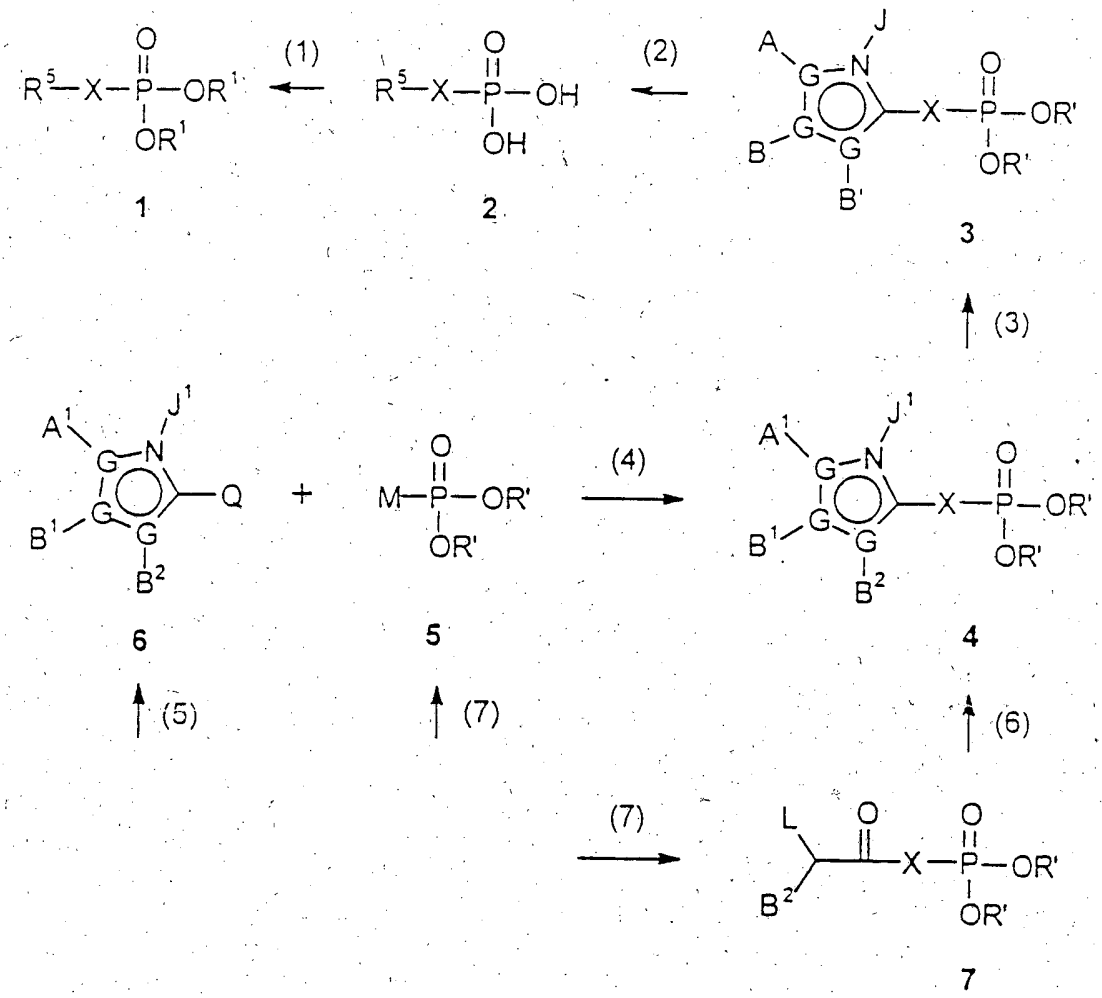
Oddíl 1

Syntéza sloučenin vzorce I

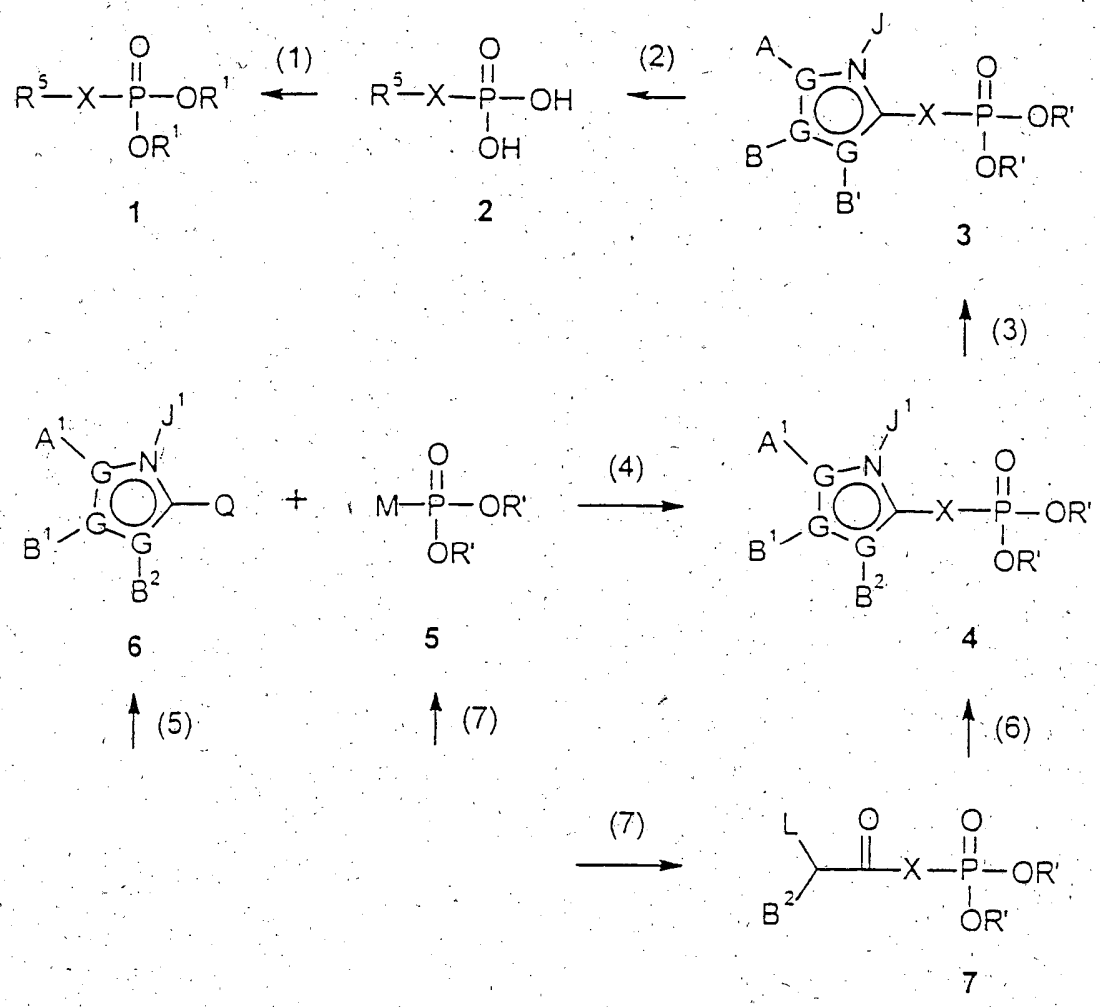
Syntéza sloučenin podle předkládaného vynálezu typicky zahrnuje některé nebo všechny následující obecné kroky: (1) příprava fosfonátového proléčiva; (2) odstranění chránící skupiny z esteru fosfonátu; (3) modifikace heterocyklu; (4) kondenzace heterocyklu s fosfonátovou složkou; (5) výstavba heterocyklu; (6) uzavření kruhu za vzniku heterocyklu s přítomnou fosfonátovou skupinou a (7) příprava vhodných meziproduktů. Tyto kroky jsou ilustrovány v následujícím schématu pro sloučeniny vzorce I, kde R^5 je pětičlenný heteroaromatický kruh. Sloučeniny vzorce I, kde R^5 je šestičlenný heteroaromatický kruh nebo jiné heteroaromatické kruhy se připraví analogickým způsobem.

01.06.01

Způsoby jsou také obecně využitelné u sloučenin vzorce I, kde obě skupiny Y nejsou -O-.



01.06.01



(1) Příprava fosfonátového proléčiva

Proléčiva se mohou připravovat v různých krocích syntézy. Nejčastěji se tato proléčiva připravují z fosfonových kyselin vzorce 2, protože jsou náchylné k této reakci. S výhodou se tato proléčiva mohou připravovat v dřívějším kroku s podmínkou, že mohou odolat reakčním podmínkám použitým v následných krocích.

Sloučeniny vzorce 2 se mohou alkylovat elektrofily (jako jsou alkylhalogenidy, alkylsulfonáty a tak dále) za podmínek nukleofilní substituční reakce za získání esterů fosfonátu. Například sloučeniny vzorce I, kde R^1 je acyloxyalkylová skupina, se může syntetizovat prostřednictvím přímé alkylace sloučeniny vzorce 2 vhodným acyloxyhalogenidem (například chloride, bro-

01.06.01

midem, jodidem; Elhaddadi a kol., Phosphorus Sulfur, 1990, 54 (1-4): 143; Hoffmann, Synthesis, 1988, 62) v přítomnosti vhodné báze (například N,N´-dicyklohexyl-4-morfolinkarboxamidinu, triethylaminu, Hunigovy báze a tak dále) ve vhodných rozpouštědlech, jako je 1,1-dimethylformamid („DMF") (Starrett a kol., J. Med. Chem., 1994, 1857). Karboxylátová složka těchto acyloxyalkylhalogenidů zahrnuje acetát, propionát, isobutyrát, pivalát, benzoát a další karboxyláty. Pokud je to vhodné, může se provést po vzniku těchto acyloxyalkylfosfonátesterů provést další modifikace, jako je redukce nitroskupiny. Například sloučenina vzorce 3, kde A je nitroskupina, se může za vhodných redukčních podmínek převést na sloučeninu vzorce 3, kde A je aminoskupina (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). Tyto způsoby se mohou rozšířit o syntézu jiných typů proléčiv, jako jsou sloučeniny vzorce I, kde R^1 je 3-ftalidylová skupina, 2-oxo-4,5-didehydro-1,3-dioxolanmethylová skupina nebo 2-oxotetrahydrofuran-5-ylová skupina (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 alkylaci fosfonových kyselin se mohou také použít N,N-dimethylformamiddialkylacetaly (Alexander, D., a kol., Collect. Czech. Chem. Commun., 1994, 59, 1853). Sloučeniny vzorce I, kde R^1 je cyklický karbonát, lakton nebo ftalidylová skupina, se může také syntetizovat pomocí přímé alkylace volné fosfonové kyseliny vhodným halogenidem v přítomnosti vhodné báze (například hydrodu sodného 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:

01.06.01

180; Alexander a kol., Collect. Czech. Chem. Commun, 1994, 59: 1853; EPO 0632048 A1).

Alternativně se mohou tato fosfonátová proléčiva také syntetizovat reakcí odpovídajících dichlorfosfonátů s alkoholem (Alexander a kol., Collect. Czech. Chem. Commun., 1994, 59: 1853). Například reakce dichlorfosfonátu se substituovanými fenoly a arylalkylalkoholy v přítomnosti báze (například pyridinu, triethylaminu, a tak dále) vedou ke sloučeninám vzorce I, kde R^1 je 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. I, 1992, 38: 2345). Proléčiva obsahující disulfidovou skupinu (Puech a kol,., Antiviral Res., 1993, 22: 155) se mohou také připravit z dichlorfosfonátu a 2-hydroxyethyldisulfidu za standardních podmínek. Dichlorfosfonáty jsou také vhodné pro přípravu různých fosforamidů jako proléčiv. Například reakce dichlorfosfonátu s amoniakem poskytne monofosfonamid a difosfonamid; reakce dichlorfosfonátu s 1-amino-3-propanolem poskytne cyklický 1,3-propylfosfonamid; reakce chlorfosfonátmonofenylesteru s esterem aminokyseliny v přítomnosti vhodné báze poskytne substituovaný monofenylmonofosfonamidát.

Takové reaktivní dichlorfosfonáty se mohou generovat z odpovídajících fosfonových kyselin chloračním činidlem (například thionylchloridem: Starrett a kol., J. Med. Chem., 1994, 1857, oxalylchloridem: Stowell s kol., Tetrahedron Lett., 1990, 31: 3261, a chloridem fosforečným: Quast a kol., Synthesis, 1974, 490). Alternativně se může dichlorfosfonát také generovat z odpovídajícího disilylfosfonátesteru (Bhongle et al., Synth. Commun., 1987, 17: 1071) nebo dialkylfosfonátesteru (Still a

01.08.01

kol., Tetrahedron Lett., 1983, 24: 4405; Patois a kol., Bull. Soc. Chim. Fr., 1993, 130: 485).

Chlorfosfonátmonofenylestery se mohou také připravit z monofenylfosfonátesterů za použití výše popsaných způsobů pro syntézu dichlorfosfonátů a monofenylfosfonátestery se snadno připraví z odpovídajících difenylfosfonátesterů pomocí hydrolýzy bází (například hydroxidem sodným). Alternativně se reakcí dichlorfosfonátu s jedním ekvivalentem fenolu, po které následuje přidání aminu (například ethylesteru alaninu) v přítomnosti vhodné báze (například pyridinu nebo triethylaminu) také získá monofenylmonofosfonamidát. Když se místo fenolu použijí substituované fenoly nebo jiné aryl-OH, potom jsou tyto způsoby vhodné pro přípravu různých monoarylmonofosfonamidátů jako proléčiv sloučenin vzorce I.

Dále se mohou tato proléčiva připravit za použití Mitsunobuho reakce (Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1; Campbell, J. Org. Chem., 1992, 52: 633I), a dalších kondenzačních reakcí (například pomocí karbodiimidů: Alexander 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).

R^1 se může také zavést v ranném stádiu syntézy pod podmínkou, že je kompatibilní s dalšími reakčními kroky. Například sloučeniny vzorce I, kde R^1 je arylová skupina, se mohou také připravit metalací 2-furanylového heterocyklu (například pomocí lithiumdiisopropylamidu) a potom reakcí aniontu s diarylchlorfosfátem.

01.08.01

Předpokládá se, že sloučeniny vzorce I mohou být smíšené estery (například fenyl a benzylestery, nebo fenyl a acyloxyalkylestery) včetně chemicky kombinovaných směsných esterů, jako jsou fenylová a benzylová kombinovaná proléčiva zveřejněná v Meier, a kol. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7: 99.

Cyklické propylfosfonátestery se mohou syntetizovat buď reakcemi odpovídajícího dichlorfosfonátu se substituovaným 1,3-propandiolem nebo kondenzační reakcí za použití vhodných kondenzačních činidel (například DCC, EDCI, pyBOP: Hoffman, Synthesis, 1988, 62). Některé z těchto způsobů vhodných pro přípravu 1,3-propandiolů jsou diskutovány níže.

Syntéza 1,3-propandiolu

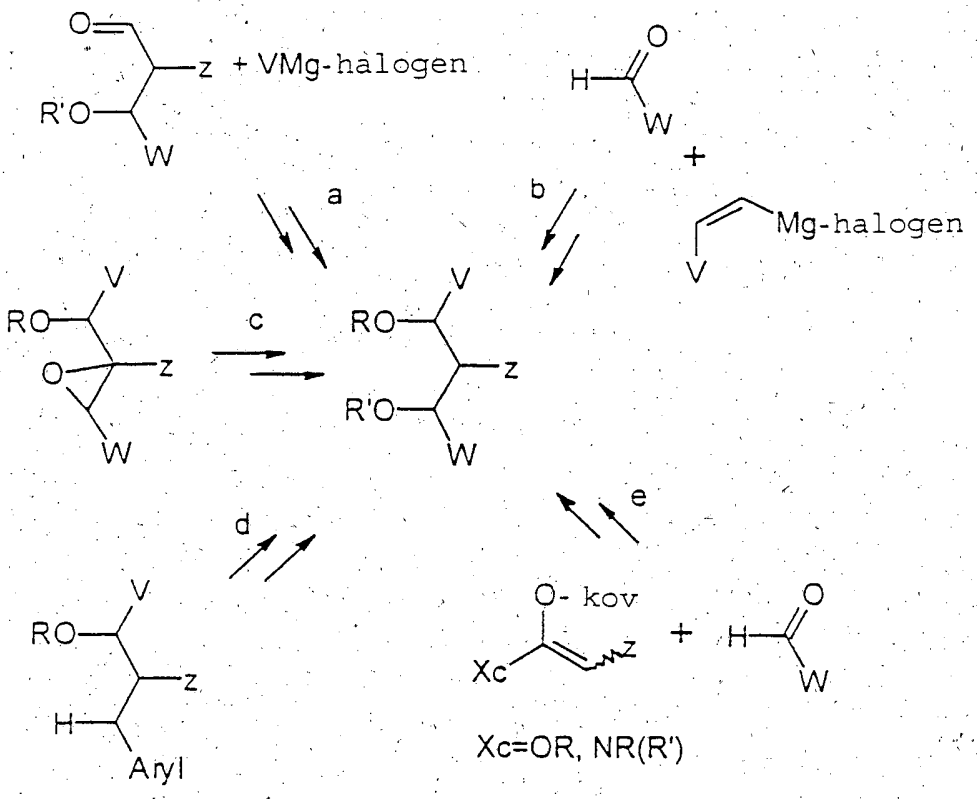
Pro přípravu 1,3-propandiolů, jako jsou (i) 1-substituované, (ii) 2-substituované, (iii) 1,2- nebo 1,3-anelované 1,3-propandioly, se mohou použít různé způsoby. Substituenty na skupině proléčiva sloučeniny vzorce I (tj. substituenty na 1,3-propandiolové skupině) se mohou také zavést nebo modifikovat buď během syntézy těchto diolů nebo po syntéze sloučenin vzorce 2.

(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 konden-

01.06.01

zace 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).



Aldolové reakce mezi enolátem (například enolátem lithným, boritým, cínatým) derivátu karboxylové kyseliny (například terc-butylacetátem) a aldehydem (například Evansova aldolová reakce) jsou zvláště vhodné pro asymetrickou syntézu chirálních 1,3-propandiolů. Například reakce kovového enolátu t-butylacetátu s aromatickým aldehydem následovaná redukcí esteru (cesta e) poskytne 1,3-propandiol (Turner., J. Org. Chem., 1990, 55 4744). Alternativně, epoxidace cinnamylalkoholu za použití známých způsobů (Sharplessova epoxidace a další asymetrické

01.06.01

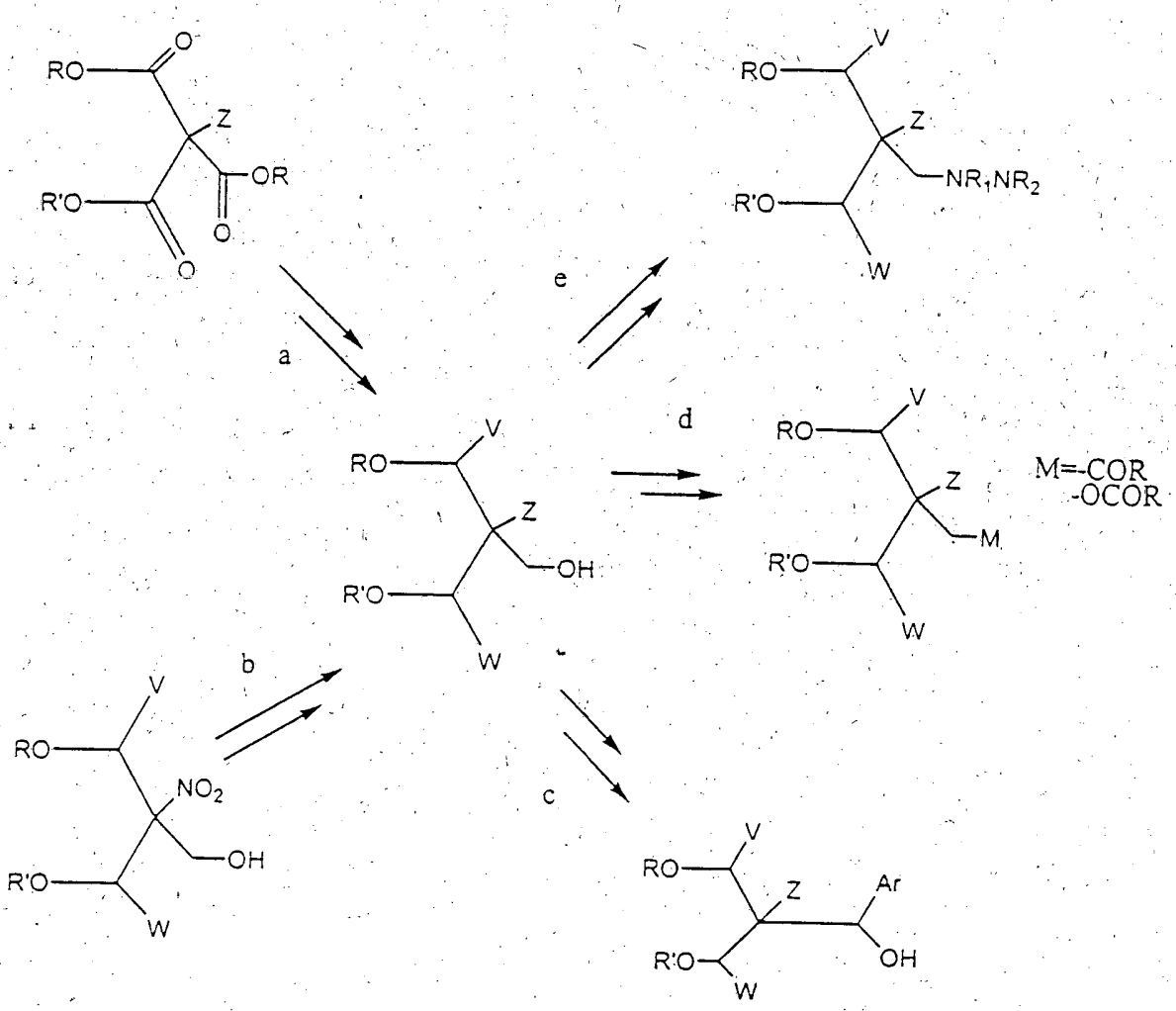
epoxidační reakce) následovaná redukční reakcí (například za použití Red-Al) poskytne různé 1,3-propandioly (cesta c). Enantiomerně čisté 1,3-propandioly se mohou získat prostřednictvím asymetrické redukce (například redukce chrálním boranem) 3-hydroxy-ketonů (Ramachandran a kol., Tetrahedron Lett., 1997, 38 761). Alternativně může rozštěpení racemických 1,3-propandiolů za použití různých způsobů (například enzymatických nebo chemických způsobů) také poskytnout enantiomerně čistý 1,3-propandiol. Propan-3-oly s 1-heteroarylovým substituentem (například pyridylovou skupinou, chinolinylovou skupinou nebo isochinolinylovou skupinou) se mohou oxidovat 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 různých jiných 1,3-propandiolů (například 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 za použití známých postupů převést na monoacylovaný derivát (například acetyl, methoxy-

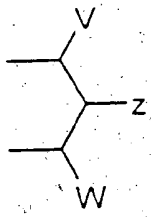
karbonyl) za použití acylchloridu nebo alkylchloroformiátu (například acetylchloridu nebo methylchloroformiátu) (cesta d) (Greene a kol., Protective Groups In Organic Synthesis; Wiley, New York, 1990). Pro přípravu 1,3-propandiolů se mohou také použít další manipulace s funkčními skupinami, jako je oxidace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



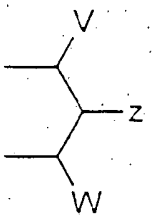
01.06.01

(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 (jak je popsáno v oddíle (ii)) za získání různých jiných 1,3,5-cyklohexantriolů, které jsou vhodné pro přípravu sloučenin vzorce I, kde R^1 a R^1 společně tvoří



kde V a W jsou dohromady vázány prostřednictvím 3 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 6 atomů uhlíku substituované hydroxylovou skupinou. Předpokládá se, že tyto modifikace se mohou provést buď před nebo po vzniku cyklického fosfonát-esteru 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). 2-Hydroxymethylcyklohexanoly a 2-hydroxymethylcyklopentanoly jsou vhodné pro přípravu sloučenin vzorce I, kde R^1 a R^1 jsou dohromady



kde V a Z jsou dohromady vázány prostřednictvím 2 nebo 3 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 nebo 6 atomů uhlíku. Deriváty 1,3-cyklohexandiolu se také připraví prostřednictvím jiných metodologií cykloadičních reakcí. Například cykloadukty

z cykloadičních reakcí nitriloxidu a olefinu se mohou převést na deriváty 2-ketoethanolu, které se mohou za použití známých postupů dále převést na 1,3-propandioly (včetně 1,3-cyklohexandiolu, 2-hydroxymethylcyklohexanolu a 2-hydroxymethylcyklopentanolu) (Curran, a kol., J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 6023). Alternativně se mohou prekurzory 1,3-cyklohexandiolu připravit z kyseliny chinové (Rao, a kol., Tetrahedron Lett., 1991, 32, 547.)

(2) Odstranění chránící skupiny z esteru fosfonátu

Sloučeniny vzorce I, kde R^1 je atom vodíku, se mohou připravit z estrů fosfonátu za použití podmínek známých pro štěpení esteru fosfátu a fosfonátu. Pro štěpení různých esterů fosfonátu se obecně používají silylhalogenidy a následná hydrolýza vznikajícího esteru silylfosfonátu za mírných podmínek poskytne požadovanou fosfonovou kyselinu. 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 chlortrimethylsilan (Rabinowitz, J. Org. Chem., 1963, 28: 2975), a bromtrimethylsilan (McKenna, a kol., Tetrahedron Lett., 1977, 155), 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). Tyto estery se mohou také štěpit prostřednictvím dichlorfosfonátů, připravených reakcí esterů s halogenačními činidly (například chlorid fosforečný, thionylchlorid, BBr_3: Pelchowicz a kol., J. Chem. Soc., 1961, 238) po které následuje vodná hydrolýza za získání fosfonových kyselin.

01.06.01

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) nebo za podmínek redukce kovy (Shafer, a kol., J. Am. Chem. Soc., 1977, 99: 5118). Pro štěpení různých esterů fosfonátu se také používají elektrochemické (Shono, a kol., J. Org. Chem., 1979, 44: 4508) a pyrolyzní (Gupta, a kol., Synth. Commun., 1980, 10: 299) podmínky.

(3) Modifikace existujícího heterocyklu

Syntéza heterocyklů zahrnujících sloučeniny podle předkládaného vynálezu je dobře prostudovaná a je uvedená v mnoha přehledných článcích (viz. oddíl 4). Ačkoli je výhodné, aby tyto heterocykly obsahovaly požadované substituenty před syntézou sloučenin vzorce 4, nejsou v některých případech požadované substituenty kompatibilní s následnými reakcemi a proto se modifikace existujícího heterocyklu provádí za použití známých postupů v pozdějších krocích (Larock, Comprehensive organic transformations, VCH, New York, 1989; Trost, Comprehensive organic synthesis; Pergamon press, New York, 1991). Například sloučeniny vzorce I, kde A, A´´ nebo B je atom halogenu nebo kyanoskupina, se mohou připravit z odpovídajících aminoskupin převedením na diazoniovou skupinu a reakcí s různými měďnými solemi (například CuI, CuBr, CuCI, CuCN). Halogeny se mohou také zavést přímou halogenací různých heterocyklů. Například 2-aminothiazoly nesubstituované v poloze 5 se mohou za použití různých činidel převést na 2-amino-5-halogenthiazoly (například NIS, NBS, NCS). Heteroarylhalogenidy jsou také vhodnými meziprodukty a často je lze snadno převést na jiné substituenty (jako je A, A", B, B", C", D, D", E a E") prostřednictvím kondenzační reakce pomocí přechodného kovu, jako je Suzukiho reakce, Heckova reakce nebo Stilleho reakce (Farina a kol.,

01.06.01

Organic Reactions, vol. 50; Wiley, New York, 1997; Mitchell, Synthesis, 1992, 808; Suzuki, Pure App. Chem., 1991, 63, 419; Heck Palladium Reagents in Organic Synthesis; Academic Press: San Diego, 1985). Sloučeniny vzorce I, kde A je karbamoylová skupina, se mohou připravit z odpovídajících esterů alkylkarboxylátu prostřednictvím aminolýzy s různými aminy a běžné modifikace funkčních skupin esteru alkylkarboxylátu jsou vhodné pro syntézu sloučenin vzorce I, kde A je skupina $-CH_2OH$ nebo skupina $-CH_2$-halogen. Substituční reakce halogenheterocyklů (například 2-bromthiazolu, 5-bromthiazolu) různými nukleofily (například HSMe, HOMe a tak dále) představují jště další způsob zavedení substituentů, jako jsou A, A", B a B". Například, substituce 2-chlorthiazolu methanthiolem poskytne odpovídající 2-methylthiothiazol.

Předpokládá se, že potřebná alkylace atomů dusíku v heterocyklu (například imidazolu, 1,2,4-triazolu a 1,2,3,4-tetrazolu) se může snadno provést za použití například standardních podmínek pro alkylační reakci (alkylhalidem, arylalkylhalidem, alkylsulfonátem nebo arylalkylsulfonátem), nebo pomocí Mitsunobuho reakce (s alkoholem).

(4) kondenzace hetrocyklu s fosfonátovou složkou

Tato reakce se provádí když se vhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu s výhodou připraví pomocí konvergenčního syntetického přístupu vyžadujícího kondenzaci heterocyklu s fosfonátdiesterovou složkou.

Pro syntézu sloučenin vzorce I jsou zvláště vhodné kondenzační reakce katalyzované přechodnými kovy, jako je Stilleho reakce nebo Suzukiho reakce. Kondenzační reakce mezi heteroarylhalogenidem nebo triflátem (například 2-brompyridinem) a $M\text{-}PO_3R'$, kde M je 2-(5-tributylstannyl)furanylová skupina nebo 2-(5-bo-

01.06.01

ronyl)furanylová skupina, za podmínek katalýzy palladiem (Farina a kol., Organic Reactions, vol. 50; Wiley, New York, 1997; Mitchell, Synthesis, 1992, 808; Suzuki, Pure App. Chem., 1991, 63, 419) poskytne sloučeniny vzorce I, kde X je furan-2,5-diylová skupina. Předpokládá se, že povaha kondenzačních partnerů při těchto reakcích se může také převrátit (například kondenzace trialkylstannyl nebo boronylheterocyklů s halogen-X-P(O)(O-alkyl)$_2$). Jsou také známé další kondenzační reakce mezi organostannany a alkenylhalogenidem nebo alkenyltriflátem, které se mohou použít pro přípravu sloučenin vzorce I, kde X je alkenylová skupina. Heckova reakce se může použít pro přípravu sloučenin vzorce I, kde X je alkinylová skupina (Heck Palladium Reagents in Organic Synthesis; Academic Press: San Diego, 1985). Tyto reakce jsou zvláště vhodné pro přípravu různých heteroaromátů jako R^5 ve sloučeninách vzorce I, což je dáno dostupností různých halogenovaných heterocyklů, a tyto reakce jsou zvláště vhodné pro paralelní syntézu (například kombinační syntézu na pevné fázi (Bunin, B. A., The Combinatorial Index,; Academic press: San Diego, 1998)) nebo v roztoku (Flynn, D. L. a kol., Curr. Op. Drug. Disc. Dev., 1998, 1, 1367)) za získání velkých kombinačních knihoven. Například ethyl-5-jod-2-furanylfosfonát se může za vhodných kondenzačních podmínek kondenzovat k Wangově pryskyřici. K pryskyřici kondenzovaný 5-jod-2-[5-(O-ethyl-O-Wangova pryskyřice)fosfono]furan se může potom reagovat pomocí Suzukiho a Stilleho reakcí katalyzovaných přechodným kovem (jak je popsáno výše) s organoboranymi a organocíny paralelním způsobem za získání knihoven sloučenin vzorce 3, kde X je furan-2,5-diylová skupina.

Substituční reakce jsou vhodné pro kondenzaci heterocyklu s fosfonátdiesterovou složkou. Například kyanurylchlorid se může substituovat dialkylmerkaptoalkylfosfonáty nebo dialkyl-

01.06.01

aminoalkylfosfonáty za získání sloučenin vzorce I, kde R^5 je 1,3,5-triazin, X je alkylthioskupina nebo alkylaminoskupina. Alkylační reakce se také používají pro kondenzaci heterocyklu s fosfonátdiesterovou složkou. Například heteroaromatický thiol (například 1,3,4-thiadiazol-2-thiol) se může alkylovat derivátem dialkylmethylfosfonátu (například $ICH_2P(O)(OEt)_2$, $TsOCH_2P(O)(OEt)_2$, $TfOCH_2P(O)(OEt)_2$) za získání sloučenin vzorce I, kde X je alkylthioskupina. V jiném aspektu alkylační reakce heteroaromatické karboxylové kyseliny (například thiazol-4-karboxylové kyseliny) derivátem dialkylmethylfosfonátu (například $ICH_2P(O)(OEt)_2$, $TsOCH_2P(O)(OEt)_2$, $TfOCH_2P(O)(OEt)_2$) vedou ke sloučeninám vzorce I, kde X je alkoxykarbonylová skupina, zatímco alkylační reakce heteroaromatické thiokarboxylové kyseliny (například thiazol-4-thiokarboxylové kyseliny) derivátem dialkylmethylfosfonátu (například $ICH_2P(O)(OEt)_2$, $TsOCH_2P(O)(OEt)_2$, $TfOCH_2P(O)(OEt)_2$) vedou ke loučeninám vzorce I, kde X je alkylthiokarbonylová skupina. Substituce halogenalkylheterocyklů (například 4-halogenalkylthiazolu) nukleofily obsahujícími fosfonátovou skupinu (diethylhydroxymethylfosfonát) jsou vhodné pro přípravu sloučenin vzorce I, kde X je alkoxyalkylová skupina nebo alkylthioalkylová skupina.Například sloučeniny vzorce I, kde X je skupina $-CH_2OCH_2-$, se mohou připravit z 2-chlormethylpyridinu nebo 4-chlormethylthiazolu za použití dialkylhydroxymethylfosfonátu a vhodné báze (například hydrodu sodného). Při substituční reakci je možné obrátit povahu nukleofilu a elektrofilu, tj. halogenalkyl- a/nebo sulfonylalkylfosfonátestery se mohou substituovat heterocykly obsahujícími nukleofil (například 2-hydroxyalkylpyridin, 2-merkaptoalkylpyridin nebo 4-hydroxyalkyloxazol).

Pro kondenzaci heteroaromatické karboxylové kyseliny s fosfonátdiesterovou složkou vedoucí ke sloučeninám vzorce I, kde X je alkylaminokarbonylová skupina nebo alkoxykarbonylová skupi-

01.06.01

na se mohou také použít známé reakce pro přípravu amidové vazby (například acylhalogenidový způsob, směsný anhydridový způsob, karbodiimidový způsob). Například kondenzace thiazol-4-karboxylové kyseliny s dialkylaminoalkylfosfonátem nebo dialkylhydroxyalkylfosfonátem poskytne sloučeniny vzorce I, kde R^5 je thiazol a X je alkylaminokarbonylová skupina nebo alkoxykarbonylová skupina. Alternativně se může povaha kondenzačních partnerů otočit za získání sloučeniny vzorce I, kde X je alkylkarbonylaminoskupina. Například 2-aminothiazoly se mohou kondenzovat s $(RO)_2P(O)$-alkyl-CO_2H (například diethylfosfonooctovou kyselinou) za těchto podmínek za získání sloučenin vzorce I, kde R^5 je thiazol a X je alkylkarbonylaminoskupina. Tyto reakce jsou vhodné pro paralelní syntézu knihoven sloučenin prostřednictvím kombinační chemie na pevné fázi nebo v roztoku. Například $HOCH_2P(O)(OEt)$(O-pryskyřice), $H_2NCH_2P(O)(OEt)$-(O-pryskyřice) a $HOOCCH_2P(O)(OEt)$(O-pryskyřice) (připravené známými způsoby) se mohou kondenzovat k různým heterocyklům za použití reakcí popsaných výše, za získání knihoven sloučenin vzorce 3, kde X je skupina $C(O)OCH_2$- nebo skupina -$C(O)NHCH_2$- nebo skupina -$NHC(O)CH_2$-.

Pro přípravu sloučenin podle předkládaného vynálezu se mohou také použít různé přesmyky. Například Curtiusův přesmyk thiazol-4-karboxylové kyseliny v přítomnosti dialkylhydroxyalkylfosfonátu nebo dialkylaminoalkylfosfonátu vede ke sloučeninám vzorce I, kde X je alkylaminokarbonylaminoskupina nebo alkoxykarbonylaminoskupina. Tyto reakce se mohou také adaptovat na kombinační syntézu různých knihoven sloučenin vzorce 3. Například, Curtiusův přesmyk mezi heterocyklickou karboxylovou kyselinou a $HOCH_2P(O)(OEt)$(O-pryskyřice) nebo $H_2NCH_2P(O)(OEt)$(O-pryskyřice) může vést ke knihovnám sloučenin vzorce I, kde X je -$NHC(O)OCH_2$- nebo -$NHC(O)NHCH_2$-.

01.06.01

U sloučenin vzorce I, kde X je alkylová skupina se fosfonátová skupina může zavést za použití běžných způsobů pro přípravu fosfonátu, jako je Michaelis-Arbuzovova reakce (Bhattacharya a kol., Chem. Rev., 1981, 81: 415), Michaelis-Beckerova reakce (Blackburn a kol., J. Organomet. Chem., 1988, 348: 55), a adiční reakce fosforu na elektrofily (jako jsou aldehydy, ketony, acylhalogenidy, iminy a další karbonylové deriváty).

Fosfonátová složka se může také zavést prostřednictvím lithiační reakce. Například lithiace 2-ethinylpyridinu za použití vhodné báze následovaná reakcí generovaného aniontu s dialkylchlorfosfonátem, vede k sloučeninám vzorce I, kde R^5 je pyridyl, X je 1-(2-fosfono)ethinylová skupina.

(5) Příprava heterocyklu

Ačkoli jsou existující heterocykly vhodné pro syntézu sloučenin vzorce I, pokud je to nutné, mohou se také připravit heterocykly, které vedou ke sloučeninám podle předkládaného vynálezu a v některých případech mohou být výhodné pro přípravu určitých sloučenin. Příprava heterocyklů je popsaná v literatuře za použití různých reakčních podmínek (Joule a kol., Heterocyclic Chemistry; Chapman hall, London, 1995; Boger, Weinreb, Hetero Diels-Alder Methodology In Organic Synthesis; Academic Press, San Diego, 1987; Padwa, 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry; Wiley, New York, 1984; Katritzsky a kol., Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Pergamon press, Oxford; Newkome a kol., Contemporary Heterocyclic Chemistry: Syntheses, Reaction and Applications; Wiley, New York, 1982; Syntheses of Heterocyclic Compounds; Consultants Bureau, New York). Některé způsoby, které jsou vhodné pro přípravu sloučenin podle předkládaného vynálezu, jsou uvedené jako příklady v následující diskusi.

01.06.01

(i) Příprava thiazolového kruhového systému

Thiazoly vhodné podle předkládaného vynálezu se mohou snadno připravit za použití různých popsaných reakcí pro přípravu kruhu (Metzger, Thiazole and its derivatives, part I and part 2; Wiley and Sons, New York, 1979). Cyklizační reakce thioamidů (například thioacetamidu, thiomočoviny) a alfa-halogenkarbonylových sloučenin (jako jsou alfa-halogenketony, alfa-halogenaldehydy) jsou zvláště vhodné pro přípravu thiazolového kruhového systému. Například, cyklizační reakce mezi thiomočovinou a 5-diethylfosfono-2-[(2-brom-1-oxo)alkyl]furany jsou vhodné pro přípravu sloučenin vzorce I, kde R^5 je thiazolová skupina, A je aminoskupina a X je furan-2,5-diylová skupina; cyklizační reakce mezi thiomočovinou a brompyruvátalkylesterem poskytne 2-amino-4alkoxykarbonylthiazol, který je vhodný pro přípravu sloučenin vzorce I, kde R^5 je thiazolová skupina a X je alkylaminokarbonylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylaminokarbonylaminoskupina nebo alkoxykarbonylaminoskupina. Thioamidy se mohou připravit za použití reakcí popsaných v literatuře (Trost, Comprehensive organic synthesis, díl. 6; Pergamon press, New York, 1991, strany 419 - 434) a alfahalogenkarbonylové sloučeniny jsou snadno dostupné prostřednictvím běžných reakcí (Larock, Comprehensive organic transformations, VCH, New York, 1989). Například, amidy se mohou převést na thioamidy za použití Lawessonova činidla nebo sulfidu fosforečného a ketony se mohou halogenovat za použití různých halogenačních činidel (například NBS, $CuBr_2$).

(ii) Příprava oxazolového kruhového systému

Oxazoly vhodné podle předkládaného vynálezu se mohou připravit za použití různých způsobů popsaných v literatuře (Turchi, Oxazoles; Wiley & Sons, New York, I986). Reakce mezi isokyani-

01.06.01

dy (například tosylmethylisokyanidy) a karbonylovými sloučeninami (například aldehydy a acylchloridy) se mohou použít pro přípravu oxazolového kruhového systému (van Leusen a kol., Tetrahedron Lett., 1972, 2369). Alternativně, cyklizační reakce amidů (například močoviny, karboxamidů) a alfa-halogenkarbonylových sloučenin se obecně používají pro přípravu oxazolového kruhového systému. Například reakce močoviny a 5-diethylfosfono-2-[(2-brom-1-oxo)alkyl]furanů jsou vhodné pro přípravu sloučenin vzorce I, kde R^5 je oxazolová skupina, A je aminoskupina a X je furan-2,5-diylová skupina. Reakce mezi aminy a imidáty se také používají pro přípravu oxazolového kruhového systému (Meyers a kol., J. Org. Chem., 1986, 51 (26), 5111).

(iii) Příprava pyridinového kruhového systému

Pyridiny vhodné pro přípravu sloučenin vzorce I se mohou připravit pomocí různých známých syntetických postupů (Klingsberg, Pyridine and Its Derivatives; Interscience Publishers, New York, 1960 - 1984). 1,5-Dikarbonylové sloučeniny nebo jejich ekvivalenty se mohou reagovat s amoniakem nebo sloučeninami, které generují amoniak za vzniku 1,4-dihydropyridinů, které se snadno dehydrogenují na pyridiny. Když se nenasycené 1,5-dikarbonylové sloučeniny nebo jejich ekvivalenty (například pyryliové ionty) použití pro reakci s amoniakem, mohou se pyridiny připravit přímo. 1,5-Dikarbonylové sloučeniny nebo jejich ekvivalenty se mohou připravit za použití běžných postupů. Například 1,5-diketony jsou dostuoné prostřednictvím mnoha způsobů, jako je Michaelova adice enolátu na enon (nebo prekurzor Mannichovy báze (Gill a kol., J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 4923)), ozonolýza cyklopentenového prekurzoru nebo reakce silylenoletherů s 3-methoxyallylovými alkoholy (Duhamel a kol., Tetrahedron, 1986, 42, 4777). Pokud je jeden z karbonylových atomů uhlíku v oxidačním stavu kyseliny, potom tento

01.06.01

typ rekace poskytne 2-pyridony, které se mohou snadno převést na 2-halogenpyridiny (Isler a kol., Helv. Chim. Acta, 1955, 38, 1033) nebo 2-aminopyridiny (Vorbruggen a kol., Chem. Ber., 1984, 117, 1523). Alternativně se může pyridin připravit z aldehydu, 1,3-dikarbonylové sloučeniny a amoniaku prostřednictvím klasické Hantzschovy syntézy (Bossart a kol., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1981, 20, 762). Reakce of 1,3-dikarbonylových sloučenin (nebo jejich ekvivalentů) s 3-amino-enony nebo 3-amino-nitrily se může také použít pro přípravu pyridinů (jako je například Guareschiho syntéza, Mariella, Org. Synth., Coll. Vol. IV, 1963, 210). 1,3-Dikarbonylové sloučeniny se mohou také připravit prostřednictvím oxidačních reakcí na odpovídající 1,3-dioly nebo produkty aldolové reakce (Mukaiyama, Org. Reactions, 1982, 28, 203). Pro přípravu pyridinů se mohou také použít cykloadiční reakce, například cykloadiční reakce mezi oxazoly a alkeny (Naito a kol., Chem. Pharm. Bull., 1965, 13, 869) a Diels-Alderovy reakce mezi 1,2,4-triaziny a enaminy (Boger a kol., J. Org. Chem., 1981, 46, 2179).

(iv) Příprava pyrimidinového kruhového systému

Pyrimidinový kruhový systém vhodný pro přípravu sloučenin obecného vzorce I je snadno dostupný (Brown, The pyrimidines; Wiley, New York, 1994). Jeden způsob syntézy pyrimidinů zahrnuje kondenzaci 1,3-dikarbonylové složky (nebo jejího ekvivalentu) s fragmentem N-C-N. Výběr složky N-C-N - močovina (Sherman a kol., Org. Synth., Coll. Vol. IV, 1963, 247), amidin (Kenner kol., J. Chem. Soc., 1943, 125) nebo guanidin (Burgess, J. Org. Chem., 1956, 21, 97; VanAllan, Org. Synth., Coll. vol. IV, 1963, 245) - řídí substituci na uhlíku 2 v pyrimidinovém produktu. Tento způsob je zvláště vhodný pro syntézu sloučeniny vzorce I s různými skupinami A. V jiném způsobu se mohou pyrimidiny připravit pomocí cykloadiční reakce,

01.06.01

jako je aza-Diels-Alderova reakce mezi 1,3,5-triazinem a enaminem nebo inaminem (Boger a kol., J. Org. Chem., 1992, 57, 4331 a odkazy zde uvedené).

(v) Příprava imidazolového kruhového systému

Imidazoly vhodné pro přípravu sloučenin vzorce I se snadno připraví pomocí různých syntetických přístupů. Pro syntézu imidazolů se obvykle používají různé cyklizační reakce mezi amidiny a alfa-halogenketony (Mallick a kol., J. Am. Chem. Soc., 1984, 106 (23), 7252) nebo alfa-hydroxyketony (Shi a kol., Synthetic Comm., 1993, 23(18), 2623), reakce mezi močovinou a alfa-halogenketony a reakce mezi aldehydy a 1,2-dikarbonylovými sloučenina v přítomnosti aminů.

(vi) Příprava isoxazolového kruhového systému

Isoxazoly vhodné pro přípravu sloučenin obecného vzorce I jsou snadno dostupné pomocí různých přístupů (jako jsou cykloadiční reakce mezi nitriloxidem a alkiny nebo aktivními methylenovými sloučeninami, oximace 1,3-dikarbonylových sloučenin nebo alfa,beta-acetylenických karbonylových sloučenin nebo alfa,beta-dihalokarbonylových sloučenina tak dále), (Grunanger a kol., Isoxazoles; Wiley & Sons, New York, 1991). Například, reakce mezi alkiny a 5-diethylfosfono-2-chloroximidofuranem v přítomnosti báze (například triethylaminu, Hunigovy báze, pyridinu) jsou vhodné pro přípravu sloučenin vzorce I, kde R^5 je isoxazolová skupina a X je furan-2,5-diylová skupina.

(vii) Příprava pyrazolového kruhového systému

Pyrazoly vhodné pro přípravu sloučenin vzorce I se snadno připraví pomocí různých přístupů (Wiley, Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles, and Condensed Rings; Interscience Publishers, New York, 1967), jako jsou reakce mezi hydraziny a

1,3-dikarbonylovými sloučeninami nebo 1,3-dikarbonylovými ekvivalenty (například jedna z karbonylových skupin je chráněná jako enamin nebo ketal nebo acetal), a adice hydrazinů na akrylonitrily, po které následuje cyklizační reakce (Dorn a kol., Org. Svnth., 1973, Coll. Vol. v, 39). Reakce 2-(2-alkyl-3-N,N-dimethylamino)akryloyl-5-diethylfosfonofuranů s hydrazinny jsou vhodné pro syntézu sloučenin sloučenin vzorce I, kde R^5 je pyrazolová skupina, X je furan-2,5-diylová skupina a B" je alkylová skupina.

(viii) Příprava 1,2,4-triazolového kruhového systémů

1,2,4-Triazoly vhodné pro syntézu sloučenin vzorce I jsou snadno dostupné prostřednictvím různých přístupů (Montgomery, 1,2,4-Triazoles; Wiley, New York, 1981). Pro syntézu 1,2,4-triazolů se používají například reakce mezi hydrazidy a imidáty nebo thioimidáty (Sui a kol., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 1929; Catarzi a kol., J. Med. Chem., 1995, 38(2), 2196), reakce mezi 1,3,5-triazinem a hydraziny (Grundmann a kol., J. Org. Chem., 1956, 21, 1037), a reakce mezi aminoguanidinem a estery karboxylových sloučenin (Ried a kol., Chem. Ber., 1968, 101, 2117).

(6) Uzavření kruhu za vzniku heterocyklu s fosfonátem

Sloučeniny vzorce 4 se mohou také připravit za použití reakce uzavírající kruh za vzniku heterocyklu z prekurzorů, které obsahují fosfonátovou složku. Například cyklizační reakce mezi thiomočovinou a 5-diethylfosfono-2-[(2-brom-1-oxo)alkyl]furanů jsou vhodné pro přípravu sloučenin vzorce I, kde R^5 je thiazolová skupina, A je aminoskupina a X je furan-2,5-diylová skupina. Oxazoly podle předkládaného vynálezu se mohou také připravit za použití reakce uzavírající kruh. V tomto případě jsou reakce močoviny a 5-diethylfosfono-2-[(2-brom-1-oxo)al-

01.06.01

kyl]furanů vhodné pro přípravu sloučenin vzorce I, kde R^5 je oxazolová skupina, A je aminoskupina a X je furan-2,5-diylová skupina. Reakce mezi 5-diethylfosfono-2-furaldehydem, alkylaminem, 1,2-diketonem a octanem amonným jsou vhodné pro přípravu sloučenin vzorce I, kde R^5 je imidazolová skupina a X je furan-2,5-diylová skupina. Tento typ reakcí uzavírajících kruh se může také použít pro syntézu pyridinů nebo pyrimidinů využitelných podle předkládaného vynálezu. Například, reakce 5-diethylfosfono-2-[3-dimethylamino-2-alkyl)akryloyl]furanů a kyanoacetamidu v přítomnosti báze poskytují 5-alkyl-3-kyano-6-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]-2-pyridony (Jain a kol., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3307). Následné převedení těchto 2-pyridonů na odpovídající 2-halogenpyridiny (viz. odkazy uvedené v oddíle 3 pro modifikaci heterocyklů) povede k sloučeninám vzorce I, kde R^5 je pyridinová skupina, A je atom halogenu, X je furan-2,5-diylová skupina a B je alkylová skupina. Reakce 5-diethylfosfono-2-[3-dimethylamino-2-alkyl)akryloyl]furanů a amidinů v přítomnosti báze poskytnou 5-alkyl-6-[2-(5diethylfosfono)-furanyl]pyrimidiny, které povedou ke sloučeninám vzorce I, kde R^5 je pyrimidinová skupina, X je furan-2,5-diylová skupina a B je alkylová skupina.

(7) Příprava různých prekurzorů vhodných pro cyklizační reakce

Meziprodukty potřebné pro přípravu sloučenin podle předkládaného vynálezu se obvykle připraví buď za použití existujících postupů popsaných v literatuře nebo modifikací již existujících způsobů. Syntéza některých meziproduktů vhodných pro syntézu sloučenin podle předkládaného vynálezu bude popsaná dále.

Pro přípravu sloučenin vzorce I jsou zvláště vhodné různé arylfosfonátdialkylestery. Například sloučeniny vzorce I, kde X je furan-2,5-diylová skupina, se mohou připravit z různých

furanylových prekurzorů. Předpokládá se, že syntéza jiných prekurzorů se může zahrnovat některé nebo všechny tyto reakční kroky a pro přípravu různých prekurzorů mohou být nutné některé modifikace těchto reakcí. 5-Dialkylfosfono-2-furankarbonylové sloučeniny (například 5-diethylfosfono-2-furaldehyd, 5-diethylfosfono-2-acetylfuran) jsou velice vhodné pro přípravu sloučenin vzorce I, kde X je furan-2,5-diylová skupina. Tyto meziprodukty se připraví z furanu nebo derivátů furanu za použití běžných postupů, jako je lithiační reakce, chránění karbonylové skupiny a odstranění chránící skupiny z karbonylové skupiny. Například lithiace furanu za použití známých postupů (Gschwend Org. React. 1979, 26: 1) následovaná adicí fosforylačního činidla (například $ClPO_3R_2$) poskytne 2-dialkylfosfonofurany (například 2-diethylfosfonofuran).Tento způsob se může také použít pro přípravu furanu substituovaného v poloze 2 (například 2-furoové kyseliny) za získání 5-dialkylfosfono-2-substituovaného furanu (například 5-diethylfosfono-2-furoové kyseliny). Lze předpokládat, že se jiné arylfosfonátestery mohou také připravit za použití tohoto přístupu nebo modifikací tohoto přístupu. Alternativně se pro přípravu arylfosfonátů mohou použít jiné způsoby, jako jsou reakce arylhalogenidů nebo triflátů katalyzované přechodným kovem (Baithazar a kol. J. Org. Chem., 1980, 45: 5425; Petrakis a kol., J. Am. Chem. Soc., 1987, 109: 2831; Lu a kol. Synthesis, 1987, 726). Arylfosfonátestery se mohou také připravit z arylfosfátů za podmínek aniontového přesmyku (Melvin, Tetrahedron Lett., 1981, 22: 3375; Casteel a kol. Synthesis, 1991, 691). N-Alkoxyarylové soli s deriváty alkalických kovů dialkylfosfonátu poskytují jiný obecný přístup k syntéze heteroaryl-2-fosfonátesterů (Redmore J. Org. Chem., 1970, 35: 4114).

Pro zavedení druhé skupiny, jako je aldehydová skupina, trialkylstannylová skupina nebo atom halogenu, na arylfosfonátdi-

01.06.01

alkylester se může použít druhý lithiační krok, ačkoli je možné pro zavedení těchto funkčních skupin (například aldehydových skupin) použít i jiné známé postupy (například Vilsmeier-Hackova reakce nebo Reimar-Teimann reakce pro přípravu aldehydů). Při druhém lithiačním kroku se lithiovaný aromatický kruh reaguje s činidly, která buď přímo generují požadovanou funkční skupinu (například pro přípravu aldehydu za použití dimethylformamidu, HCO_2R, atd.) nebo s činidly, která vedou ke skupině, která se následně transformuje pomocí známých způsobů na požadovanou skupinu (například alkoholy, estery, nitrily, alkeny se mohou převést na aldehydy). Například, lithiace 2-dialkylfosfonofuranu (například 2-diethylfosfonofuranu) za normálních podmínek (například LDA v THF) následovaná reakcí takto vznikajícího aniontu s elektrofilem (například tributylcínchloridem nebo jodidem) poskytne 5-functionalizovaný 2-dialkylfosfonofuran (například 5-tributylstannyl-2-diethylfosfonofuran nebo 5-jod-2-diethylfosfonofuran). Také se předpokládá, že se sled těchto reakcí může obráiti, tj. aldehydová skupina se může zavést nejprve a potom následuje fosforylační reakce. Uspořádání reakce bude záviset na reakčních podmínkách a chránících skupinách. Před fosforylací může být také výhodné chránit některé tyto funkční skupiny za použití mnoha známých způsobů (například chránění aldehydů ve formě acetalů, aminalů; chránění ketonů ve formě ketalů). Z chráněných funkčních skupin se potom po fosforylaci odstraní chránící skupiny. (Protective groups in Organic Synthesis, Greene, T. W., 1991, Wiley, New York). Například po chránění 2-furaldehydu jako acetalu 1,3-propandiolu se provede lithiační krok (například za použití lithiumdiisopropylamidu) a anion se reaguje s dialkylchlorfosfátem (například diethylchlorfosfátem) a po odstranění chránící skupiny z acetylové funkční skupiny za normálních podmínek se získá 5-dialkylfosfono-2-furaldehyd (napří-

01.06.01

klad 5-diethylfosfono-2-furaldehyd). Jiným příkladem je příprava 5-keto-2-dialkylfosfonofuranů, která zahrnuje následující kroky: acylaci furanu za podmínek Friedel-Craftsovy reakce za získání 2-ketofuran, následné chránění ketonu jako ketalu (například cyklického ketalu 1,3-propandiolu), potom následuje lithiační krok, který je popsaný výše a získá se 5-dialkylfosfono-2-furanketon s ketonem chráněným ve formě cyklického ketalu 1,3-propandiolu, a nakonec se odstraní ketalová chránící skupina, například za kyselých podmínek, a získá se 2-keto-5-dialkylfosfonofuran (například 2-acetyl-5diethylfosfonofuran). Alternativně se mohou 2-ketofurany syntetizovat prostřednictvím palladiem katalyzované reakce mezi 2-trialkylstannylfurany (například 2-tributylstannylfuranem) a acylchloridem (například acetylchloridem, isobutyrylchloridem). Je výhodné, aby v 2-trialkylstannylfuranu byla přítomna fosfonátová skupina (například 2-tributylstannyl-5diethylfosfonofuran). 2-Keto-5-dialkylfosfonofurany se mohou také připravit z 5-dialkylfosfono-2-furoové kyseliny (například 5-diethylfosfono-2-furoové kyseliny) konverzí kyseliny na odpovídající acylchlorid a následnou adicí Grignardova činidla.

Některé z výše popsaných meziproduktů se mohou také použít pro syntézu jiných vhodných meziproduktů. Například 2-keto-5-dialkylfosfonofuran se může dále převést na 1,3-dikarbonylový derivát, který je vhodný pro přípravu pyrazolů, pyridinů nebo pyrimidinů. Reakce 2-keto-5-dialkylfosfonofuranu (například 2-acetyl-5-diethylfosfonofuranu) s dialkylformamiddialkylacetalem (například dimethylformamiddimethylacetalem) poskytne 1,3-dikarbonylový ekvivalent jako je 2-(3-dialkylamino-2-alkylakryloyl)-5-dialkylfosfonofuran (například 2-(3-dimethylaminoakryloyl)-5diethylfosfonofuran).

01.06.01

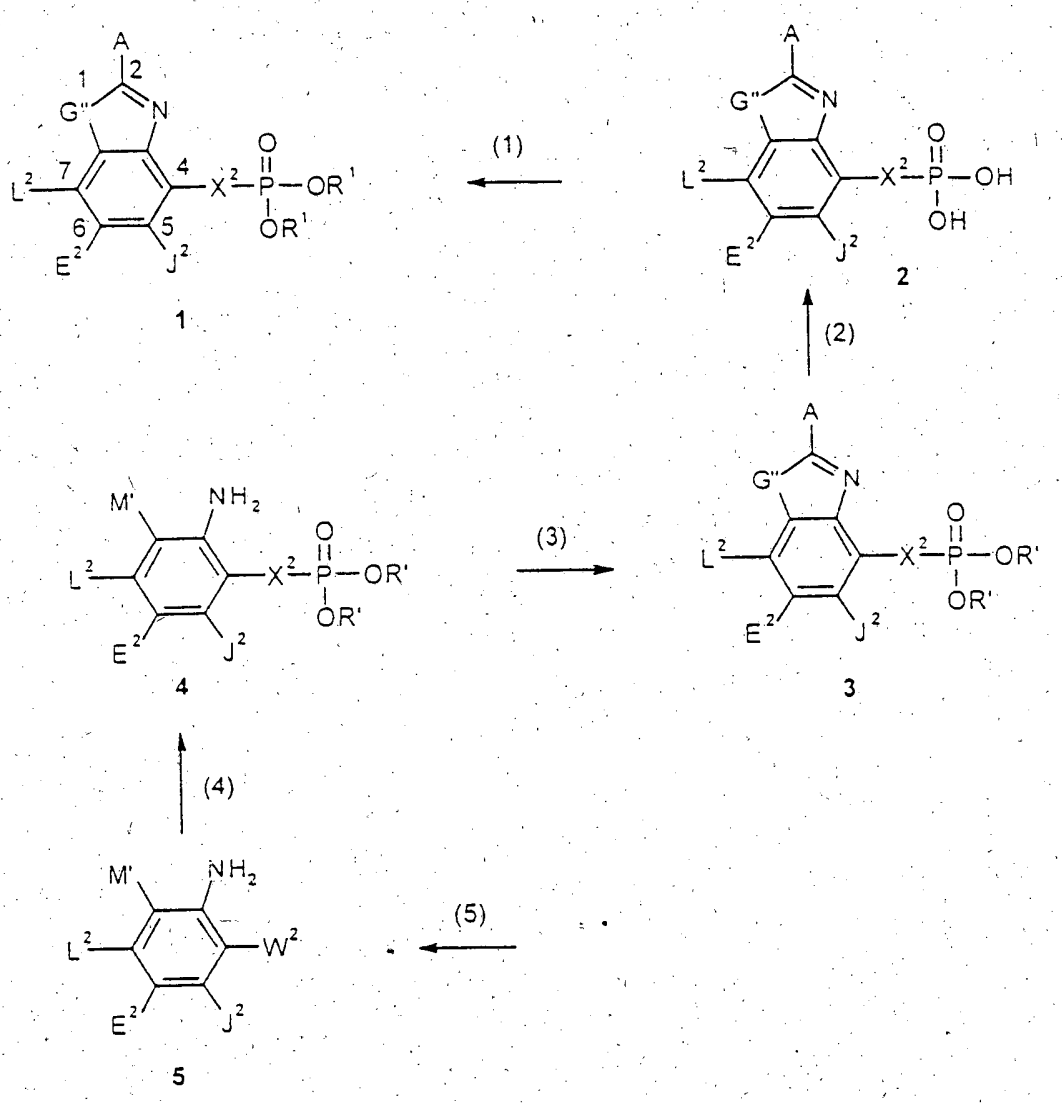
Předpokládá se, že výše popsané způsoby syntézy derivátů furanu se mohou přímo nebo po malých úpravách použít pro syntézu různých jiných vhodných meziproduktů, jako jsou arylfosfonátestery (například thienylfosfonátestery, fenylfosfonátestery nebo pyridylfosfonátestery).

Lze očekávat, že když vhodné výše popsané syntetické způsoby lze upravit pro paralelní syntézu buď na pevné fázi nebo v roztoku za dosažení rychlého SAR (vztahu mezi aktivitou a strukturou) při vývoji inhibitorů FBPázy podle vynálezu, budou poskytované způsoby vývoje těchto reakcí úspěšné.

Oddíl 2

Syntéza sloučenin vzorce X

Syntéza sloučenin podle předkládaného vynálezu typicky zahrnuje některé nebo všechny následující obecné kroky: (1) přípravu fosfonátového proléčiva; (2) odstranění chránící skupiny z esteru fosfonátu; (3) přípravu heterocyklu; (4) zavedení fosfonátové složky; (5) syntézu derivátu anilinu. Krok (1) a krok (2) jsou diskutovány v oddíle 1 a diskuse kroku (3), kroku (4) a kroku (5) je uvedena dále. Tyto způsoby jsou také obecně využitelné pro přípravu sloučeniny vzorce X, kde obě skupiny Y nejsou skupina -O-.



(3) **Příprava heterocyklu**

i. Benzothiazolový kruhový systém

Sloučeniny vzorce 3, kde G´´ je S, tj. benzothiazoly, se mohou připravit za použití různých syntetických přístupů popsaných v literatuře.Jako příklady jsou uvedeny dva z nich, které jsou diskutovány dále. Jedním způsobem je modifikace komerčně dostupných derivátů benzothiazolu za získání vhodných funkčních skupin na benzothiazolovém kruhu. Jiným způsobem je anelace různých anilinů (například sloučeniny vzorce 4) za vzniku

01.06.01

thiazolové části benzothazolového kruhu. Například sloučeniny vzorce 3, kde G'' = S, A = NH_2, L^2, E^2, J^2 = H, X^2 = CH_2O a R' = Et se mohou připravit z komerčně dostupného 4-methoxy-2-aminothiazolu prostřednictvím dvoukrokové sekvence: konverze 4-methoxy-2-aminobenzothiazolu na 4-hydroxy-2-aminobenzothiazol s činidlem, jako je BBr_3 (Node, M.; a kol., J. Org. Chem. 45, 2243-2246, 1980) nebo $AlCl_3$ v přítomnosti thiolu (například EtSH) (McOmie, J. F. W.; a kol. Org. Synth., Collect. Vol. V, 412, 1973), po které následuje alkylace fenolové skupiny diethylfosfonomethyltrifluormethylsulfonátem (Phillion, D. P.; a kol. Tetrahedron Lett. 27, 1477-1484, 1986) v přítomnosti vhodné báze (například hydridu lithného) v polárním aprotickém rozpouštědle (například dimethylformamidu) za získání požadované sloučeniny.

Některé způsoby se mohou použít pro převedení různých anilinů na benzothiazoly (Sprague, J. M.; Land, A. H. Heterocycle. Compd. 5, 506-13, 1957). Například, 2-aminobezothiazoly (vzorec 3, kde A = NH_2) se mohou připravit anelací sloučenin vzorce 4, kde W^2 = H, za použití různých běžných způsobů. Jeden způsob zahrnuje reakci vhodně substituovaného anilinu se směsí KSCN a $CuSO_4$ v methanolu za získání substituovaného 2-aminobezothiazolu (Ismail, I. A.; Sharp, D. E; Chedekel, M. R. J. Org. Chem. 45, 2243-2246, 1980). Alternativně, 2aminobenzothiazol se může také připravit reakcí bromu v přítomnosti KSCN v kyselině octové (Patil, D. G.; Chedekel, M. R. J. Org. Chem. 49, 997-1000, 1984). Například reakce substituovaných fenylthiomočovin s bromem v dichlormethanu poskytne substituované 2-aminobenzothiazoly (Patil, D. G.; Chedekel, M. R., J. Org. Chem. 49, 997-1000, 1984). 2-Aminobenzothiazoly se mohou také připravit kondenzací ortho-jod-anilinů s thiomočovinou v přítomnosti niklového katalyzátoru ($NiCl_2(PPh_3)_2$) (Takagi, K. Chem. Lett. 265-266, 1986).

01.06.01

Benzothiazoly mohou podléhatelektrofilní aromatické substituci za získání benzothiazolů substituovaných v poloze 6 (Sprague, J. M.; Land, A. H. Heterocycle. Compd. 5, 606-13, 1957). Například bromace sloučeniny vzorce 3, kde G´´ = S, A = NH_2, L^2, E^2, J^2 = H, X^2 = CH_2O a R' = Et, bromem v polárních rozpouštědlech, jako je kyselina octová, poskytne sloučeninu vzorce 3, kde E^2 = Br.

Dále, sloučeniny vzorce 3, kde A je atom halogenu, atom vodíku, alkoxyskupina, alkylthioskupina nebo alkylová skupina, se mohou připravit z odpovídajících aminosloučenin (Larock, Comprehensive organic transformations, VCH, New York, 1989; Trost, Comprehensive organic synthesis; Pergamon press, New York, 1991).

ii. Benzoxazoly:

Sloučeniny vzorce 3, kde G´´ = O, tj. benzoxazoly, se mohou připravit anelací ortho-aminofenolů vhodným činidlem (například kyanogenhalogenidem (A=NH_2; Alt, K. O.; a kol., J. Heterocyclic Chem. 12, 775, 1975) nebo kyselinou octovou (A = CH_3; Saa, J. M.; J. Org.Chem. 57, 589-594, 1992) nebo trialkylorthoformiátem (A=H; Org. Prep. Proced. Int., 22, 613, 1990)).

(4) Zavedení fosfonátové složky:

Sloučeniny vzorce 4 (kde X^2=CH_2O a R'=alkylová skupina) se mohou připravit různými způsoby (například pomocí alkylace a nukleofilní substituce). Typicky se sloučeniny vzorce 5, kde M´ je hydroxylová skupina, reagují s vhodnou bází (například hydridem sodným) v polárním aprotickém rozpouštědle (například dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu) a získaný fenoxidový anion se může alkylovat vhodným elektrofilem s výhodou s přítomnou fosfonátovou složkou (například diethyljodmethylfosfo-

01.06.01

nátem, diethyltrifluormethylsulfonomethylfosfonátem, diethyl-p-methyltoluensulfonomethylfosfonátem). Alkylační způsob se může použít u prekurzorních sloučenin vzorce 5, kde je přítomna fenolová skupina a ta se může alkylovat složkou obsahující fosfonát. Alternativně se sloučeniny vzorce 4 mohou také připravit nukleofilní substitucí prekurzorních sloučenin na sloučeniny vzorce 5 (kde je v ortho poloze vzhledem k nitroskupině přítomna halogenová skupina, s výhodou atom fluoru nebo atom chloru). Například sloučenina vzorce 4 (kde X^2=CH_2O a R'=Et) se může připravit z derivátu 2-chlor-1-nitrobenzenu reakcí s $NaO-CH_2P(O)(OEt)_2$ v dimethylformamidu. Podobně se mohou připravit sloučeniny vzorce 4, kde X^2 = -alkyl-S- nebo -alkyl-N- can also be made.

(5) Syntéza derivátu anilinu:

Je známo mnoho syntetických způsobů pro přípravu derivátů anilinu a tyto způsoby se mohou použít pro syntézu vhodných meziproduktů, které mohou vést ke sloučenině vzorce X. Například různé alkenylové skupiny nebo arylové skupiny se mohou zavést na benzenový kruh prostřednictvím reakcí katalyzovaných přechodnými kovy (Kasibhatla, S. R., a kol. WO 98/39343 a odkazy zde citované); aniliny se mohou připravit z odpovídajících nitroderivátů pomocí redukčních reakcí (například hydrogenačních reakcí v přítomnosti 10% palladia na uhlí nebo redukcí za použití chloridu cínatého v chlorovodíku (Patil, D. G.; Chedekel, M. R. J. Org. Chem. 49, 997-1000, 1984)).

Oddíl 3

Syntéza substituovaných 1,3-hydroxaminů a 1,3-diaminů

Je známo mnoho syntetických způsobů přípravy substituovaných 1,3-hydroxyaminů a 1,3-diaminů díky častému výskytu těchto

01.06.01

funkčních skupin v přírodních sloučeninách. Dále jsou uvedeny některé z těchto způsobů: 1. syntéza substituovaných 1,3-hydroxyaminů; 2. syntéza substituovaných 1,3-diaminů a 3. syntéza chirálních substituovaných 1,3-hydroxyaminů a 1,3-diaminů.

i. syntéza substituovaných 1,3-hydroxyaminů:

1,3-Dioly popsané výše se mohou selektivně převést buď na hydroxyaminy nebo na odpovídající diaminy převedením hydroxylových funkčních skupin na odstupující skupiny a reakcí s bezvodým amoniakem nebo požadovaným primárním nebo sekundárním aminem (Corey, a kol., Tetrahedron Lett., 1989, 30, 5207: Gao, a kol., J. Org. Chem., 1988, 53, 4081). Podobné transformace lze dosáhnout přímo z alkoholů za podmínek typu Mitsunobeho reakce (Hughes, D. L., Org. React., 1992, 42). Obecný způsob syntézy 3-aryl-3-hydroxy-propan-1-aminového typu proléčiv zahrnuje kondenzaci aldolového typu arylesterů s alkylnitrily, následovanou redukcí vznikajícího substituovaného benzoylacetonitrilu (Shih a kol., Heterocycles, 1986, 24, 1599). Způsob se může také upravit pro přípravu aminopropanolů substituovaných v poloze 2 za použití substituovaného alkylnitritu.V jiném přístupu se proléčivo typu 3-aryl-3-amino-propan-1-olu syntetizuje z arylaldehydů kondenzací kyseliny malonové v přítomnosti octanu amonného, následované redukcí vznikající substituované aminokyseliny. Oba tyto způsoby umožňují zavedení mnoha substituentů na arylovou skupinu (Shih, a kol., Heterocycles., 1978, 9, 1277). V alternativním přístupu substituované organolithné sloučeniny 1-amino-1-arylethylového dianiontu generované ze sloučenin styrenového typu podléhají adici karbonylovými sloučeninami za získání různé W, W' substituce pomocí různých karbonylových sloučenin (Barluenga, a kol., J. Org. Chem., 1979, 44, 4798).

01.06.01

ii. syntéza substituovaných 1,3-diaminů:

Substituované 1,3-diaminy se syntetizují z různých substrátů. Arylglutaronitrily se mohou také transformovat na diaminy substituované v poloze 1 pomocí hydrolýzy na amid a Hoffmanovým přesmykem (Bertochio, a kol., Bull. Soc. Chim. Fr, 1962, 1809). Substituce malononitrilu umožní různé substituce Z elektrofilním zavedením následovaným hydrodovou redukcí na odpovídající diaminy. V jiném přístupu reaguje cinnamaldehyd s hydraziny nebo substituovanými hydraziny na odpovídající pyrazoliny, které po katalytické hydrogenaci vedou k substituovaným 1,3-diaminům (Weinhardt, a kol., J Med. Chem., 1985, 28, 694). Vysoká trans-diastereoselectivita 1,3-substituce je také dosažitelná pomocí Grignardovy adice na pyrazoliny, po které následuje redukce (Alexakis, a kol., J. Org. Chem., 1992, 576, 4563). 1-Aryl-1,3-diaminopropany se také připraví diboranovou redukcí 3-amino-3-arylakrylonitrilů, které se připraví z aromatických sloučenin substituovaných nitrilem (Dornow, a kol., Chem. Ber., 1949, 82, 254). Redukce 1,3-diiminů získaných z odpovídajících 1,3-karbonylových sloučenin jsou jiným zdrojem 1,3-diaminových proléčiv, která poskytují celou řadu aktivačních skupin V a/nebo Z (Barluenga, a kol., J. Org. Chem., 1983, 48, 22S5).

iii. Syntéza chirálních substituovaných 1,3-hydroxyaminů a 1,3-diaminů

Enantiomerně čisté 3-aryl-3-hydroxypropan-1-aminy se syntetizují CBS enantioselektivní katalytickou reakcí -chlorpropiofenonu následovanou záměnou halogenové skupiny za vzniku sekundárních nebo primárních aminů (Corey, a kol., Tetrahedron Lett., 1989, 30, 5207). Chirální proléčiva typu 3-aryl-3-aminopropan-1-olu se mohou získat 1,3-dipolární adicí chirálně

čistého olefinu a substituovaného nitronu arylaldehydu následovanou redukcí získaného isoxazolidinu (Koizumi, a kol., J. Org. Chem., 1982, 47, 4005). Chirální provedení 1,3-polární adice za vzniku substituovaných isoxazolidinů se také dosáhne chirálními fosfinpalladiovými komplexy vznikajícími enantioselektivní přípravou aminoalkoholů (Hori, a kol., J. Org. Chem., 1999, 64, 5017). Alternativně se opticky čisté substituované aminoalkoholy substituované v poloze 1 arylovou skupinou získají selektivním otevřením kruhu odpovídajících chirálních epoxyalkoholů požadovanými aminy (Canas a kol., Tetrahedron Lett., 1991, 32, 6931).

Jsou známé některé způsoby diastereoselektivní syntézy 1,3-disubstituovaných aminoalkoholů. Například reakce (E)-N-cinnamyltrichloracetamidu s kyselinou chlornou vede k trans-dihydrooxazinu, který lze snadno hydrolyzovat na erythro—chlor—hydroxy—fenylpropanamin s vysokou diastereoselektivitou (Commercon a kol., Tetrahedron Lett., 1990, 31, 3871). Diastereoselektivního vzniku 1,3-aminoalkoholů se také dosáhne reduktivní 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 s vysokou stereoselektivitou pomocí selektivní hydridové redukce (Barluenga a kol., J. Org. Chem., 1992, 57, 1219).

Všechny výše uvedené způsoby se mohou použít při přípravě odpovídajících V-Z nebo V-W anelovaných chirálních aminoalkoholů. Dále jsou tyto opticky čisté aminoalkoholy také zdrojem opticky čistých diaminů, které lze získat pomocí způsobů, které jsou popsané v dřívějším oddíle.

01.06.01

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 množství0,05 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 bylo uvedeno výše.

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, syrupy nebo elixíry. Kompozice určené pro orální podávání se mohou připravit podle postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známé pro přípravu farmaceutických kompozic a tyto kompozice mohou obsahovat jedno nebo více

01.06.01

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 činidla usnadňující rozpad, 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 mikroopouzdřování 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 al-

01.05.01

koholem 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 parafin. 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 gumy, jako je arabská guma a tragakant, přírodní fosfatidy, jako je só-

01-05-01

jový 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 suspendujících 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-butandiolu 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

01.06.01

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, zesítěným povidonem, zesítěnou 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

01.06.01

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 jsou sloučeniny vzorce I a X citlivé 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 ústní 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. Injek-

01.06.01

ční 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 uhládání 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 nadprodukci glykogenu.

Inhibitory FBPázy se také mohou použít pro léčení nebo prevenci onemocnění souvisejících se zvýšenou hladinou insulinu. Zvýšená hladina insulinu souvisí se zvýšeným nebezpečím kardiovaskulárních komplikací a atherosklerózy (Folsom a kol., Stroke, 25: 66-73 (1994); Howard, G. a kol., Circulation 93:

01.06.01

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 diabetiční (nebo pre-diabetiční, tj. bez zvýšené produkce glukózy v játrech „dále HGO" nebo trvalé hladiny glukózy v krvi). Zvýšená absorpce glukózy v játrech bude snižovat vylučování insulinu a tedy snižovat nebezpečí onemocnění nebo komplikací, které vyplývají ze zvýšené hladiny insulinu v krvi.

Jedním aspektem podle předkládaného vynálezu je použití nové metodologie cyklických 1,3-propanylesterů, která vede k účinné konverzi cyklického fosf(oramid)átu. Sloučeniny obsahující fosfonát prostřednictvím enzymů p450 se nalézají ve velkém množství v játrech a dalších tkáních obsahujících tyto specifické enzymy.

V aspektu podle předkládaného vynálezu se může tento přístup založený na proléčivu také použít k prodloužení farmakodynamického poločasu rozpadu, protože fosf(oramid)áty podle předkládaného vynálezu mohou preventivně působit proti působení enzymů, které degradují mateřské léčivo.

V aspektu podle předkládaného vynálezu se může tento přístup založený na proléčivu také použít k dosažení prodlouženého dodávání mateřského léčiva, protože různá nová proléčiva se pomalu oxidují v játrech různými rychlostmi.

Nový přístup prostřednictvím cyklického 1,3-propanylesteru podle předkládaného vynálezu se může také použít pro zvýšení distribuce příslušného léčiva v játrech, která obsahují velké množství isoenzymu p450 zodpovědného za oxidaci cyklického 1,3-propanylesteru podle předkládaného vynálezu; takže vznikne volný fosf(oramid)át.

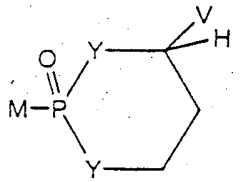
01.06.01

V jiném aspektu podle předkládaného vynálezu mohou proléčiva založená na fosf(oramid)átu zvýšit orální biologickou využitelnost léčiva.

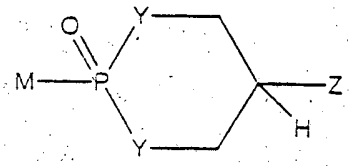
Tyto aspekty jsou podrobněji popsány níže.

Důkaz o jaterní specifičnosti se může také podat *in vivo* po orálním a i.v. podání léčiv tak, jak je popsáno v příkladu E.

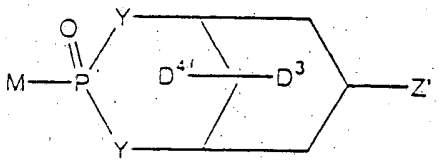
Léčivo se také detekuje v játrech po podávání léčiva vzorce VI až VIII, jak je uvedeno níže:



VI



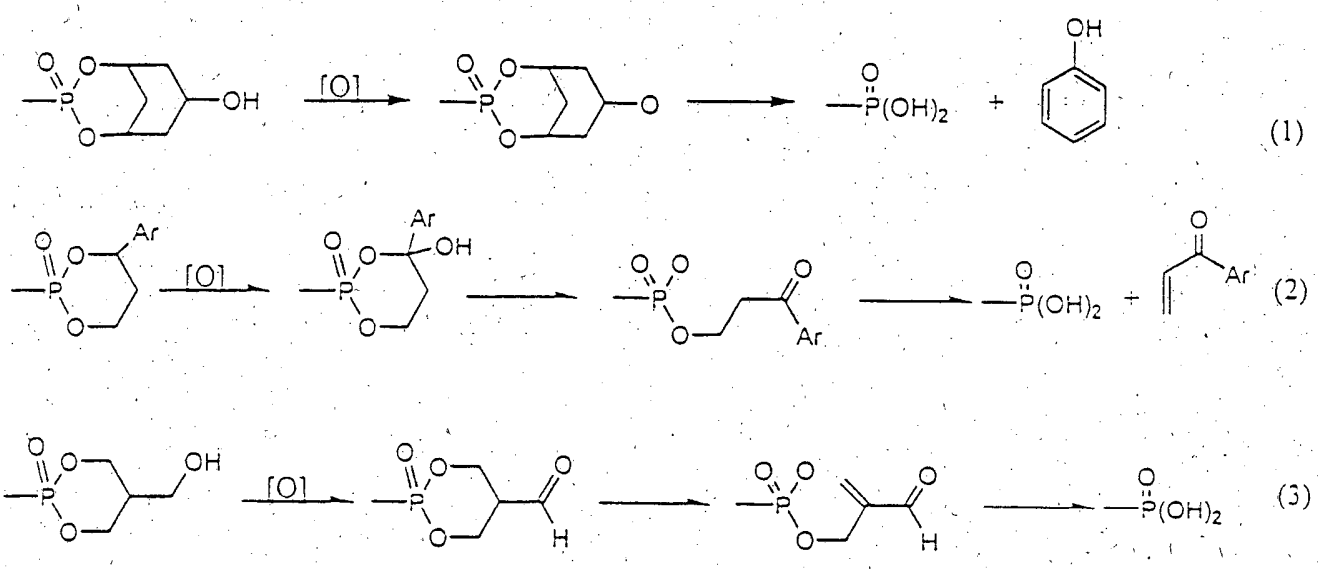
VII



VIII

Proléčiva vzorce VI, VII a VIII jsou zvláčtě výhodná.

Mechanismus štěpení může probíhat následujícími mechanismy. Další důkaz těchto mechanismů lze provést analýzou vedlejších produktů štěpení. Proléčiva vzorce VI, kde Y je skupina -O-, generují fenylvinylketon, zatímco se ukázalo, že proléčiva vzorce VIII generují fenol (příklad H).



Ačkoli se estery podle předkládaného vynálezu neomezují mechanismem uvedeným výše, obecně každý ester obsahuje skupinu nebo atom schopný mikrosomální oxidace (například alkohol, benzylový methinový proton), který generuje meziprodukt, který se štěpí na mateřskou sloučeninu ve vodném roztoku prostřednictvím β-eliminace fosf(oramid)átové kyseliny.

Příklady provedení vynálezu

1. Syntéza sloučenin vzorce I

Příklad 1

Příprava 5-diethylfosfono-2-furaldehydu (1)

Krok A

Roztok 1 mmol diethylacetalu 2-furaldehydu v tetrahydrofuranu se při -78 °C reaguje s 1 mmol n-BuLi. Po 1 hodině se přidá 1,2 mmol diethylchlorfosfátu a reakční směs se míchá 40 minut. Po extrakci a odpaření se získá hnědý olej.

01.06.01

Krok B

Získaný hnědý olej se reaguje při 90 °C 4 hodiny s 80% kyselinou octovou. Po extrakci a chromatografii se získá sloučenina vzorce 1 ve formě čirého žlutého oleje. Alternativně se může tento aldehyd získat podle postupu popsaného níže.

Krok C

Roztok 1 mmol furanu v diethyletheru se 0,5 hodiny při -78 °C reaguje s 1 mmol TMEDA (N,N,N'N'-tetramethylethylendiamin) a 2 mmol n-BuLi. K reakční směsi se přidá 1,2 mmol diethylchlorfosfátu a reakční směs se míchá další hodinu. Po extrakci a destilaci se získá diethyl-2-furanfosfonát ve formě čirého oleje.

Krok D

Roztok 1 mmol diethyl-2-furanfosfonátu v tetrahydrofuranu se 20 minut reaguje při teplotě -78 °C s 1,12 mmol LDA (lithium-N,N-diisopropylamid). Přidá se 1,5 mmol methylformiátu a reakční směs se míchá 1 hodinu. Po extrakci a chromatografii se získá sloučenina vzorce 1 ve formě čirého žlutého oleje. S výhodou se může tento aldehyd připravit z 2-furaldehydu.

Krok E

Roztok 1 mmol 2-furaldehydu a 1 mmol N,N'-dimethylethylendiaminu v toluenu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem a vznikající voda se jímá pomocí Dean-Starkova zařízení. Po 2 hodinách se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a zbytek se destiluje za získání furan-2-(N,N'-dimethylimidazolidinu) ve formě bezbarvého oleje. Teplota varu 59 až 61 °C (0,4 kPa).

01.06.01

Krok F

Roztok 1 mmol furan-2-(N,N'-dimethylimidazolidinu) a 1 mmol TMEDA v tetrahydrofuranu se reaguje při teplotě -40 až -48 °C s 1,3 mmol n-BuLi. Reakční směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě 0 °C a potom se ochladí na -55 °C a reaguje se s roztokem 1,1 mmol diethylchlorfosfátu v tetrahydrofuranu. Po 12 hodinách míchání při 25 °C se reakční směs odpaří a extrahuje se za získání 5-diethylfosfonofuran-2-(N,N'-dimethylimidazolidinu) ve formě hnědého oleje.

Krok G

Roztok 1 mmol 5-diethylfosfonofuran-2-(N,N'-dimethyl- imidazolidinu) ve vodě se reaguje s koncentrovanou kyselinou sírovou při pH 1. Po extrakci a chromatografii se získá sloučenina 1 ve formě čirého, žlutého oleje.

Příklad 2

Příprava 5-diethylfosfono-2-[(1-oxolalkyl]furanů a 6-diethylfosfono-2-[(1-oxo)alkyl]pyridinů

Krok A

Roztok 1,3 mmol furanu v toluenu se 3,5 hodiny reaguje při 56 °C s 1 mmol 4-methylpentanové kyseliny, 1,2 mmol anhydridu trifluoroctové kyseliny a 0,1 mmol etherátu fluoridu boritého. Reakční směs se po ochlazení rozloží 1,9 mmol vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, filtruje se přes křemelinu. Po extrakci, odpaření a destilaci se získá 2-[(4-methyl-1-oxo)-pentyl]furan ve formě hnědého oleje (teplota varu 77 °C při 13,3 Pa).

01.06.01

Krok B

Roztok 1 mmol 2-[(4-methyl-1-oxo)pentyl)furanu v benzenu se reaguje s 2,1 mmol ethylenglykolu a 0,05 mmol p-toluensulfonové kyseliny za varu pod zpětným chladičem 60 hodin, a vznikající voda se jímá pomocí Dean-Starkovy aparatury. Přidá se 0,6 mmol tríethylorthoformiátu a získaná směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem další hodinu. Po extrakci a odpaření se získá 2-(2-furanyl)-2-[(3-methyl)butyl]-1,3-dioxolan ve formě oranžové kypaliny.

Krok C

Roztok 1 mmol 2-(2-furanyl)-2-[(3-methyl)butyl]-1,3-dioxolanu v tetrahydrofuranu se při -45 °C reaguje s 1 mmol TMEDA a 1,1 mmol n-BuLi a získaná reakční směs se míchá 1 hodinu při -5 až 0 °C. Získaná reakční směs se ochladí na -45 °C a pomocí kanyly se při -45 °C přidá k roztoku diethylchlorfosfátu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se postupně, během 1,25 hodiny ohřeje na teplotu místnosti. Po extrakci a odpaření se získá 2-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]-2-[(3-methyl)butyl)-1,3-dioxolan ve formě tmavého oleje.

Krok D

Roztok 1 mmol 2-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]-2-[(3-methyl)butyl]-1,3-dioxolanu v methanolu se 18 hodin při 60 °C reaguje s 0,2 mmol 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Po extrakci a destilaci se získá 5-diethylfosfono-2-[(4-methyl-1oxo)pentyl]-furan (2.1) ve formě světle oranžového oleje (teplota varu 152 - 156 °C, 13,3 Pa).

Podle tohoto postupu se připraví také následující sloučeniny:

01.06.01

(2.2) 5-diethylfosfono-2-acetylfuran: teplota varu 125 - 136 °C, 13,3 Pa.

(2.3) 5-diethylfosfono-2-[(1-oxo)butyl]furan: teplota varu 130 - 145 °C, 10,7 Pa.

Alternativně se mohou tato sloučeniny připravit pomocí následujících postupů:

Krok E

Roztok 1 mmol 2-[(4-methyl-1-oxo)pentyl]furanu (připraveného podle kroku A) v benzenu se reaguje s 2,1 mmol N,N-dimethylhydrazinu a 0,05 kyseliny trifluoroctové 6 hodin za varu pod zpětným chladičem. Po extrakci a odpaření se získá N,N-dimethylhydrazon 2-[(4-methyl-1-oxo)pentyl]furanu ve formě hnědé kapaliny.

Krok F

N,N-dimethylhydrazon 2-[(4-methyl-1-oxo)pentyl]furanu se reaguje podle postupu pospaného v kroku C za získání N,N-dimethylhydrazonu 2-[(4-methyl-1-oxo)pentyl]-5-diethylfosfonofuranu ve formě hnědé kapaliny, která se reaguje s 1,1 ekvivalentu chloridu měďnatého 6 hodin při 25 °C ve směsi ethanolu a vody. Po extrakci a destilaci se získá sloučenina 2.1 ve formě světle oranžového oleje.

Některé 5-diethylfosfono-2-[(1-oxo)alkyl]furany se připraví podle následujícího postupu:

Krok G

Roztok 1 mmol sloučeniny 1 a 1,1 mmol 1,3-propandithiolu v chloroformu se reaguje s 0,1 mmol etherátu fluoridu boritého 24 hodin při teplotě 25 °C. Po odpaření a chromatografii se

01.86.01

získá 2-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]-1,3-dithian ve formě světle žlutého oleje.

Roztok 1 mmol 2-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]-1,3-dithianu v tetrahydrofuranu se ochladí na -78 °C a reaguje se s 1,2 mmol n-BuLi. Po 1 hodině při -78 °C se reační směs reaguje s cyklopropanmethylbromidem a reakční směs se míchá další hodinu při -78 °C. Po extrakci a chromatografii se získá 2-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]-2-cyklopropanmethyl-1,3-dithian ve formě oleje.

Roztok 1 mmol 2-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]-2-cyklopropanmethyl-1,3-dithianu ve směsi acetonitrilu a vody se reaguje s 2 mmol [bis(trifluoracetoxy)jod]benzenu 24 hodin při teplotě 25 °C. Po extrakci a chromatografii se získá 5-diethylfosfono-2-(2-cyklopropylacetyl)furan ve formě oranžového oleje.

Podle tohoto postupu se připraví následující sloučeniny:
(2.4) 5-Diethylfosfono-2-(2-ethoxykarbonylacetyl)furan
(2.5) 5-Diethylfosfono-2-(2-methylthioacetyl)furan
(2.6) 6-Diethylfosfono-2-acetylpyridin

Příklad 3

Příprava 4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolu, 4-[2-(6fosfono)pyridyl]thiazolu a 4-[2-(5-fosfono)furanyl]selenazolů

Krok A

Roztok 1 mmol sloučeniny 2.1 v ethanolu se reaguje s 2,2 mmol bromidu měďnatého 3 hodiny za varu pod zpětným chladičem. Ochlazená reakční směs se filtruje a filtrát se odpaří do sucha. Získaný tmavý olej se čistí pomocí chromatografie za získání 5-diethylfosfono-2-[(2-brom-4-methyl-1-oxo)pentyl]furanu ve formě oranžového oleje.

01.86.01

Krok B

Roztok 1 mmol 5-diethylfosfono-2-[(2-brom-4-methyl-1oxo)pentyl]furanu a 2 mmol thiomočoviny v ethanolu se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Ochlazená reakční směs se odpaří do sucha a získaná žlutá pěna se suspenduje v nasyceném vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného (pH = 8). Získaná žlutá pevná látka se odfiltruje za získání 2-amino-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazolu.

Krok C

Roztok 1 mmol 2-amino-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazolu v dichlormethanu se reaguje 8 hodin při 25 °C s 10 mmol bromtrimethylsilanu. Reakční směs se odpaří do sucha a zbytek se suspenduje ve vodě. Získaná pevná látka se odfiltruje a získá se 2-amino-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-thiazol (3.1) ve formě bělavé pevné látky. Teplota tání > 250 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{15}N_2O_4P_5$ + 1,25 HBr: C: 32,75; H: 4,06; N: 6,94. Nalezeno: C: 32,39; H: 4,33; N: 7,18.

Podle postupu pospaného výše nebo v některých případech po mírných úpravách za použití běžných způsobů se připraví následující sloučeniny:

(3.2) 2-Methyl-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{16}NO_4PS$ + HBr + 0,1 CH_2Cl_2: C: 37,20; H: 4,44; N: 3,58. Nalezeno: C: 37,24; H: 4,56; N: 3,30.

(3.3) 4-[2-(5-Fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_7H_6NO_4PS$ + 0,65 HBr: C: 29,63; H: 2,36; N: 4,94. Nalezeno: C: 29,92; H: 2,66; N: 4,57.

01.06.01

(3.4) 2-Methyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání 235 - 236 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_8NO_4PS$ + 0,25 H_2O: C: 38,48; H: 3,43; N: 5,61. Nalezeno: C: 38,68; H: 3,33; N: 5,36.

(3.5) 2-Fenyl-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{17}H_{18}NO_4PS$ + HBr; C: 45,96; H: 4,31; N: 3,15. Nalezeno: C: 45,56; H: 4,26; N: 2,76.

(3.6) 2-Isopropyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání 194 - 197 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{12}NO_4PS$: C: 43,96; H: 4,43; N: 5,13. Nalezeno: C: 43,70; H: 4,35; N: 4,75.

(3.7) 5-Isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání 164 - 166 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{14}NO_4PS$: C: 45,99; H: 4,91; N: 4,88. Nalezeno: C: 45,63; H: 5,01; N: 4,73.

(3.8) 2-Aminothiokarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání 189 - 191 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_7N_2O_4PS_2$: C: 33,10; H: 2,43; N: 9,65. Nalezeno: C: 33,14; H: 2,50; N: 9,32.

(3.9) 2-(1-Piperidyl)-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{16}H_{23}N_2O_4PS$ + 1,3 HBr: C: 40,41; H: 5,15; N: 5,89. Nalezeno: C: 40,46; H: 5,36; N: 5,53.

(3.10) 2-(2-Thienyl)-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{15}H_{16}NO_4PS_2$ + 0,75 H_2O: C: 47,05; H: 4,61; N: 3,66. Nalezeno: C: 47,39; H: 4,36; N: 3,28.

(3.11) 2-(3-Pyridyl)-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{16}H_{17}N_2O_4PS$ + 3,75HBr: C: 28,78; H: 3,13; N: 4,20. Nalezeno: C: 28,73; H: 2,73; N: 4,53.

01.06.01

(3.12) 2-Acetamido-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání 179 - 181 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{13}H_{17}N_2O_5PS$ + 0,25 H_2O: C: 44,76; H: 5,06; N: 8,03. Nalezeno: C: 44,73; H: 5,07; N: 7,89.

(3.13) 2-Amino-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_7H_7N_2O_4PS$: C: 34,15; H: 2,87; N: 11,38. Nalezeno: C: 33,88; H: 2,83; N: 11,17.

(3.14) 2-Methylamino-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání 202 - 205 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{17}N_2O_4PS$ + 0,5 H_2O: C: 44,30; H: 5,58; N: 8,60. Nalezeno: C: 44,67; H: 5,27; N: 8,43.

(3.15) 2-(N-amino-N-methyl)amino-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)-furanyl]thiazol. Teplota tání 179 - 181 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{18}N_3O_4PS$ + 1,25 HBr: C: 33,33; H: 4,49; N: 9,72. Nalezeno: C: 33,46; H: 4,81; N: 9,72.

(3.16) 2-Amino-5-methyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání 200-220 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_9N_2O_4PS$ + 0,65 HBr: C: 30,72; H: 3,11; N: 8,96. Nalezeno: C: 30,86; H: 3,33; N: 8,85.

(3.17) 2,5-Dimethyl-4-(2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání 195 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{10}NO_4PS$ + 0,7 HBr: C: 34,22; H: 3,41; N: 4,43. Nalezeno: C: 34,06; H: 3,54; N: 4,12.

(3.18) 2-Aminothiokarbonyl-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{15}N_2O_4PS_2$ + 0,1 HBr+ 0,3 EtOAc: C: 41,62; H: 4,63; N: 7,35. Nalezeno: C: 41,72; H: 4,30; N: 7,17.

01.06.01

(3.19) 2-Ethoxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání 163 - 165 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{10}NO_6PS$ + 0,5 H_2O: C: 38,47; H: 3,55; N: 4,49. Nalezeno: C: 38,35; H: 3,30; N: 4,42.

(3.20) 2-Amino-5-isopropyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{13}N_2O_4PS$ + 1 HBr: C: 32,53; H: 3,82; N: 7,59. Nalezeno: C: 32,90; H: 3,78; N: 7,65.

(3.21) 2-Amino-5-ethyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání > 250 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{11}N_2O_4PS$: C: 39,42; H: 4,04; N: 10,22. Nalezeno: C: 39,02; H: 4,15; N: 9,92.

(3.22) 2-Kyanomethyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání 204 - 206 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_7N_2O_4PS$: C: 40,01; H: 2,61; N: 10,37. Nalezeno: C: 39,69; H: 2,64; N: 10,03.

(3.23) 2-Aminothiokarbonylamino-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání 177 - 182 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{16}N_3O_4PS_2$ + 0,2 hexan + 0,3 HBr: C: 39,35; H: 4,78; N: 10,43. Nalezeno: C: 39,61; H: 4,48; N: 10,24.

(3.24) 2-Amino-5-propyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání 235-237 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{13}N_2O_4PS$ + 0,3 H_2O: C: 40,90; H: 4,67; N: 9,54. Nalezeno: C: 40,91; H: 4,44; N: 9,37.

(3.25) 2-Amino-5-ethoxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání 248-250 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{11}N_2O_6PS$ + 0,1 HBr: C: 36,81; H: 3,43; N: 8,58. Nalezeno: C: 36,99; H: 3,35; N: 8,84.

03.05.01

(3.26) 2-Amino-5-methyithio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání 181-184 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_9N_2O_4PS_2$ + 0,4 H_2O: C: 32,08; H: 3,30; N: 9,35. Nalezeno: C:32,09; H: 3,31; N: 9,15.

(3.27) 2-Amino-5-cyklopropyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{11}N_2O_4PS$ + 1 H_2O + 0,75 HBr: C: 32,91; H: 3,80; N: 7,68. Nalezeno: C: 33,10; H: 3,80; N: 7,34.

(3.28) 2-Amino-5-methansulfinyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání > 250 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_9N_2O_5PS_2$ + 0,35 NaCl: C: 29,23; H: 2,76; N: 8,52. Nalezeno: C: 29,37; H: 2,52; N: 8,44.

(3.29) 2-Amino-5-benzyloxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{15}H_{13}N_2O_6PS$+ 0,2 H_2O: C: 46,93; H: 3,52; N: 7,30. Nalezeno: C: 46,64; H: 3,18; N: 7,20.

(3.30) 2-Amino-5-cyklobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{13}N_2O_4PS$ + 0,15 HBr + 0,15 H_2O: C: 41,93; H: 4,30; N: 8,89. Nalezeno: C: 42,18; H: 4,49; N: 8,53.

(3.31) Hydrobromid 2-amino-5-cyklopropyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolu. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{11}N_2O_4PSBr$ + 0,73 HBr + 0,15 MeOH + 0,5 H_2O: C: 33,95; H: 3,74; N: 7,80; S: 8,93; Br: 16,24. Nalezeno: C: 33,72; H: 3,79; N: 7,65; S: 9,26; Br: 16,03.

(3.32) dihydrobromid 2-amino-5-[(N,N-dimethyl)aminomethyl]-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolu. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{16}N_3O_4Br_2PS$ + 0,8 CH_2Cl_2: C: 24,34; H: 3,33; N: 7,88. Nalezeno: C: 24,23; H: 3,35; N: 7,64.

(3.33) 2-Amino-5-methoxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání 227 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_9N_2O_6PS$ + 0,1 H_2O + 0,2 HBr: C: 33,55; H: 2,94; N: 8,69. Nalezeno: C: 33,46; H: 3,02; N: 8,49.

(3.34) 2-Amino-5-ethylthiokarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-thiazol. Teplota tání 245 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{11}N_2O_5PS_2$: C: 35,93; H: 3,32; N: 8,38. Nalezeno: C: 35,98; H: 3,13; N: 8,17.

(3.35) 2-Amino-5-propyloxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-thiazol. Teplota tání 245 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{13}N_2O_6PS$: C: 39,76; H: 3,94; N: 8,43. Nalezeno: C: 39,77; H: 3,72; N: 8,19.

(3.36) 2-Amino-5-benzyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{14}H_{13}N_2O_4PS$ + H_2O: C: 47,46; H: 4,27; N: 7,91. Nalezeno: C: 47,24; H: 4,08; N: 7,85.

(3.37) dihydrobromid 2-amino-5-[(N,N-diethyl)aminomethyl]-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolu. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{20}N_3O_4Br_2PS$ + 0,1 HBr + 1,4 MeOH: C: 29,47; H: 4,74; N: 7,69. Nalezeno: C: 29,41; H: 4,60; N: 7,32.

(3.38) 2-Amino-5-[(N,N-dimethyl)karbamoyl]-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{12}N_3O_5PS$ + 1,3 HBr + 1,0 H_2O + 0,3 Aceton: C: 28,59; H: 3,76; N: 9,18. Nalezeno: C: 28,40; H: 3,88; N: 9,01.

(3.39) 2-Amino-5-karboxyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_7N_2O_6PS$ + 0,2 HBr + 0,1 H_2O: C: 31,18; H: 2,42; N: 9,09. Nalezeno: C: 31,11; H: 2,42; N: 8,83.

01.06.01

(3.40) 2-Amino-5-isopropyloxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání 240 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{13}N_2O_6PS$: C: 39,76; H: 3,94; N: 8,43. Nalezeno: C: 39,42; H: 3,67; N: 8,09.

(3.41) 2-Methyl-5-ethyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{12}O_4PNS$ + 0,75 HBr + 0,35 H_2O: C: 36,02; H: 4,13; N: 4,06. Nalezeno: C: 36,34; H: 3,86; N: 3,69.

(3.42) 2-Methyl-5-cyklopropyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{12}NO_4PS$ + 0,3 HBr + 0,5 $CHCl_3$: C: 37,41; H: 3,49; N: 3,79. Nalezeno: C: 37,61; H: 3,29; N: 3,41.

(3.43) 2-Methyl-5-ethoxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{12}NO_6PS$: C: 41,64; H: 3,81; N: 4,40. Nalezeno: C: 41,61; H: 3,78; N: 4,39.

(3.44) 2-[(N-acetyl)amino]-5-methoxymethyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{13}N_2O_6PS$ + 0,15 HBr: C: 38,36; H: 3,85; N: 8,13. Nalezeno: C: 38,74; H: 3,44; N: 8,13.

(3.45) dihydrobromid 2-amino-5-(4-morfolinyl)methyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolu. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{18}Br_2N_3O_5PS$ + 0,25 HBr: C: 27,33; H: 3,49; N: 7,97. Nalezeno: C: 27,55; H: 3,75; N: 7,62.

(3.46) 2-Amino-5-cyklopropylmethoxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)-furanyl]thiazol. Teplota tání 238 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{13}N_2O_6PS$: C: 41,86; H: 3,81; N: 8,14. Nalezeno: C: 41,69; H: 3,70; N: 8,01.

(3.47) N,N-dicyklohexylamoniová sůl 2-amino-5-methylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolu. Teplota tání > 250 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_9N_2O_4PS_2$+ 1,15 $C_{12}H_{23}N$: C: 52,28; H: 7,13; N: 8,81. Nalezeno: C: 52,12; H: 7,17; N: 8,81.

(3.48) 2-[(N-Dansyl)amino]-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{23}H_{26}N_3O_6PS_2$ + 0,5 HBr: C: 47,96; H: 4,64; N: 7,29. Nalezeno: C: 48,23; H: 4,67; N: 7,22.

(3.49) 2-Amino-5-(2,2,2-trifluorethyl)-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_8N_2F_3O_4PS$: C:32,94, H:2,46, N:8,54. Nalezeno: C:32,57, H:2,64, N:8,14.

(3.50) 2-Methyl-5-methylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{10}NO_4PS_2$: C: 37,11; H: 3,46; N: 4,81. Nalezeno: C: 36,72; H: 3,23; N: 4,60.

(3.51) Amoniová sůl 2-amino-5-methylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolu. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_{12}N_3O_4PS_2$: C: 31,07; H: 3,91; N: 13,59. Nalezeno: C: 31,28; H: 3,75; N: 13,60.

(3.52) 2-Kyano-5-ethyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_9N_2O_4PS$: C: 42,26; H: 3,19; N: 9,86. Nalezeno: C: 41,96; H: 2,95; N: 9,76.

(3.53) 2-Amino-5-hydroxymethyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_9N_2O_5PS$: C: 34,79; H: 3,28; N: 10,14. Nalezeno: C: 34,57; H: 3,00; N: 10,04.

(3.54) 2-Kyano-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{13}N_2O_4SP$+ 0,09 HBr: C: 46,15; H: 4,20; N: 8,97. Nalezeno: C: 44,81; H: 3,91; N: 8,51.

01.06.01

(3.55) hydrobromid 2-amino-5-isopropylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolu. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{14}BrN_2O_4PS_2$: C: 29,94; H: 3,52; N: 6,98. Nalezeno: C: 30,10; H: 3,20; N: 6,70.

(3.56) 2-Amino-5-fenylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{13}H_{11}N_2O_4PS_2$: C: 44,07; H: 3,13; N: 7,91. Nalezeno: C: 43,83; H: 3,07; N: 7,74.

(3.57) 2-Amino-5-terc-butylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{15}N_2O_4PS_2 + 0,6\ CH_2Cl_2$: C: 36,16; H: 4,24; N: 7,27. Nalezeno: C: 36,39; H: 3,86; N: 7,21.

(3.58) hydrobromid 2-amino-5-propylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolu. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{14}BrN_2O_4PS_2$: C: 29,94; H: 3,52; N: 6,98. Nalezeno: C: 29,58; H: 3,50; N: 6,84.

(3.59) 2-Amino-5-ethylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{11}N_2O_4PS_2 + 0,25$ HBr: C: 33,11; H: 3,47; N: 8,58. Nalezeno: C: 33,30; H: 3,42; N: 8,60.

(3.60) 2-[(N-terc-butyloxykarbonyl)amino]-5-methoxymethyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{14}H_{19}N_2O_7PS$: C: 43,08; H: 4,91; N: 7,18. Nalezeno: C: 42,69; H: 4,58; N: 7,39.

(3.61) 2-Hydroxyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_7H_6NO_5PS$: C: 34,02; H: 2,45; N: 5,67. Nalezeno: C: 33,69; H: 2,42; N: 5,39.

(3.62) 2-Hydroxyl-5-ethyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{10}NO_5PS$: C: 39,28; H: 3,66; N: 5,09. Nalezeno: C: 39,04; H: 3,44; N: 4,93.

01.06.01

(3.63) 2-Hydroxyl-5-isopropyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{12}NO_5PS$ + 0,1 HBr: C: 40,39; H: 4,10; N: 4,71. Nalezeno: C: 40,44; H: 4,11; N: 4,68.

(3.64) 2-Hydroxyl-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{14}NO_5PS$: C: 43,57; H: 4,65; N: 4,62. Nalezeno: C: 43,45; H: 4,66; N: 4,46.

(3.65) 5-Ethoxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{10}NO_6PS$: C: 39,61; H: 3,32; N: 4,62. Nalezeno: C: 39,60; H: 3,24; N: 4,47.

(3.66) 2-Amino-5-vinyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_9N_2O_4PS$ + 0,28 HCl: C: 37,66; H: 3,26; N: 9,46. Nalezeno: C: 37,96; H: 3,37; N: 9,10.

(3.67) hydrobromid 2-amino-4-[2-(6-fosfono)pyridyl]thiazolu.

(3.68) 2-Methylthio-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{16}NO_4PS_2$: C: 43,24; H: 4,84; N: 4,20. Nalezeno: C: 43,55; H: 4,63; N: 4,46.

(3.69) 2-Amino-5-isobutyl-4-[2-(3-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{15}N_2O_4PS$ + 0,1 H_2O: C: 43,45; H: 5,04; N: 9,21. Nalezeno: C: 43,68; H: 5,38; N: 8,98.

(3.70) 2-Amino-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]selenazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{15}N_2O_4PSe$ + 0,14 HBr + 0,6 EtOAc: C: 38,93; H: 4,86; N: 6,78. Nalezeno: C: 39,18; H: 4,53; N: 6,61.

(3.71) 2-Amino-5-methylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]selenazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_9N_2O_4PSSe$ + 0,7 HBr + 0,2 EtOAc: C: 25,57; H: 2,75; N: 6,78. Nalezeno: C: 25,46; H: 2,49; N: 6,74.

01.08.01

(3.72) 2-Amino-5-ethyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]selenazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{11}N_2O_4PSe$ + HBr: C: 26,89; H: 3,01; N: 6,97. Nalezeno: C: 26,60; H: 3,16; N: 6,81.

Příklad 4

Příprava 5-halogen-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolů

Krok A

Roztok 1 mmol 2-amino-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazolu (připraveného jako v kroku B příkladu 3) v chloroformu se 1 hodinu při 25 °C reaguje s 1,5 mmol N-bromsukcinimidu (NBS). Po extrakci a chromatografii se získá 2-amino-5-brom-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]-thiazol ve formě hnědé pevné látky.

Krok B

2-Amino-5-brom-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazol se reaguje podle kroku C popsaného v příkladu 3 za získání 2-amino-5-brom-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolu (4.1) ve formě žluté, pevné látky. Teplota tání > 230 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_7H_6N_2O_4PSBr$: C: 25,86; H: 1,86; N: 8,62. Nalezeno: C: 25,93; H: 1,64; N: 8,53.

Podle tohoto postupu se připraví následující sloučeniny:

(4.2) 2-Amino-5-chlor-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_7H_6N_2O_4PSCl$: C: 29,96; H: 2,16; N: 9,98. Nalezeno: C: 29,99; H: 1,97; N: 9,75.

(4.3) 2-Amino-5-jod-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_7H_6N_2O_4PSI$: C: 22,42; H: 2,28; N: 6,70. Nalezeno: C: 22,32; H: 2,10; N: 6,31.

01.06.01

(4.4) 2,5-Dibrom-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_7H_4NO_4PSBr_2$: C: 21,62; H: 1,04; N: 3,60. Nalezeno: C: 21,88; H: 0,83; N: 3,66.

Příklad 5

Příprava 2-halogen-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazoly

Krok A

Roztok 1 mmol 2-amino-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazolu (připraveného podle postupu popsaného v kroku B příkladu 3) v acetonitrilu se 1 hodinu při 0 °C reaguje s 1,2 mmol bromidu měďnatého a 1,2 mmol isoamylnitritu. Po extrakci a chromatografii se získá 2-brom-5-isobutyl-4-[2-(5diethylfosfono)furanyl]thiazol ve formě hnědé, pevné látky.

Krok B

2-Brom-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 za získání 2-brom-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolu (5.1) ve formě žluté, hygroskopické pevné látky. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{13}NO_4PSBr$: C: 36,08; H: 3,58; N: 3,83. Nalezeno: C: 36,47; H: 3,66; N: 3,69.

Podle tohoto postupu se připraví následující sloučeniny:

(5.2) 2-Chlor-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol: Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{13}NO_4PSCl$: C: 41,07; H: 4,07; N: 4,35. Nalezeno: C: 40,77; H: 4,31; N: 4,05.

(5.3) 2-Brom-5-methylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol: Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_7NO_4PS_2Br$: C: 26,98; H: 1,98; N: 3,93. Nalezeno: C: 27,21; H: 1,82; N: 3,84.

01.06.01

Příklad 6

Příprava různých 2- a 5-substituovaných 4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolů

Krok A

Roztok 1 mmol 2-brom-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazolu (připraveného podle postupu popsaného v kroku a příkladu 5) v dimethylformamidu se pod dusíkovou atmosférou, při 100 °C reaguje s 5 mmol tributyl(vinyl)cínu (5 mmole) a 0,05 mmol palladiumbis(trifenylfosfin)dichloridu. Po 5 hodinách se reakční směs ochladí a zbytek se chromatograficky čistí za získání 2-vinyl-5-isobutyl-4-[2-(5diethylfosfono)furanyl]thiazolu ve formě žluté, pevné látky.

Krok B

2-Vinyl-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 za získání 2-vinyl-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolu (6.1) ve formě žluté pevné látky. Elementární analýza vypočtena pro $C_{13}H_{16}NO_4PS$ + 1 HBr + 0,1 H_2O: C: 39,43; H: 4,38; N: 3,54. Nalezeno: C: 39,18; H: 4,38; N: 3,56.

Tento způsob se může také použít pro přípravu různých 5-substituovaných 4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolů z odpovídajících halogenidů.

Krok C

2-Amino-5-brom-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku A za použití 2-tributylstannylfuranu jako kondenzačního partnera za získání 2-amino-5-(2-furanyl)-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazolu.

01.06.01

Krok D

2-Amino-5-(2-furanyl)-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazol se reaguje podle postupu pospaného v kroku C příkladu 3 za získání 2-amino-5-(2-furanyl)-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolu (6.2). Teplota tání 190-210 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_9N_2O_5PS$ + 0,25 HBr: C: 39,74; H: 2,80; N: 8,43. Nalezeno: C: 39,83; H: 2,92; N: 8,46.

Podle tohoto postupu se připraví také následující sloučenina:

(6.3) 2-Amino-5-(2-thienyl)-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]-thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_9N_2O4PS_2$ + 0,3 EtOAc + 0,11 HBr: C: 40,77; H: 3,40; N: 7,79. Nalezeno: C: 40,87; H: 3,04; N: 7,45.

Příklad 7

Příprava 2-ethyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolů

Krok A

Roztok 1 mmol 2-vinyl-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazolu (připraveného podle kroku A příkladu 6) v ethanolu se 12 hodin reaguje s 0,05 mmol palladia na uhlí při tlaku vodíku 100 kPa. Reakční směs se filtruje, filtrát se odpaří a zbytek se čistí pomocí chromatografie a získá se 2-ethyl-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazol ve formě žluté pěny.

Krok B

2-Ethyl-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 2-ethyl-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol (7.1) ve formě žluté pevné látky. Elementární analýza vypočtena pro

01.06.01

$C_{13}H_{18}NO_4PS$ + 1 HBr: C: 39,41; H: 4,83; N: 3,53. Nalezeno: C: 39,65; H: 4,79; N: 3,61.

Příklad 8

Příprava 4-fosfonomethoxymethylthiazolů

Krok A

Roztok 1 mmol diethylhydroxymethylfosfonátu v dimethylformamidu se při 0 °C reaguje s 1,2 mmol hydridu sodného a potom s 1 mmol 2-methyl-4-chlormethylthiazolu a směs se míchá 12 hodin při 25 °C. Po extrakci a chromatografii se získá 2-methyl-4-(diethylfosfonomethoxymethyl)thiazol.

Krok B

2-Methyl-4-diethylfosfonomethoxymethylthiazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 za získání 2-methyl-4-fosfonomethoxymethylthiazolu (8.1). Elementární analýza vypočtena pro $C_6H_{10}NO_4PS$ + 0,5 HBr + 0,5 H_2O: C: 26,43; H: 4,25; N: 5,14. Nalezeno: C: 26,52; H: 4,22; N: 4,84.

Krok C

2-Methyl-4-diethylfosfonomethoxymethylthiazol se reaguje podle postupu pospaného v kroku A příkladu 4 a potom podel postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 5-brom-2-methyl-4-fosfonomethoxymethylthiazol (8.2). Elementární analýza vypočtena pro $C_5H_9NO_4PSBr$ + 0,5 HBr: C: 21,04; H: 2,80; N: 4,09. Nalezeno: C: 21,13; H: 2,69; N: 4,01.

Krok D

Roztok 1 mmol ethyl-2-[(N-Boc)amino]-4-thiazolkarboxylátu v 10 ml dichlormethanu se ochladí na -78 °C a reaguje se s 5 ml (1M) DIBAL-H. Reakční směs se míchá 4 hodiny při -60 °C a

01.06.01

rozloží se přidáním suspenze fluoridu sodného ve vodě (1 g/1 ml). Získaná směs se filtruje a filtrát se odpaří za získání 2-[(NBoc)amino]-4-hydroxymethylthiazolu ve formě pevné látky.

Krok E

Roztok 1 mmol 2-[(N-Boc)amino]-4-hydroxymethylthiazolu v 10 ml dimethylformamidu se ochladí na 0 °C a reaguje se s 1,1 mmol hydridu sodného. Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti, potom se přidá 1,1 mmol fosfonomethyltrifluormethansulfonátu. Po 4 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs odpaří do sucha. Po chromatografii zbytku se získá 2-[(N-Boc)-amino]-4-diethylfosfonomethoxylmethylthiazol ve formě pevné látky.

Krok F

2-[(N-Boc)amino]-4-diethylfosfonomethoxylmethylthiazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 2-amino-4-fosfonomethoxymethylthiazol (8.3) ve formě pevné látky. Elementární analýza vypočtena pro $C_5H_9N_2O_4PS$ + 0,16 HBr + 0,1 MeOH: C: 25,49; H: 4,01; N: 11,66. Nalezeno: C: 25,68; H: 3,84; N: 11,33.

Příklad 9

Příprava 2-karbamoyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolů

Krok A

Roztok 1 mmol 2-ethoxykarbonyl-5-isobutyl-4-[2-(5diethylfosfono)furanyl]thiazolu se míchá 12 hodin při 25 °C v nasyceném methanolickém roztoku amoniaku. Po odpaření a chromatografii 2-karbamoyl-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazol ve formě bílé pevné látky.

01.06.01

Krok B

2-Karbamoyl-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 2-karbamoyl-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol (9.1) ve formě pevné látky. Teplota tání 185 - 186 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{15}N_2O_5PS$: C: 43,64; H: 4,58; N: 8,48. Nalezeno: C: 43,88; H: 4,70; N: 8,17.

Podle tohoto postupu se připraví následující sloučenina:

(9.2) 2-Karbamoyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání 195 - 200 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_7N_2O_5PS$ + 0,25 H_2O: C: 34,48; H: 2,71; N: 10,05. Nalezeno: C: 34,67; H: 2,44; N: 9,84.

2-Ethoxykarbonyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazoly se mohou také převést na jiné 2-substituované 4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazoly.

Krok C

Roztok 1 mmol 2-ethoxykarbonyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazolu v methanolu se 12 hodin při 25 °C reaguje s 1,2 mmol tetrahydridoboritanu sodného. Po extrakci a chromatografii se získá 2-hydroxymethyl-4-[2-(5diethylfosfono)furanyl]-thiazol.

Krok D

2-Hydroxymethyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]-thiazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 2-hydroxymethyl-4-[2-(5-fosfono)furanyi]thiazol (9.3). Teplota tání 205-207 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_8NO_5PS$+ 0,25 H_2O: C: 36,16; H: 3,22; N: 5,27. Nalezeno: C: 35,98; H: 2,84; N: 5,15.

Podle tohoto postupu se připraví následující sloučenina:

(9.4) 2-Hydroxymethyl-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání 160 - 170 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{16}NO_5PS$ + 0,75 HBr: C: 38,13; H: 4,47; N: 3,71. Nalezeno: C: 37,90; H: 4,08; N: 3,60.

Krok E

Roztok 1 mmol 2-hydroxymethyl-5-isobutyl-4-[2-(5diethylfosfono)furanyl]thiazolu v dichlormethanu se reaguje 2 hodiny při 25 °C s 1,2 mmol bromidu fosforitého. Po extrakci a chromatografii se získá 2-brommethyl-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazol.

Krok F

2-Brommethyl-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]-thiazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu a získá se 2-brommethyl-5-isobutyl-4-[2-(5fosfono)furanyl]thiazol (9.5). Teplota tání 161-163 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{15}BrNO_4PS$ + 0,25 HBr: C: 35,99; H: 3,84; N: 3,50. Nalezeno: C: 36,01; H: 3,52; N: 3,37.

Podle tohoto postupu se připraví také následující sloučenina:

(9.6) 2-Brommethyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání > 250 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_7BrNO_4PS$: C: 29,65; H: 2,18; N: 4,32. Nalezeno: C: 29,47; H: 1,99; N: 4,16.

Krok G

Roztok 1 mmol 2-hydroxymethyl-5-isobutyl-4-[2-(5diethylfosfono)furanyl]thiazolu v dichlormethanu se reaguje 2 hodiny při 25 °C s 1,2 mmol thionylchloridu. Po extrakci a chromatografii

01.06.01

se získá 2-chlormethyl-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazol.

Krok H

2-Chlormethyl-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 za získání 2-chlormethyl-5-isobutyl-4-[2-(5fosfono)furanyl]thiazolu (9.7). Teplota tání 160-162 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{15}ClNO_4PS$ + 0,45 HBr: C: 38,73; H: 4,18; N: 3,76. Nalezeno: C: 38,78; H: 4,14; N: 3,73.

Krok I

Roztok 1 mmol 2-brommethyl-5-isobutyl-4-[2-(5diethylfosfono)-furanyl]thiazolu v dimethylformamidu se reaguje 12 hodin při 25 °C s 1,2 mmol ftalimidu draselného. Po extrakci a chromatografii se získá 2-ftalimidomethyl-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazol.

Krok J

1 mmol 2-Ftalimidomethyl-5-isobutyl-4-[2-(5-diethytfosfono)furanyl]thiazolu v thanolu se 12 hodin reaguje při 25 °C s 1,5 mmol hydrazinu. Po filtraci, odpaření a chromatografii se získá 2-aminomethyl-5-isobutyl-4-[2-(5diethylfosfono)furanyl]thiazol.

Krok K

2-Aminomethyl-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]-thiazol se reaguje podle postupu pospaného v kroku C příkladu 3 za získání 2-aminomethyl-5-isobutyl-4-[2-(5fosfono)furanyl]thiazolu (9.8). Teplota tání 235-237 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{17}N_2O_4PS$ + 0,205 HBr: C: 43,30; H: 5,21; N: 8,41. Nalezeno: C: 43,66; H: 4,83; N 8,02.

01.06.01

Podle postupů popsaných výše nebo v některých případech s malými úpravami, se připraví následující sloučeniny:

(9.9) 2-Karbamoyl-5-cyklopropyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{11}N_2O_5PS$ + 0,15 HBr: C: 40,48; H: 3,44; N: 8,58. Nalezeno: C: 40,28; H: 3,83; N: 8,34.

(9.10) 2-Karbamoyl-5-ethyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{11}N_2O_5PS$ + 0,75 H_2O: C: 38,04; H: 3,99; N: 8,87. Nalezeno: C: 37,65; H: 3,93; N: 8,76.

Příklad 10

Příprava 4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazoly a 4-[2-(5fosfono)furanyl]imidazoly

Krok A

Roztok 1 mmol. 5-diethylfosfono-2-[(2-brom-4-methyl-1oxo)pentyl]furanu v t-BuOH se za varu pod zpětným chladičem reaguje 72 hodin s 10 mmol močoviny.Po filtraci, odpaření a chromatografii se získá 2-amino-5-isobutyl-4-(2-(5diethylfosfono)furany]oxazol a 2-hydroxy-5-isobutyl-4-[2-(5diethylfosfono)furanyl]imidazol.

Krok B

2-Amino-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]oxazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 za získání 2-amino-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazolu (10.1). Teplota tání 250 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{15}N_2O_5P$: C: 46,16; H: 5,28 ; N: 9,79. Nalezeno: C: 45,80; H: 5,15; N: 9,55.

01.05.01

Krok C

2-Hydroxy-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]imidazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 2-hydroxy-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazol (10.14). Teplota tání 205 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{15}N_2O_5P$: C: 46,16; H: 5,28 ; N: 9,79. Nalezeno: C: 45,80; H: 4,90; N: 9,73. Alternativně se mohou 4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazoly a 4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazoly připravit následujícím způsobem:

Krok D

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

Krok E

2-Methyl-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]oxazol, 2-methyl4-isobutyl-5-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]oxazol a 2-methyl-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]imidazol se reagují podle postupu popsaného v kroku C příkladu a získají se následující sloučeniny:

(10.18) Hydrobromid 2-methyl-4-isobutyl-5-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazolu. Teplota tání > 230 °C ; Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{17}BrNOSP + 0,4\ H_2O$: C: 38,60; H: 4,81; N: 3,75. Nalezeno: C: 38,29; H: 4,61; N: 3,67.

01.06.01

(10.19) Hydrobromid 2-methyl-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazolu. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{17}BrNO_5P$: C: 39,36; H: 4,68; N: 3,83. Nalezeno: C: 39,33; H: 4,56; N: 3,85.

(10.21) Hydrobromid 2-methyl-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazole. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{18}BrN_2O_4P$ + 0,2 NH_4Br: C: 37,46; H: 4,93; N: 8,01. Nalezeno: C: 37,12; H: 5,11; N: 8,28.

Alternativně se mohou 4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazoly připravit následujícím způsobem:

Krok F

Roztok 1 mmol 5-diethylfosfono-2-(bromacetyl)furanu v ethanolu se 4 hodiny při 80 °C reaguje s 2 mmol trifluoracetamidinu. Po odpaření a chromatografii se získá 2-trifluormethyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]imidazolve formě oleje.

Krok G

2-Trifluormethyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]imidazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 2-trifluormethyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazol (10.22). Teplota tání 188 °C (rozklad); Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_6F_3N_2O_4P$ + 0,5 HBr: C: 29,79; H: 2,03; N: 8,68. Nalezeno: C: 29,93; H: 2,27; N: 8,30.

Alternativně se může 4,5-dimethyl-1-isobutyl-2-[2-(5-fosfono)-furanyl]imidazol připravit následujícím způsobem:

Krok H

Roztok 1 mmol 5-diethylfosfono-2-furaldehydu, 1,4 mmol octanu amonného, 3 mmol 3,4-butandionu a 3 mmol isobutylaminu v ledové kyselině octové se 24 hodin zahřívá na 100 °C. Po odpaření

01.05.01

a chromatografii se získá 4,5-dimethyl-1-isobutyl-2-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]imidazol ve formě žluté pevné látky.

Krok I

4,5-Dimethyl-1-isobutyl-2-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]-imidazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 za získání 4,5-dimethyl-1-isobutyl-2-[2-(5fosfono)furanyl]imidazolu (10.23); Elementární analýza vypočtena pro $C_{13}H_{19}N_2O_4P$ + 1,35 HBr: C: 38,32; H: 5,03; N: 6,87. Nalezeno: C: 38,09; H: 5,04; N: 7,20.

Podle postupů popsaných výše nebo po jejich malých úpravách se připraví následující sloučeniny:

(10.2) 2-Amino-5-propyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Teplota tání 250 °C (rozklad); Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{13}N_2O_5P$: C: 44,13; H: 4,81; N: 10,29. Nalezeno: C: 43,74; H: 4,69; N: 9,92.

(10.3) 2-Amino-5-ethyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{11}N_2O_5P$ + 0,4 H_2O: C: 40,73; H: 4,48; N: 10,56. Nalezeno: C: 40,85; H: 4,10; N: 10,21.

(10.4) 2-Amino-5-methyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_9N_2O_5P$ + 0,1 H_2O: C: 39,07; H: 3,77; N: 11,39. Nalezeno: C: 38,96; H: 3,59; N: 11,18.

(10.5) 2-Amino-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_7H_7N_2O_5P$ + 0,6 H_2O: C: 34,90; H: 3,43; N: 11,63. Nalezeno: C: 34,72; H: 3,08; N: 11,35.

(10.6) Hydrobromid 2-amino-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazolu. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{16}N_2O_5BrP$ + 0,4 H_2O: C: 35,29; H: 4,52; N: 7,48. Nalezeno: C: 35,09; H: 4,21; N: 7,34.

(10.7) 2-Amino-5-fenyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{13}H_{11}N_2O_5P$: C: 50,99; H: 3,62; N: 9,15. Nalezeno: C: 50,70; H: 3,43; N: 8,96.

(10.8) 2-Amino-5-benzyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{14}H_{13}N_2O_5P$ + 1,1 H_2O: C: 49,45; H: 4,51; N: 8,24. Nalezeno: C: 49,35; H: 4,32; N: 8,04.

(10.9) 2-Amino-5-cyklohexylmethyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{14}H_{19}N_2O_5P$ + 0,3 H_2O: C: 50,70; H: 5,96; N: 8,45. Nalezeno: C: 50,60; H: 5,93; N: 8,38.

(10.10) 2-Amino-5-allyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{11}N_2O_5P$ + 0,4 HBr+ 0,3 H_2O: C: 39,00; H: 3,93; N: 9,10. Nalezeno: C: 39,31; H: 3,83; N: 8,76.

(10.11) 5-Isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{14}NO_5P$: C: 48,72; H: 5,20; N: 5,16. Nalezeno: C: 48,67; H: 5,02; N: 5,10.

(10.12) 2-Amino-5-butyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{15}N_2O_5P$ + 0,2 H_2O: C: 45,59; H: 5,36; N: 9,67. Nalezeno: C: 45,32; H: 5,29; N: 9,50.

(10.13) 5-Isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol-2-on. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{14}NO_6P$ + 0,39 HBr: C: 41,45; H: 4,55; N: 4,39. Nalezeno: C: 41,79; H: 4,22; N: 4,04.

(10.15) 5-Cyklohexylmethyl-2-hydroxy-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-imidazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{14}H_{19}N_2O_5P$ + 0,05 HBr: C: 50,90; H:5,81; N:8,48. Nalezeno: C: 51,06; H: 5,83; N: 8,25.

(10.16) 5-Butyl-2-hydroxy-4-[2-(5-fosfono)furanyl]. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{15}N_2O_5P$ + 0,2 H_2O: C: 45,59; H: 5,36; N: 9,67. Nalezeno: C: 45,77; H: 5,34; N: 9,39.

01.06.01

(10.17) 5-Benzyl-2-hydroxy-4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{14}H_{13}N_2O_5P$: C: 52,51; H: 4,09; N: 8,75. Nalezeno: C: 52,29; H: 4,15; N: 8,36.

(10.20) Hydrobromid 2-methyl-5-propyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazolu. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{16}BrN_2O_4P$ + 0,5 H_2O: C: 36,69; H: 4,76; N: 7,78. Nalezeno: C: 36,81; H: 4,99; N: 7,42.

(10.24) 2-Amino-5-(2-thienylmethyl)-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-oxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{11}N_2O_5PS$ + 0,9 HBr: C: 36,12; H: 3,01; N: 7,02. Nalezeno: C: 36,37; H: 2,72; N: 7,01.

(10.25) Hydrobromid 2-Dimethylamino-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazolu. Elementární analýza vypočtena pro $C_{13}H_{20}BrN_2O_5P$ + 0,05 HBr: C: 39,11; H: 5,06; N: 7,02. Nalezeno: C: 39,17; H: 4,83; N: 6,66

(10.26) 2-Isopropyl-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{14}H_{20}NO_5P$ + 0,8 HBr: C: 44,48; H: 5,55; N: 3,71. Nalezeno: C: 44,45; H: 5,57; N: 3,73.

(10.27) 2-Amino-5-ethoxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Teplota tání 245 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{11}N_2O_7P$: C: 39,75; H: 3,67; N: 9,27. Nalezeno: C: 39,45; H: 3,71; N: 8,87

(10.28) Hydrobromid 2-methylamino-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)-furanyl]oxazolu. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{18}BrN_2O_5P$ + 0,7 H_2O: C: 36,60; H: 4,97; N: 7,11. Nalezeno: C: 36,50; H: 5,09; N: 7,04.

01.06.01

(10.29) Hydrobromid 2-ethyl-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazolu. Elementární analýza vypočtena pro $C_{13}H_{19}BrNO_5P$: C: 41,07; H: 5,04; N: 3,68. Nalezeno: C: 41,12; H: 4,84; N: 3,62.

(10.30) Hydrobromid 2-ethylamino-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)-furanyl]oxazolu. Elementární analýza vypočtena pro $C_{13}H_{20}BrN_2O_5P$: C: 39,51; H: 5,10; N: 7,09. Nalezeno: C: 39,03; H: 5,48; N: 8,90.

(10.31) 2-Vinyl-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{13}H_{16}NO_5P$ + 0,25 HBr: C: 49,18; H: 5,16; N: 4,41. Nalezeno: C: 48,94; H: 5,15; N: 4,40.

(10.32) 2-Amino-5-pentyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{17}N_2O_5P$ + 0,5 H_2O: C: 46,61; H: 5,87; N: 9,06. Nalezeno: C: 46,38; H: 5,79; N: 9,07.

(10.33) 5-Pentyl-2-hydroxy-4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{17}N_2O_5P$: C: 48,00; H: 5,71; N: 9,33. Nalezeno: C: 48,04; H: 5,58; N: 9,26.

(10.45) 2-Amino-5-methylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Teplota tání 196 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_9N_2O_5PS$: C:34,79; H:3,28; N: 10,14. Nalezeno: C: 34,60; H: 2,97; N: 10,00.

(10.35) 2-Amino-5-benzyloxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-oxazol. Teplota tání 230 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{15}H_{13}N_2O_7P$+ 0,7 H_2O: C: 47,81; H: 3,85; N: 7,43. Nalezeno: C: 47,85; H: 3,88; N: 7,21.

(10.36) 2-Amino-5-isopropyloxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Teplota tání 221 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{13}N_2O_7P$ + 0,9 H_2O: C: 39,75; H: 4,49; N: 8,43. Nalezeno: C: 39,72; H: 4,25; N: 8,20.

(10.37) 2-Amino-5-methoxykarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Teplota tání 240 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_9N_2O_7P$+ 0,3 H_2O + 0, Aceton: C: 37,31; H: 3,43; N: 9,36. Nalezeno: C: 37,37; H: 3,19; N: 9,01.

(10.38) 2-Amino-5-[(N-methyl)karbamoyl]-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Teplota tání 235 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{10}N_3O_6P$: C: 37,64; H: 3,51; N: 14,63. Nalezeno: C: 37,37; H: 3,22; N: 14,44.

(10.39) 2-Amino-5-ethylthiokarbonyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-oxazol. Teplota tání 225 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{11}N_2O_6PS$: C: 37,74; H: 3,48; N: 8,80. Nalezeno: C: 37,67; H: 3,27; N: 8,46.

(10.40) 2-Amino-5-isopropylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{13}N_2O_5PS$+ 0,2 HBr: C: 37,48; H: 4,15; N: 8,74. Nalezeno: C: 37,39; H: 4,11; N: 8,56.

(10.41) 2-Amino-5-fenylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{11}N_2O_5PS$ + 0,25 HBr: C: 43,55; H: 3,16; N: 7,81. Nalezeno: C: 43,82 H: 3,28; N: 7,59.

(10.42) 2-Amino-5-ethylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{11}N_2O_5PS$ + 0,85 HBr: C: 30,11; H: 3,33; N: 7,80. Nalezeno: C: 30,18; H: 3,44; N: 7,60.

(10.43) 2-Amino-5-propylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{13}N_2O_5$+ H_2O: C: 37,27; H: 4,69; N: 8,69; H_2O: 5,59. Nalezeno: C: 37,27; H: 4,67; N: 8,60; H_2O: 5,66.

(10.44) 2-Amino-5-terc-butylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{15}N_2O_5PS$ + 0,25 HBr:

01.06.01

C: 39,03; H: 4,54; N: 8,28. Nalezeno: C: 39,04; H: 4,62; N: 8,06.

(10.34) 4,5-Dimethyl-2-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{11}N_2O_4P$ + 1,25 H_2O: C: 40,84; H: 5,14; N: 10,58. Nalezeno: C: 41,02; H: 5,09; N: 10,27.

Příklad 11

Příprava N-alkylovaných 4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazolů a 4-[2-(5-fosfono)furanyl]oxazolů

Krok A

Suspenze 1,5 mmol uhličitanu cesného a 1 mmol 2-methyl-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]imidazolu v dimethylformamidu se reaguje 15 hodin při 25 °C s 1,5 mmol methyljodidu. Po extrakci a chromatografii se získá 1,2-dimethyl-4-isobutyl-5-[2-(5-diethylfosfono)-furanyl]imidazol a 1,2-dimethyl-5isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)-furanyl]imidazol.

Krok B

1,2-Dimethyl-4-isobutyl-5-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]-imidazol a 1,2-dimethyl-5-isobutyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]-imidazol se reagují podle postupu pospaného v kroku C příkladu 3 a získají se následující sloučeniny:

(11.1) Hydrobromid 1,2-dimethyl-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]imidazolu. Elementární analýza vypočtena pro $C_{13}H_{20}N_2O_4PBr$ + 0,8 H_2O: C: 39,67; H: 5,53; N: 7,12. Nalezeno: C: 39,63; H: 5,48; N: 7,16.

Příklad 12

Příprava 2-[2-(6-fosfonoypyridyl]pyridinu

Krok A

Roztok 1 mmol 2,2'-bipyridylu v dichlormethanu se při 0 °C reaguje s 2 mmol m-chlorperoxybenzoové kyseliny a reakční směs se míchá 2 hodiny při 25 °C. Po extrakci a chromatografii se získá 2,2'-bipyridyl-N-oxid.

Krok B.

(Redmore, D., J. Org. Chem., 1970, 35, 4114). Roztok 1 mmol methyletheru 2,2'-bipyridyl-N-oxidu (připraveného z dimethylsulfátu a 2,2'-bipyridyl-N-oxidu v diethylfosfitu) se pomalu při -30 °C přidá k roztoku 1 mmol n-butyllithia v diethylfosfitu. Získaná reakční směs se míchá 12 hodin při 25 °C. Po extrakci a chromatografii se získá 2-[2-(6-diethylfosfono)pyridyl]pyridin.

Krok C

2-[2-(6-Diethylfosfono)pyridyl]pyridin se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 za získání 2-[2-(6-fosfono)-pyridyl]pyridinu (12.1). Teplota tání 158 - 162 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_9N_2O_3P$ + 0,5 H_2O + 0,1 HBr: C: 47,42; H: 4,02; N: 11,06. Nalezeno: C: 47,03; H: 3,67; N: 10,95.

Příklad 13

Příprava 4,6-dimethyl-2-(fosfonomethoxymethyl)pyridinu

Krok A

Roztok 1 mmol 2,4,6-kollidinu v tetrachlormethanu se 12 hodin při 80 °C reaguje s 5 mmol NBS a 0,25 mmol dibenzoylperoxidu. Reakční směs se ochladí na 0 °C a sraženina se filtruje. Fil-

01.06.01

rát se odpaří ve vakuu. Po chromatografii se získá 2-brommethyl-4,6-dimethylpyridin.

Krok B

Roztok 1 mmol diethylhydroxymethylfosfonátu v toluenu se při 0 °C reaguje s 1,1 mmol hydridu sodného a po 15 minutách se přidá 1 mmol 2-brommethyl-4,6-dimethylpyridinu. Po 3 hodinách se reakční směs extrahuje a čistí pomocí chromatografie a získá se 2-diethylfosfonomethyl-4,6-dimethylpyridin.

Krok C

2-Diethylfosfonomethyl-4,6-dimethylpyridin se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 4,6-dimethyl-2-(fosfonomethoxymethyl)pyridin (13.1). Teplota tání 109 - 112 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{14}NO_4P$ + 1,0 H_2O + 0,5 HBr: C: 37,32; H: 5,74; N: 4,84. Nalezeno: C: 37,18; H: 5,38; N: 4,67.

Podobně se připraví následující sloučenina:

(13.2) 2-Amino-4-methyl-5-propyl-6-fosfonomethoxymethylpyrimidin. Teplota tání 153 - 156 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{19}N_3O_4P$ + 1,25 H_2O + 1,6 HBr: C: 28,11; H: 5,21; N: 9,84. Nalezeno: C: 28,25; H: 4,75; N: 9,74.

Příklad 14

Příprava diethyl-5-tributylstannyl-2-furanfosfonátu (14)

Roztok 1 mmol diethyl-2-furanfosfonátu (připraveného podle postupu popsaného v kroku C příkladu 1) v tetrahydrofuranu se ochladí na -78 °C a pomocí kanyly se během 15 minut při -78 °C přidá k roztoku lithium-N-isopropyl-N-cyklohexylamidu v tetrahydrofuranu. Získaná směs se míchá 2 hodiny při -78 °C a

01.06.01

pomocí kanyly se během 20 minut při -78 °C přidá k roztoku 1 mmol tributylcínchloridu v tetrahydrofuranu. Směs se potom míchá 1 hodinu při -78 °C a 12 hodin při 25 °C. Po extrakci a chromatografii se získá sloučenina 14 ve formě světle žlutého oleje.

Příklad 15

Příprava 6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridinů

Krok A

Roztok 120 mmol 2,6-dichlorpyridinu v ethanolu se v uzavřené nádobě reaguje 60 hodin při 160-165 °C s vodným roztokem amoniaku (28%, přebytek). Po extrakci a chromatografii se získá 2-amino-6-chlorpyridin ve formě bílé, pevné látky.

Krok B

Roztok 1 mmol 2-amino-6-chlorpyridinu a 1 mmol sloučeniny 14 v p-xylenu se reaguje 12 hodin za varu pod zpětným chladičem v 0,05 mmol tetrakis(trifenylfosfin)palladia. Po extrakci a chromatografii se získá 2-amino-6-[2-(5diethylfosfono)furanyl]pyridin ve formě světle žluté pevné látky.

Krok C

2-Amino-6-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyridin se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 2-amino-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin (15.1). Teplota tání 186 - 187 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_9N_2O_4P$ + 0,4 HBr: C: 39,67; H: 3,48; N: 10,28. Nalezeno: C: 39,95; H: 3,36; N: 10,04.

01.08.01

Krok D

Roztok 1 mmol 2-amino-6-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyridinu v kyselině octové se reaguje 0,5 hodiny při 25 °C s roztokem bromu v kyselině octové (1N, 1 mmol). Po odpaření a chromatografii se získá 2-amino-5-brom-6-[2-(5diethylfosfono)furanyl]pyridin a 2-amino-3,5-dibrom-6-[2-(5diethylfosfono)furanyl]pyridin.

Krok E

2-Amino-5-brom-6-[2-(5-diethylfosfono)furanyil]pyridin a 2amino-3,5-dibrom-6-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyridin se reagují podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získají se následující sloučeniny:

(15.2) 6-Amino-3-brom-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_8BrN_2O_4P$ + 0,7 H_2O + 0,9 HBr + 0,12 $PhCH_3$: C: 28,44; H: 2,73; N: 6,74. Nalezeno: C: 28,64; H: 2,79; N: 6,31.

(15.3) 6-Amino-3,5-dibrom-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin. Teplota tání 233 - 235 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_7Br_2N_2O_4P$ + 1,2 HBr: C: 21,84; H: 1,67; N: 5,66. Nalezeno: C: 21,90; H: 1,52; N: 5,30.

Krok F

Roztok 1 mmol 2-amino-3,5-dibrom-6-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyridinu v dimethylformamidu se 4 hodiny při 85 °C reaguje se 1,2 mmol tributyl(vinyl)cínu a 0,2 mmol tetrakis(trifenylfosfin) palladia. Po odpaření a chromatografii se získá 2-amino-3,5-bis(vinyl)-6-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyridin.

01.06.01

Krok G

Roztok 1 mmol 2-amino-3,5-bis(vinyl)-6-[2-(5-diethylfosfono)-furanyl]pyridinu v ethylacetátu se 12 hodin při 25 °C a tlaku vodíku 100 kPa reaguje s 10% palladiem na uhlí. Po filtraci, odpaření a chromatografii se získá 2-amino-3,5-diethyl-6-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyridin.

Krok H

2-Amino-3,5-diethyl-6-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyridin se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 2-amino-3,5-diethyl-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin (15.4). Teplota tání 217 - 218 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{13}H_{17}N_2O_4P$ + 0,7 H_2O + 1,0 HBr: C: 40,06; H: 5,02; N: 7,19. Nalezeno: C: 40,14; H: 4,70; N: 6,87.

Krok I

Roztok 1 mmol 2-amino-6-pikolinu v 4,4 mmol 48% kyseliny bromovodíkové se 1 hodinu při 0 °C reaguje s 3 mmol bromu. Potom se přidá 2,5 mmol roztoku dusitanu sodného a reakční směs se míchá 0,5 hodiny při 0 °C. Potom se přidá 9,4 mmol vodného roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se míchá 1 hodinu při 25 °C. Po extrakci a chromatografii se získá 2,3-dibrom-6-pikolin a 2,3,5-tribrom-6-pikolin.

Krok J

2,3-Dibrom-6-pikolin se reaguje podle postupu popsaného v kroku B příkladu 15 a potom podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 5-brom-2-methyl-6-[2-(5fosfono)furanyl]-pyridin (15.5). Teplota tání 207 - 208 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_9BrNO_4P$ + 0,6 HBr: C: 32,76; H: 2,64; N: 3,88. Nalezeno: C: 32,62; H: 2,95; N: 3,55.

01.06.01

Podle postupů popsaných výše nebo po jejich mírných úpravách se připraví následující sloučeniny:

(15.6) 2-[2-(5-Fosfono)furanyl]pyridin. Teplota tání 220 - 221 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_8NO_4P$ + 0,1 H_2O + 0,45 HBr: C: 41,05; H: 3,31; N: 5,32. Nalezeno: C: 41,06; H: 3,10; N: 5,10.

(15.7) 2-Amino-3-nitro-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin. Teplota tání 221 - 222 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_8N_3O_6P$ + 0,55 HBr + 0,02 $PhCH_3$: C: 33,12; H: 2,65; N: 12,68. Nalezeno: C: 33,22; H: 2,43; N: 12,26.

(15.8) 2,3-Diamino-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin. Teplota tání 150 - 153 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{10}N_3O_4P$ + 1,5 HBr + 0,05 $PhCH_3$: C: 29,46; H: 3,15; N: 11,02. Nalezeno: C: 29,50; H: 3,29; N: 10,60.

(15.9) 2-Chlor-6-[2-(5-fostono)furanyl]pyridin. Teplota tání 94 - 96 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_7ClNO_4P$ + 0,25 HBr: C: 38,63; H: 2,61; N: 5,01. Nalezeno: C: 38,91; H: 3,00; N: 5,07.

(15.10) 3,5-Dichlor-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin. Teplota tání 180 - 181 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_5Cl_2NO_4P$ + 0,7 HBr: C: 31,61; H: 2,01; N: 3,94. Nalezeno: C: 31,69; H: 2,09; N: 3,89.

(15.11) 3-Chlor-5-trifluormethyl-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin. Teplota tání 253 - 254 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_6ClF_3NO_4P$: C: 36,67; H: 1,85; N: 4,28. Nalezeno: C: 36,69; H: 1,89; N: 4,30.

(15.12) 2-Amino-3-ethyl-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin. Teplota tání 220 - 221 °C. Elementární analýza vypočtena pro

$C_{11}H_{13}N_2O_4P$ + 0,6 HBr + 0,2 H_2O: C: 41,24; H: 4,40; N: 8,74. Nalezeno: C: 41,02; H: 4,57; N: 8,68.

(15.13) 6-Amino-3-ethyl-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{13}N_2O_4P$ + 1,0 HBr + 0,3 H_2O: C: 37,27; H: 4,15; N: 7,90. Nalezeno: C: 37,27; H: 4,19; N: 7,51.

(15.14) 6-Amino-3-propyl-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin. Teplota tání 252 - 253 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{15}N_2O_4P$ + 1,0 HBr + 1,0 H_2O + 0,32 $PhCH_3$: C: 41,65; H: 5,05; N: 6,82. Nalezeno: C: 41,97; H: 5,19; N: 6,83.

(15.15) 2,4-Dimethyl-3-brom-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin. Teplota tání 232 - 233 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{11}BrNO_4P$ + 0,45 HBr: C: 35,85; H: 3,13; N: 3,80. Nalezeno: C: 35,98; H: 3,10; N: 3,71.

(15.16) 2-Chlor-4-amino-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_8N_2O_4PCl$ + HBr + 0,5 H_2O + MeOH: C: 30,99; H: 3,38; N: 7:23. Nalezeno: C: 31,09; H: 3,21; N: 6,96.

(15.17) 3-Hydroxyl-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_8NO_5P$ + 1,1 HBr + 0,3 CH_3Ph: C: 37,26; H: 3,24; N: 3,91. Nalezeno: C: 37,66; H: 3,55; N: 3,84.

(15.19) 2-Amino-3-cyklopropyl-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{13}N_2O_4PCl$ + HBr + 0,4 H_2O: C: 39,13; H: 4,05; N: 7,61. Nalezeno: C: 39,06; H: 3,85; N: 7,37.

(15.20) 2-Amino-5-cyklopropyl-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{13}N_2O_4P$ + HBr + 0,7 CH_3Ph:

01.06.04

C: 47,69; H: 4,64; N: 6,58. Nalezeno: C: 47,99; H: 4,62; N: 6,91.

(15.21) 5-Amino-2-methoxy-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{11}N_2O_5P$ + 0,2 H_2O: C: 43,87; H: 4,20; N: 10,23. Nalezeno: C: 43,71; H: 3,77; N: 9,77.

(15.22) 2-Methyl-5-kyano-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_9N_2O_4P$ + 0,75 HBr + 0,5 H_2O + 0,5 MePh: C: 45,84; H: 3,91; N: 7,37. Nalezeno: C: 45,93; H: 3,56; N: 7,36.

(15.23) 2-Amino-3,5-bis(kyano)-4-methyl-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_9N_4O_4P$ + 0,7 H_2O: C: 45,49; H: 3,31; N: 17,68. Nalezeno: C: 45,48; H: 3,06; N: 17,51.

(15.24) 2-Chlor-4-kyano-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_6N_2O_4PCl$: C: 42,20; H: 2,13; N: 9,84. Nalezeno: C: 41,95; H: 2,10; N: 9,47.

Příklad 16

Příprava 2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidinů a 4-[2-(5fosfono)-furanyl]pyrimidinů

Krok A

Roztok 5-diethylfosfono-2-[(1-oxo)pentyl]furanu v dimethylacetalu N,N-dimethylformamidu se 12 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po odpaření a chromatografii se získá diethyl-5-(2-propyl-3-N,N-dimethylamino)akryloyl-2-furanfosfonát.

01.08.01

Krok B

Roztok 1 mmol diethyl-5-(2-propyl-3-N,N-dimethylamino)akryloyl-2-furanfosfonátu v ethanolu se 12 hodin reaguje při 80 °C s 1,2 mmol hydrochloridu guanidinu a 1 mmol ethoxidu sodného. Reakční směs se odpaří a zbytek se rozpustí ve vodě. Vodný roztok se neutralizuje 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se odpaří s toluenem a získá se 2-amino-5-propyl-4-[2-(5-ethylfosfono)-furanyl]pyrimidin ve formě žluté, pevné látky.

Krok C

1 mmol 2-Amino-5-propyl-4-[2-(5-ethylfosfono)furanyl]pyrimidinu a thionylchlorid se 2 hodiny zahřívají k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří do sucha a zbytek se rozpustí v dichlormethanu a reaguje se 12 hodin při 25 °C s přebytkem pyridinu a ethanolu. Po odpaření a chromatografii se získá 2-amino-5-propyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyrimidin.

Krok D

2-Amino-5-propyl-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyrimidin se reaguje podle postupu popsaného v Kroku C příkladu 3 a získá se 2-amino-5-propyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidin (16.1). Teplota tání 258 - 259 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{14}N_3O_4P$ + 1,33 H_2O: C: 43,01; H: 5,47; N: 13,68. Nalezeno: C: 43,18; H: 5,31; N: 13,30.

Podle tohoto postupu se připraví také následující sloučenina:

(16.2) 2-Amino-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidin. Teplota tání 218 - 220 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{16}N_3O4P$ + 0,75 HBr + 0,3 $PhCH_3$: C: 43,92; H: 5,01; N: 10,90. Nalezeno: C: 44,02; H: 4,62; N: 10,69.

04.06.01

Alternativně se mohou podle následující postupů připravit další 4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidiny:

Krok E

Sloučenina 2.2 se reaguje podle postupu popsaného v kroku A příkladu 16 a získá se diethyl-5-(3-N,N-dimethylamino)akryloyl-2-furanfosfonát ve formě oranžové pevné látky.

Krok F

Roztok 1 mmol diethyl-5-(3-N,N-dimethylamino)akryloyl-2furanfosfonátu, roztoku 2 mmol ethoxidu sodného v ethanolu a 1,1 mmol hydrochloridu guanidinu se reaguje 2 hodiny při 55 °C. Reakční směs se ochladí v ledové lázni a neutralizuje se 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Po odpaření a chromatografii se získá 2-amino-4-[2-(5-diethylfosfono)-furanyl]pyrimidin ve formě žluté pevné látky.

Krok G

2-Amino-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyrimidin se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 2-amino-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-pyrimidin (16.3). Teplota tání > 230 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_8N_3O_4P$ + 0,75 H_2O + 0,5 HBr: C: 35,48; H: 3,61; N: 15,51. Nalezeno: C: 35,42; H: 3,80; N: 15,30.

Krok H

Roztok 1 mmol 2-amino-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyrimidinu v methanolu a chlorformu se 1 hodinu při 25 °C reaguje s 1,5 mmol NBS. Po extrakci a chromatografii se získá 2-amino-5-brom-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyrimidin ve formě žluté pevné látky.

01.06.01

Krok I

2-Amino-5-brom-4-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyrimidin se reaguje podle postupu popsaného v krocích F a G příkladu 15 a potom podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 2-amino-5-ethyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidin (16.4). Teplota tání > 225 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{12}N_3O_4P$ + 1,4 H_2O + 0,2 HBr + 0,25 $PhCH_3$: C: 42,30; H: 5,14; N: 12,59. Nalezeno: C: 42,74; H: 4,94; N: 12,13.

Podle postupů popsaných výše nebo podle mírně upravených postupů, se získají následující sloučeniny:

(16.5) 2-[2-(5-Fosfono)furanyl]pyrimidin. Teplota tání 194 - 196 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_7N_2O_4P$ + 0,1 H_2O + 0,55 HBr: C: 35,27; H: 2,87; N: 10,28. Nalezeno: C: 35,26; H: 2,83; N: 9,89.

(16.6) 2-Amino-6-methyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidin. Teplota tání 238 - 239 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{10}N_3O_4P$ + 0,9 HBr: C: 32,96; H: 3,35; N: 12,81. Nalezeno: C: 33,25; H: 3,34; N: 12,46.

(16.7) 2-Methylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidin. Teplota tání 228 - 229 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_9N_2O_4PS$ + 0,5 H_2O: C: 38,44; H: 3,58; N: 9,96. Nalezeno: C: 38,19; H: 3,25; N: 9,66.

(16.8) 2-Methyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidin. Teplota tání 206 - 212 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_9N_2O_4P$ + 0,9 H_2O + 0,25 HBr: C: 34,05; H: 3,30; N: 8,82. Nalezeno: C: 34,02; H: 3,06; N: 8,75.

(16.9) 4,6-Dimethyl-5-brom-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidin. Teplota tání 251 - 252 °C. Elementární analýza vypočtena pro

01.06.01

$C_{10}H_{10}BrN_2O_4P$: C: 36,06; H: 3,03; N: 8,41. Nalezeno: C: 35,89; H: 2,82; N: 8,11.

(16.10) 2-Amino-5-chlor-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidin. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_7ClN_3O_4P$ + 0,5 H_2O: C: 33,76; H: 2,83; N: 14,76. Nalezeno: C: 33,91; H: 2,86; N: 14,20.

(16.11) 2-Amino-6-methylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidin. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{10}N_3O_4PS$ + HBr: C: 29,36; H: 3,01; N: 11,41. Nalezeno: C: 29,63; H: 3,02; N: 11,27.

(16.12) 2-Amino-5-brom-6-methylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-pyrimidin. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_9N_3O_4PSBr$ + 0,8 HBr + 0,2 MePh: C: 27,80; H: 2,56; N: 9,35. Nalezeno: C: 27,74; H: 2,40; N: 8,94.

(16.13) 2-Amino-(4-morfolino)-4-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidin. Teplota tání > 230 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{15}N_4O_5P$ + HBr + 0,05 MePh: C: 36,02; H: 4,01; N: 13,61. Nalezeno: C: 35,98; H: 4,04; N: 13,33.

(16.14) 6-Amino-4-chlor-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrimidin. Teplota tání > 230 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_7N_3O_4PCl$ + 0,5 H_2O: C: 33,76; H: 2,83; N: 14,76. Nalezeno: C: 33,83; H: 2,54; N: 14,48.

Příklad 17

Příprava 2-[2-(5-fosfono)]furanyl]pyrazinů a 2-[2-(5fosfono)-furanyl]triazinů

01.08.01

Krok A

Postup popsaný v příkladu 16 se může také použít pro syntézu analogů 2-[2-(5-fosfono)furanyl]triazinu a v některých případech se tento postup mírně upraví za použití běžných postupů obvyklých v organické syntéze. Takto se připraví následující sloučeniny:

(17.1) 2,5-Dimethyl-3-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazin. Teplota tání 212 - 213 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{11}N_2O_4P$ + 0,75 HBr: C: 38,15; H: 3,76; N: 8,90. Nalezeno: C: 38,41; H: 3,93; N: 8,76.

(17.2) 2-Chlor-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazin. Teplota tání 204 - 205 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_6ClN_2O_4P$ + 0,3 HBr + 0,02 $PhCH_3$: C: 34,10; H: 2,27; N: 9,77. Nalezeno: C: 34,36; H: 2,07; N: 9,39.

(17.3) 2-Amino-3-propyl-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazin. Teplota tání 227 - 228 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{14}N_3O_4P$ + 0,7 HBr: C: 38,87; H: 4,36; N: 12,36. Nalezeno: C: 39,19; H: 4,36; N: 11,92.

(17.4) 2-Amino-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazin. Teplota tání 235 - 236 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_8N_3O_4P$ + 1,15 H_2O + 0,03 $PhCH_3$; C: 37,26; H: 4,01; N: 15,88. Nalezeno: C: 37,09; H: 3,67; N: 15,51.

(17.5) 2-Amino-3-brom-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazin. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_7N_3O_4PBr$ + 1 HBr: C: 23,97; H: 2,01; N: 10,48. Nalezeno: C: 24,00; H: 2,00; N: 10,13.

(17.6) 3-Methylthio-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazin. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_9N_2O_4PS$ + 0,3 H_2O: C: 38,94; H: 3,49; N: 10,09. Nalezeno: C: 38,99; H: 3,11; N: 9,67.

01.06.01

(17.7) 6-Amino-3-methylthio-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazin. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{10}N_3O_4PS$ + 1,5 H_2O + 1,7 HBr + 0,25 MePh: C: 27,19; H: 3,54; N: 8,85. Nalezeno: C: 27,10; H: 3,85; N: 8,49.

(17.8) 6-Amino-5-methylthio-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazin. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{10}N_3O_4PS$ + 1,1 HBr + 0,05 MePh: C: 29,49; H: 3,04; N: 11,03. Nalezeno: C: 29,23; H: 2,79; N: 10,87.

(17.9) 6-Amino-5-methoxykarbonyl-3-chlor-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazin. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_9N_3O_6PCl$ + 0,3 HBr + 4,04 MePh: C: 34,15; H: 2,68; N: 11,62. Nalezeno: C: 34,20; H: 2,90; N: 11,21.

(17.10) Amonná sůl 6-amino-3-methylthio-2-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazinu. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{13}N_4O_4PS$ + 0,8 HBr: C: 29,30; H: 3,77; N: 15,18. Nalezeno: C: 29,03; H: 3,88; N: 15,08.

(17.11) 2-Amino-4-fenyl-6-[2-(5-fosfono)furanyl]triazin. Elementární analýza vypočtena pro $C_{13}H_{11}N_4O_4P$ + HBr + 0,1 EtOAc: C: 39,45; H: 3,16; N: 13,73. Nalezeno: C: 39,77; H: 3,26; N: 13,48.

Příklad 18

Příprava analogů s X jako methoxykarbonylová skupina methylthiokarbonylová skupina, methylaminokarbonylová skupina a methylkarbonylaminoskupina

Příprava 4-fosfonomethoxykarbonylthiazolů a 4-fosfonomethoxykarbonyloxazolů

01.06.01

Krok A

Roztok 1 mmol 2-amino-4-ethoxykarbonylthiazolu v 5 ml 1,4-dioxanu se reaguje při teplotě místnosti s 1,2 mmol di-terc-butyldikarbonátu, 0,1 mmol TMEDA a 0,1 mmol DMAP. Po 20 hodinách míchání se reakční směs odpaří do sucha. Zbytek se extrahuje za získání 2-[N-Boc(amino)]4-ethoxykarbonylthiazolu ve formě žluté pevné látky.

Krok B

Roztok 1 mmol 2-[N-Boc(amino)]-4-ethoxykarbonylthiazolu v 10 ml směsi ethanolu a vody 2:1, se reaguje s 3 mmol 3N roztoku hydroxidu sodného a reakční směs s emíchá 4 hodiny při 60 °C. Reakční směs se ochladí na 0 °C a neutralizuje se 3N roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH 5 a získaná pevná látka se filtruje za získání 2-[N-Boc(amino)]-4-karboxylthiazolu ve formě bílé, pevné látky.

Krok C

Suspenze 1 mmol 2-[N-Boc(amino)]-4-karboxylthiazolu v 5 ml dichlormethanu se při teplotě místnosti reaguje s 4 mmol thionylchloridu. Po 4 hodinách míchání se reakční směs odpaří do sucha. Zbytek se rozpustí v 5 ml dichlormethanu a přidá se při 0 °C k roztoku 1,5 mmol diethyl(hydroxymethyl)fosfonátu a 2 mmol pyridinu v 5 ml dichlormethanu. Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti a míchá se 4 hodiny. Reakční směs se rozloží vodou a extrahuje se za získání 2-[N-Boc(amino)]-4diethylfosfonomethoxykarbonylthiazolu ve formě hustého, žlutého oleje.

Alternativně se může za použití způsobu s využitím směsného anhydridu, jak je uvedeno dále, připravit esterová vazba:

01.06.01

Roztok 1 mmol 2-[N-Boc(amino)]-4-karboxylthiazolu v 5 ml pyridinu se 4 hodiny při teplotě místnosti reaguje s 2 mmol para-toluensulfonylchloridu a potom s 2 mmol diethyl(hydroxymethyl)fosfonátu. Po odpaření, extrakci a chromatografii se získá 2-[N-Boc(amino)]-4-diethylfosfonomethoxykarbonylthiazol ve formě hustého, žlutého oleje.

Krok D

Roztok 1 mmol 2-[N-Boc(amino)]-4diethylfosfonomethoxykarbonylthiazolu a 0,1 mmol anisolu v 5 ml dichlormethanu a 5 ml kyseliny trifluoroctové se míchá 1 hodinu při 0 °C a 1 hodinu při teplotě místnosti. Po odpaření, extrakci a chromatografii se získá 2-amino-4-diethylfosfonomethoxykarbonylthiazol ve formě pevné látky.

Krok E

2-Amino-4-diethylfosfonomethoxykarbonylthiazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 za získání 2-amino-4-fosfonomethoxykarbonylthiazolu (18.1) ve formě pevné látky. Teplota tání > 240 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_5H_7N_2O_5PS$: C: 25,22; H: 2,96; N: 11,76. Nalezeno: C: 25,30; H: 2,86; N: 11,77.

Krok F

Roztok 1 mmol 2-[N-Boc(amino)]-4diethylfosfonomethoxykarbonylthiazolu v 5 ml dichlormethanu se 4 hodiny při teplotě místnosti reaguje s 2 mmol bromu. Po odpaření a extrakci se získá 2-[N-Boc(amino)]-5-brom-4-diethylfosfonomethoxykarbonylthiazol ve formě oranžového oleje, který se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 2-amino-5-brom-4-fosfonomethoxykarbonylthiazol (18.2) ve formě pevné látky. Teplota tání > 230 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena

01.06.01

pro $C_5H_6N_2O_5PSBr$: C: 18,94; H: 1,91; N: 8,84. Nalezeno: C: 19,08; H: 1,76; N: 8,67.

Krok G

Roztok 1 mmol 2-[N-Boc(amino)]-5-brom-4diethylfosfonomethoxykarbonylthiazolu a 0,1 mmol dichlorbis(trifenylfosfin)palladia (II) v 5 ml dimethylformamidu, se 2 hodiny při 60 °C reaguje s 2,5 mmol tributyl(vinyl)cínu. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se převede do ethylacetátu a míchá se s 2 mmol fluoridu sodného 1 hodinu v 5 ml vody. Po extrakcia chromatografii se získá 2-[N-Boc(amino)]-5-vinyl-4diethylfosfonomethoxykarbonylthiazolu ve formě žluté, pevné látky.

Krok H

Suspenze 1 mmol 2-[N-Boc(amino)]-5-vinyl-4diethylfosfonomethoxykarbonylthiazolu a 0,5 mmol 10% palladia na uhlí v 5 ml methanolu se míchá ve vodíkové atmosféře (balón) 15 hodin při teplotě místnosti. Po filtraci a odpaření se získá 2-[N-Boc-(amino)]-5-ethyl-4-diethylfosfonomethoxykarbonylthiazol ve formě žluté, pevné látky, která se reaguje podle postupu popsaného v kroku D příkladu 18 a potom podle postupu popsaného v kroku C, příkladu 3 a získá se 2-amino-5-ethyl-4fosfonomethoxykarbonylthiazol (18.3) ve formě pevné látky. Teplota tání > 230 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_7H_{11}N_5O_5PS$: 31,58; H: 4,16; N: 10,52. Nalezeno: C: 31,80; H: 4,04; N: 10,18.

Krok I

Roztok 1 mmol methylesteru N-[Bis(methylthio)methylen]glycinu a 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při -78 °C přidá k roztoku 1,4 mmol t-BuOK v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu a směs se míchá 30 minut. Potom se přidá roztok 1 mmol ethylisothio-

01.06.01

kyanátu v 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu a reakční směs se míchá 30 minut při teplotě -78 °C a 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se rozloží vodou. Po extrakci a chromatografii se získá 2-methylthio-5-(Nethylamino)-4-methoxykarbonylthiazol ve formě žluté, pevné látky, která se reaguje podle postupu popsaného v kroku B a C příkladu 18 a potom podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 2-methylthio-5-[N-ethylamino)-4-fosfonomethoxykarbonylthiazol (18.4) ve formě pevné látky. Teplota tání > 200 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_6H_{13}N_2O_5PS_2$ + 0,1 HBr: C: 29,99; H: 4,12; N: 8,74. Nalezeno: C: 29,71; H: 4,10; N: 8,60.

II. Příprava 4-fosfonomethylthiokarbonylthiazolu

Krok J

Roztok 1 mmol chloridu 2-[N-Boc(amino)]-4-thiazolkarboxylové kyseliny a 2 mmol pyridinu v 5 ml dichlormethanu se ochladí na -78 °C a roztokem se 10 minut probublává plynný sirovodík. Reakční směs se míchá 30 minut při teplotě -78 °C a potom se ohřeje na teplotu místnosti. Směs se promyje 3N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se oddělí, suší se a odpaří se za získání 2-[N-Boc(amino)]-4-thiazolthiokarboxylové kyseliny ve formě žluté, pevné látky.

Krok K

Roztok 1 mmol 2-[N-Boc(amino)]-4-thiazolthiokarboxylové kyseliny v 5 ml tetrahydrofuranu se ochladí na -78 °C a reaguje se po malých dávkách s 2 mmol hydridu sodného. Po 10 minutách se reakční směs reaguje s roztokem diethylfosfonomethyltriflátu v 5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při -78 °C a potom se rozloží vodou. Po extrakci a chromatografii se získá 2-[N-Boc(amino)]-4diethylfosfonomethylthiokarbonyl-

thiazol ve formě hustého oleje, který se reaguje podle postupu popsaného v kroku D příkladu 18 a potom podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 2-amino-4-fosfonomethylthiokarbonylthiazolu (18.5) ve formě pevné látky. Teplota tání > 230 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_5H_7N_2O_4PS_2$: C: 23,62; H: 2,78; N: 11,02. Nalezeno: C: 23,77; H: 2,61; N: 10,73.

Příprava 4-[(N-fosfonomethyl)karbamoyl]thiazolu, 3-[N-fosfonomethyl)karbamoyl]isothiazolu a 2-[N-fosfonomethyl)karbamoyl]-pyridinu

Krok L

Roztok 1 mmol 2-[N-Boc(amino)]-4-thiazolkarboxylové kyseliny v 5 ml dimethylformamidu se reaguje 24 hodin při teplotě místnosti s 1,5 mmol hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDCI) a 1,5 mmol hydrátu 1-hydroxylbenzotriazolu (HOBt) a potom se přidá 1,5 mmol diethylaminomethylfosfonátu. Reakční směs se odpaří, extrahuje a chromatograficky čistí a získá se 2-[N-Boc(amino)]-4-[(Ndiethylfosfonomethyl)karbamoyl]thiazol ve formě bílé, pevné látky, která se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 2-amino-4-[(N-fosfonomethyl)karbamoyl]thiazol (18.6) ve formě světle hnědé, pevné látky. Teplota tání > 245 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_5H_8N_3O_4PS$ + 1,05 HBr: C: 18,64; H: 2,83; N: 13,04. Nalezeno: C: 18,78; H: 2,43; N: 12,97.

Příprava 2-[(N-fosfonoacetyl)amino]thiazolu a 2-[(N-fosfonoacetyl)amino]pyridinu

01.06.01

Krok M

Roztok 2 mmol hydrochloridu 2-amino-4,5-dimethylthiazolu a 1 mmol diethylfosfonooctové kyseliny v 5 ml dimethylformamidu se 24 hodin při teplotě místnosti reaguje s 1,5 mmol EDCI, 1,5 mmol HOBt a 2 mmol triethylaminu. Reakční směs se odpaří, extrahuje a chromatograficky čistí s získá se 2-[(N-diethylfosfonoacetyl)amino]-4,5-dimethylthiazolu ve formě pevné látky, která se reaguje podle postupu popsaného v kroku D příkladu 18 a potom podle postupu popsaného v kroku C příklad 3 a získá se 4,5-dimethyl-2-[(N-fosfonoacetyl)amino]thiazol (18.7) ve formě světle hnědé pevné látky. Teplota tání > 250 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_7H_{11}N_2O_4PS$: C: 33,60; H: 4,43; N: 11,20. Nalezeno: C: 33,62; H: 4,29; N: 10,99.

Za použití některých z výše uvedených postupů nebo podobných, mírně upravených postupů, se připraví následující sloučeniny:

(18.8) 2-[(N-fosfonomethyl)karbamoyl]pyridin. Elementární analýza vypočtena pro $C_7H_9N_2O_4P$ + HBr + 0,67 H_2O: C: 27,20; H: 3,70; N: 9,06. Nalezeno: C: 27,02; H: 3,71; N: 8,92.

(18.9) 2-[(N-fosfonoacetyl)amino]pyridin. Elementární analýza vypočtena pro $C_7H_9N_2O_4P$ + HBr + 0,67 H_2O: C: 27,20; H: 3,70; N: 9,06. Nalezeno: C: 27,05; H: 3,59; N: 8,86.

(18.10) 4-Ethoxykarbonyl-2-[(N-fosfonoacetyl)amino]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_{11}N_2O_6PS$: C: 32,66; H: 3,77; N: 9,52. Nalezeno: C: 32,83; H: 3,58; N: 9,20.

(18.11) 2-Amino-5-brom-4-[(N-fosfonomethyl)karbamoyl]thiazol. Teplota tání 232 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_5H_7N_3O_4PSBr$ + 0,15 HBr + 0,1 hexan: C: 19,97; H: 2,56; N: 12,48. Nalezeno: C: 19,90; H: 2,29; N: 12,33.

01.08.01

(18.12) 2-Amino-5-(2-thienyl)-4-[(N-fosfonomethyl)karbamoyl]-thiazol. Teplota tání 245 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{10}N_3O_4PS_2$ + HBr + 0,1 EtOAc: C: 27,60; H: 2,91; N: 10,27. Nalezeno: C: 27,20; H: 2,67; N: 9,98.

(18.13) 4,5-Dichlor-3-[[N-fosfonomethyl)karbamoyl]isothiazol. Teplota tání 189 - 191 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_5H_5N_2O_4PSCl_2$: C: 20,63; H: 1,73; N: 9,62. Nalezeno: C: 20,43; H: 1,54; N: 9,51.

(18.14) 2-Amino-5-brom-4-{[N-{1-fosfono-1-fenyl)methyl]karbamoyl}thiazol. Teplota tání > 250 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{11}N_3O_4PSBr$: C: 33,69; H: 2,83; N: 10,71. Nalezeno: C: 33,85; H: 2,63; N: 10,85.

(18.15) 2-Amino-5-(2-thienyl)-4-fosfonomethoxykarbonylthiazol. Teplota tání > 230 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_9N_2O_5PS_2$: C: 33,75; H: 2,83; N: 8,7S. Nalezeno: C: 33,40; H: 2,74; N: 8,51.

(18.16) 2-Amino-5-benzyl-4-fosfonomethoxykarbonylthiazol. Teplota tání > 230 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{13}N_2O_5PS$: C: 43,91; H: 3,99; N: 8,53. Nalezeno: C: 43,77; H: 4,03; N: 8,25.

(18.17) 2-Methylthio-5-methylamino-4-fosfonomethoxykarbonyl-thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_7H_{11}N_2O_5PS_2$+ 0,2 HBr: C: 26,74; H: 3,59; N: 8,91. Nalezeno: C: 26,79; H: 3,89; N: 8,89.

(18.18) 2-Amino-5-ethyl-4-[(N-fosfonomethyl)karbamoyl]thiazol. Teplota tání 180 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_7H_{12}N_3O_4PS$ + HBr + 0,4 CH_2Cl_2: C: 23,49; H: 3,67; N: 11,18. Nalezeno: C: 23,73; H: 3,29; N: 11,42.

01.06.01

(18.19) 2-Amino-5-isopropyl-4-[(N-fosfonomethyl)karbamoyl]thiazol. Teplota tání 247 - 250 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_{14}N_3O_4PS$: C: 34,41; H: 5,05; N: 15,05. Nalezeno: C: 34,46; H: 4,80; N: 14,68.

(18.20) 2-Amino-5-isopropyl-4-fosfonomethoxykarbonylthiazol. Teplota tání > 230 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_{13}N_2O_5PS$: C: 34,29; H: 4,68; N: 10,00. Nalezeno: C: 33;97; H: 4,49; N: 9,70.

(18.21) 2-Amino-5-fenyl-4-fosfonomethoxykarbonylthiazol. Teplota tání > 230 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{11}N_2O_5PS$: C: 42,04; H: 3,53; N: 8,91. Nalezeno: C: 42,04; H: 3,40; N: 8,72.

(18.22) 2-Amino-4-fosfonomethoxykarbonyloxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_5H_7N_2O_5P$ + 0,09 HBr: C: 26,18; H: 3,12; N: 12,21. Nalezeno: C: 26,29; H: 3,04; N: 11,90.

(18.23) 2-Amino-6-[(N-fosfonoacetyl)amino]pyridin. Elementární analýza vypočtena pro $C_7H_{10}N_3O_4P$ + 1,1 HBr + 0,25 MeOH: C: 26,54; H: 3,72; N: 12,80. Nalezeno: C: 26,79; H: 3,63; N: 12,44.

(18,24) 2-Amino-5-methyl-A-[(N-fosfonomethyl)karbamoyl]thiazol. Teplota tání > 250 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_6H_{10}N_3O_4PS$ + 0,06 EtOAc: C: 29,22; H: 4,12; N: 16,38. Nalezeno: C: 29,03; H: 3,84; N: 16,01.

(18.25) 2-Amino-3-brom-6-[(N-fosfonoacetyl)amino]pyzidin. Elementární analýza vypočtena pro $C_7H_8N_3O_4PBr$ + 1,25 HBr + 0,8 EtOAc; C: 25,43; H: 3,48; N: 8,72. Nalezeno: C: 25,58; H: 3,71; N: 8,56.

01.06.01

(18.26) 2-Amino-3,5-dibrom-6-[(N-fosfonoacetyl)amino]pyridin. Elementární analýza vypočtena pro $C_7H_8N_3O_4PBr_2$ + HBr + 0,5 EtOAc: C: 21,03; H: 2,55; N: 8,18. Nalezeno: C: 21,28; H: 2,55; N: 7,91.

(18.27) 2-Amino-5-methyl-4-fosfonomethoxykarbonylthiazol. Teplota tání 230 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_6H_9N_2O_5PS$: C: 28,58; H: 3,60; N: 11,11. Nalezeno: C: 28,38; H: 3,49; N: 11,10.

(18.28) 2-Amino-3,5-diethyl-6-[(N-fosfonoacetyl)amino]pyridin. Hmotové spektrum vypočteno pro $C_{11}H_{18}N_3O_4P$ + H: 288, Nalezeno 288.

(18.29) 2-Amino-3,5-dibrom-6-{[N-(2,2-dibrom-2-fosfono)acetyl]amino}pyridin. Elementární analýza vypočtena pro $C_7H_6N_3O_4PBr_4$ + 0,5 HBr + EtOAc: C: 19,56; H: 2,16; N: 6,22. Nalezeno: C: 19,26; H: 2,29; N: 5,91.

(18.30) 2-Amino-5-isopropyl-4-fosfonomethoxykarbonyloxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_{13}N_2O_6P$ + 0,2 HBr: C: 34,27; H: 4,75; N: 9,99. Nalezeno: C: 34,47; H: 4,84; N: 9,83.

(18.31) 2-Amino-5-[1-(2-cyklohexylmethyl)ethinyl]-4fosfonomethoxykarbonylthiazol. Teplota tání 230 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{14}H_{19}N_2O_5PS$ + 0,1 HBr: C: 45,89; H: 5,25; N: 7,64. Nalezeno: C: 45,85; H: 4,96; N: 7,44.

(18.32) 2-Amino-5-[1-(4-kyano)butinyl]-4-fosfonomethoxykarbonylthiazol. Teplota tání 230 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{10}N_3O_5PS$ + 0,25 HBr: C: 35,80; H: 3,08; N: 12,53. Nalezeno: C: 35,92; H: 2,99; N: 12,20.

01.06.01

(18.33) 2-Amino-5-methyl-4-fosfonomethoxykarbonyloxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_6H_9N_2O_6P$ + 0,15 HBr: C: 29,03; H: 3,71; N: 11,28. Nalezeno: C: 28,98; H: 3,66; N: 11,21.

(18.34) 2-Amino-5-[1-(4-kyano)butyl]-4-fosfonomethoxykarbonylthiazol. Teplota tání 230 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{14}N_3O_5PS$: C: 37,62; H: 4,42; N: 13,16. Nalezeno: C: 37,23; H: 4,18; N: 12,79.

(18.35) 2-Amino-5-pentyl-4-fosfonomethoxykarbonyloxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{17}N_2O_6P$: C: 41,10; H: 5,86; N: 9,59. Nalezeno: C: 41,16; H: 5,75; N: 9,50.

(18.36) 2-[N-Boc(amino)]-4-[(2-fosfono)ethoxykarbonyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{17}N_2O_7PS$: C: 37,50; H: 4,86; N: 7,95. Nalezeno: C: 37,10; H: 4,59; N: 7,84.

(18.37) hydrobromid 2-amino-4-[(2-fosfono)ethoxykarbonyl]thiazolu. Elementární analýza vypočtena pro $C_6H_9N_2O_5PS$ + HBr; C: 21,63; H: 3,03; N: 8,41. Nalezeno: C: 22,01; H: 2,99; N: 8,15.

(18.38) 2-Amino-5-butyl-4-fosfonomethoxykarbonyloxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{15}N_2O_6P$: C: 38,86; H: 5,43; N: 10,07. Nalezeno: C: 38,59; H: 5,43; N: 9,96.

(18.39) 2-Amino-5-[1-(1-oxo-2,2-dimethyl)propyl]-4fosfonomethoxykarbonylthiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{15}N_2O_6PS$: C: 37,27; H: 4,69; N: 8,69. Nalezeno: C: 37,03; H: 4,69; N: 8,39.

(18.40) 2-Amino-5-propyl-4-fosfonomethoxykarbonyloxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_{13}N_2O_6P$ + 0,35 EtOAc + 0,05 HBr: C: 37,75; H: 5,34; N: 9,37. Nalezeno: C: 37,69; H: 5,21; N: 9,03.

01.06.01

(18.41) 2-Amino-5-propyl-4-fosfonomethoxykarbonylthiazol. Teplota tání 134 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_{13}N_2O_5PS$: C: 34,29; H: 4,68; N: 10,00. Nalezeno: C: 33,90; H: 4,30; N: 9,61.

(18.42) 2-Amino-5-pentyl-4-fosfonomethoxykarbonylthiazol. Teplota tání 130 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{17}N_2O_5PS$: C: 38,96; H: 5,56; N: 9,09. Nalezeno: C: 38,69; H: 5,25; N: 8,85.

(18.43) 2-Amino-5-brom-4-fosfonomethylthiokarbonylthiazol. Teplota tání 230 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_5H_6N_2O_5PS_2Br$: C: 18,03; H: 1,82; N: 8,41. Nalezeno: C: 18,40; H: 1,93; N: 8,18.

(18.44) 2-Amino-5-(2-furanyl)-4-fosfonomethoxykarbonylthiazol. Teplota tání 230 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_9N_2O_6PS$: C: 35,53; H: 2,98; N: 9,21. Nalezeno: C: 35,78; H: 3,05; N: 8,11.

(18.45) 2-Amino-5-ethyl-4-fosfonomethoxykarbonyloxazol. Teplota tání 141 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_7H_{11}N_2O_6P$: C: 33,61; H: 4,43; N: 11,20. Nalezeno: C: 33,7g; H: 4,47; N: 11,09.

(18.46) 5-Methyl-4-[(N-fosfonomethyl)karbamoyl]imidazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_6H_{10}N_3O_4P$: C: 32,89; H: 4,60; N: 19,18. Nalezeno; C: 33,04; H: 4,65; N: 18,84.

Příklad 19

Příprava různých diesterů fosfonátu jako proléčiv

Suspenze 1 mmol 2-methyl-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-thiazolu v 5 ml thionylchloridu se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Ochlazená směs se odpaří do sucha a získaný

01.06.01

žlutý zbytek se rozpustí v dichlormethanu a reaguje se s roztokem 4 mmol odpovídajícího benzylalkoholu a 2,5 mmol pyridinu v dichlormethanu. Po 24 hodinách míchání při 25 °C se reakční směs extrahuje a chromatograficky čistí za získání sloučeniny uvedené v názvu. Podle tohoto postupu se připraví následující sloučeniny:

(19.1) 2-Methyl-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(4-pivaloyloxybenzyl)-fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{36}H_{44}NO_8PS$ + 0,4 H_2O: C: 62,76; H: 6,55; N: 2,03. Nalezeno: C: 62,45; H: 6,44; N: 2,04.

(19.2) 2-Methyl-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(3,4-diacetoxybenzyl)-fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{34}H_{36}NO_{12}PS$ + 0,8 H_2O: C: 56,09; H: 5,21; N: 1,92. Nalezeno: C: 55,90; H: 4,98; N: 1,94.

(19.3) 2-Methyl-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(4-acetoxy-3-methoxybenzyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{32}H_{36}NO_{10}PS$: C: 58,44; H: 5,52; N: 2,13. Nalezeno: C: 58,16; H: 5,34; N: 2,13.

(19.4) 2-Methyl-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(4-acetoxy-3-methylbenzyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{32}H_{36}NO_8PS$: C: 61,43; H: 5,80; N: 2,24. Nalezeno: C: 61,34; H: 5,89; N: 2,25.

(19.5) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(3,4-diacetoxybenzyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{33}H_{35}N_2O_{12}PS$: C: 55,46; H: 4,94; N: 3,92. Nalezeno: C: 55,06; H: 4,96; N: 3,79.

(19.6) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(4-acetoxybenzyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{29}H_{31}N_2O_8$-

PS: C: 58,19; H: 5,22; N: 4,68. Nalezeno: C: 57,82; H: 4,83; N: 4,50.

Tento způsob je také vhodný pro přípravu esterů fenylfosfonátů jako proléčiv a mohou se připravit následující sloučeniny:

(19.7) 2-Methyl-5-isobutyl-4-[2-(5-difenylfosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{24}H_{24}NO_4PS$ + 0,1 H_2O: C: 63,31; H: 5,36; N: 3,08. Nalezeno: C: 63,22; H: 5,34; N: 3,14.

(19.63) 2-Amino-5-isobutyl-4-[2-(5-difenylfosfono)furanyl]-thiazol. Teplota tání 128 - 129 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{23}H_{23}N_2O_4PS$: C: 60,78; H: 5,10; N: 6,16. Nalezeno: C: 60,68; H: 4,83; N: 6,17.

(19.64) 2-Amino-5-isobutyl-4-[2-(5-fenylfosfono)furanyl]thiazol. Teplota tání >250 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{17}H_{19}N_2O_4PS$: C: 53,96; H: 5,06; N: 7,40. Nalezeno: C: 53,81; H: 4,87; N: 7,41.

(19.65) 2-Amino-5-isobutyl-4-[2-(5-bis(3-chlorfenyl)fosfono)-furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{23}H_{21}N_2O_4P$. SCl_2 + 0,5 H_2O: C: 51,89; H: 4,17; N: 5,26. Nalezeno C: 51,55; H: 3,99; N: 5,22.

(19.67) 2-Amino-5-isobutyl-4-[2-(5-bis(4-methoxyfenyl)fosfono)furanyl]thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{25}H_{27}N_2O_6$-PS + 0,5 H_2O: C: 57,35; H: 5,39; N: 5,35. Nalezeno C: 57,11; H: 5,36; N: 5,75.

Tento způsob je také vhodný pro přípravu esterů fosfonátů obsahujících thioskupinu jako proléčiv a mohou se připravit následující sloučeniny:

(19.8) 2-Methyl-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(2methylkarbonylthioethyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena

01.06.01

pro $C_{20}H_{28}NO_6PS_3$: C: 47,51; H: 5,58; N: 2,77. Nalezeno: C: 47,32; H: 5,56; N: 2,77.

(19.9) 2-Methyl-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(thiobenzoylmethyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{29}H_{29}NO_6PS_3$: C: 55,89; H: 4,69; N: 2,33. Nalezeno: C: 55,73; H: 4,72; N: 2,28.

Tento způsob je také vhodný pro přípravu cyklických esterů fosfonátu (například cyklických 1,3-propandiolfosfonátesterů) jako proléčiv, pomocí kondenzace fosfonové kyseliny s různými dioly (například 1,3-propandioly, syntéza některých 1,3-propandiolů viz. například příklad 21) a připraví se následující sloučeniny:

(19.10) 5-Isobutyl-2-methyl-4-{2-[5-(1-hydroxy-3,5cyklohexyl)-fosfono]furanyl}thiazol (minoritní isomer). Elementární analýza vypočtena pro $C_{18}H_{24}NO_5PS + 0,33\ H_2O$: C: 53,60; H: 6,16; N: 3,47. Nalezeno: C: 53,75; H: 6,53; N: 3,45.

(19.11) 5-Isobutyl-2-methyl-4-{2-[5-(1-hydroxy-3,5cyklohexyl)-fosfono]furanyl}thiazol (majoritní isomer). Elementární analýza vypočtena pro $C_{18}H_{24}NO_5PS$: C: 54,40; H: 6,09; N: 3,52. Nalezeno: C: 54,44; H: 6,11; N: 3,63.

(19.12) 5-Isobutyl-2-methyl-4-{2-[5-(2-hydroxymethyl-1,3propyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{16}H_{22}NO_5PS + 0,3\ CH_2Cl_2 + 0,5\ H_2O$: C: 48,24; H: 5,86; N: 3,45. Nalezeno: C: 47,94; H: 5,59; N: 3,57.

(19.13) 5-Isobutyl-2-methyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol, (minoritní isomer). Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{24}NO_4PS + 0,25\ H_2O$: C: 59,77; H: 5,85; N: 3,32. Nalezeno: C: 59,76; H: 5,69; N: 3,38.

01.08.01

(19.14) 5-Isobutyl-2-methyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol, (majoritní isomer). Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{24}NO_4PS$ + 0,5 H_2O: C: 59,14; H: 5,91; N: 3,28. Nalezeno: C: 59,27; H: 5,85; N: 3,38.

(19.15) 2-Amino-5-isobutyl-4-[2-(5-[2-(methoxykarbonyloxymethyl)-propan-1,3yl]fosfono)furanyl]thiazol (minoritní isomer). Teplota tání 170 - 173 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{17}H_{23}N_2O_7PS$: C: 47,44; H: 5,39; N: 6,51. Nalezeno: C: 47,28; H: 5,27; N: 6,47.

(19.16) 2-Amino-5-isobutyl-4-[2-(5-[2-(methoxykarbonyloxymethyl)-propan-1,3-yl]fosfono)furanyl]thiazol (majoritní isomer). Elementární analýza vypočtena pro $C_{17}H_{23}N_2O_7PS$ + 0,5 H_2O: C: 46,47; H: 5,51; N: 6,38. Nalezeno: C: 46,38; H: 5,29; N: 6,20.

(19.17) 5-Isobutyl-2-methyl-4-{2-[5-(1-(4-pyridyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{23}N_2O_4PS$ + 2 H_2O + 0,4 CH_2Cl_2: C: 50,16; H: 5,74; N: 5,74. Nalezeno: C: 50,36; H: 5,36; N: 5,80.

(19.18) 2-Amino-5-isobutyl-4-(2-{5-[1-(4-pyridyl)-propan-1,3-yl]fosfono}furanyl)thiazol. Teplota tání 101 - 106 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{19}H_{22}N_3O_4PS$ + 0,75 H_2O: C: 52,71; H: 5,47; N: 9,71. Nalezeno: C: 52,59; H: 5,49; N: 9,65.

(19.20) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol (minoritní isomer). Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{23}N_2O_4PS$ + 0,33 HCl: C: 55,80; H: 5,46; N: 6,51. Nalezeno: C: 55,95; H: 5,36; N: 6,46.

(19.21) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol (majoritní isomer). Elementární analýza

01.06.01

vypočtena pro $C_{20}H_{23}N_2O_4PS$ + 0,33 HCl: C:55,80; H: 5,46; N: 6,51. Nalezeno: C: 55,77; H: 5,19; N: 6,44.

(19.22) 2-Amino-5-ethyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfono]-furanyl}thiazol (méně polární isomer). Elementární analýza vypočtena pro $C_{18}H_{19}N_2O_4P_5$ + 0,2 HCl + 0,25 H_2O: C: 53,75; H: 4,94; N: 6,97. Nalezeno: C: 53,86; H: 4,70; N: 6,87.

(19.23) 2-Amino-5-ethyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfono]-furanyl}-thiazol (polárnější isomer). Elementární analýza vypočtena pro $C_{18}H_{19}N_2O_4PS$ + 0,2 HCl + 0,25 H_2O: C: 53,75; H: 4,94; N: 6,97. Nalezeno: C: 53,92; H: 4,82; N: 6,92.

(19.24) 2-Amino-5-ethyl-4-{2-[5-(1-{4-pyridyl}-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{17}H_{18}N_3O_4PS$ + 0,1 HCl + 0,5 H_2O: C: 50,54; H: 4,76; N: 10,40. Nalezeno: C: 50,38; H: 4,53; N: 10,25.

(19.25) 2-Methyl-4-{2-[5-(2-acetoxymethylpropan-1,3-diyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{14}H_{16}NO_6PS$ + 0,5 H_2O: C: 45,90; H: 4,68; N: 3,82. Nalezeno C: 45,50; H: 4,55; N: 3,45.

(19.26) 2-Methyl-4-(2-{5-[1-(4-pyridyl)propan-1,3-diyl]fosfono}furanyl)thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{16}H_{15}N_2O_4PS$ + 0,75 H_2O: C: 51,13; H: 4,42; N: 7,45. Nalezeno: C: 50,86; H: 4,72; N: 7,11.

(19.27) 2-Amino-5-methylthio-4-(2-{5-[1-{4-pyridyl}propan-1,3-diyl]fosfono}furanyl)thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{16}H_{16}N_3O_4PS_2$ + 0,4 HCl: C: 45,32; H: 3,90; N: 9,91. Nalezeno: C: 45,29; H: 3,80; N: 9,83.

(19.28) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(3-bromfenyl)propan-1,3-diyl)fosfono]furanyl}thiazol, majoritní isomer. Elementární

01.06.01

analýza vypočtena pro $C_{20}H_{22}N_2O_4PBrS$: C: 48,30; H: 4,46; N: 5,63. Nalezeno: C: 48,51; H: 4,21; N: 5,33.

(19.29) 2-Amino-5-methylthio-4-{2-[5-(1-(R)-fenyl-1,3propyl)-fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{17}H_{17}N_2O_4PS$ + HCl: C: 49,46; H: 4,39; N: 6,79. Nalezeno: C: 49,77; H: 4,13; N: 6,54.

(19.30) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(3-bromfenyl)-1,3propyl)fosfono]furanyl}thiazol, minoritní isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{22}N_2O_4PSBr$ + 0,25 HCl: C: 47,43; H: 4,43; N: 5,53. Nalezeno: C: 47,58; H: 4,16; N: 5,31.

(19.31) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(2-benzyl-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{25}N_2O_4PS$: C: 58,32; H: 5,83; N: 6,48. Nalezeno: C: 57,98; H: 5,65; N: 6,47.

(19.32) 2-Amino-5-cykloproyl-4-{2-[5-(1-(4-pyridyl)-1,3propyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{18}H_{18}N_3O_4PS$ + 0,5 H_2O: C: 52,42; H: 4,64; N: 10,19. Nalezeno: C: 52,62; H: 4,51; N: 9,89.

(19.33) 2-Methyl-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(S)-fenyl-1,3propyl)-fosfono]furanyl}thiazol, minoritní isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{24}NO_4PS$: C: 60,42; H: 5,79; N: 3,36. Nalezeno: C: 60,10; H: 5,58; N: 3,32.

(19.34) 2-Methyl-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(S)-fenyl-1,3propyl)-fosfono]furanyl}thiazol, majoritní isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{24}NO_4PS$ + 0,33 H_2O: C: 59,57; H: 5,87; N: 3,31. Nalezeno: C: 59,45; H: 5,83; N: 3,30.

(19.35) 2-Azido-5-ethyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfono]-furanyl}thiazol, majoritní isomer. Elementární analýza vypoč-

01.06.01

tena pro $C_{18}H_{17}N_4O_4PS$ + 0,25 H_2O + 0,1 isoamylalkohol ($C_5H_{12}O$): C: 51,71; H: 4,39; N: 13,04. Nalezeno: C: 51,80; H: 4,20; N: 12,78.

(19.36) 2-Azido-5-ethyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfono]-furanyl}thiazol, minoritní isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{18}H_{17}N_4O_4PS$ + 0,15 isoamylalkohol ($C_5H_{12}O$): C: 52,42; H: 4,41; N: 13,04. Nalezeno: C: 52,27; H: 4,47; N: 12,76.

(19.37) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(1-naftyl)-1,3propyl)-fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{24}H_{25}N_2O_4PS$: C: 61,53; H: 5,38; N: 5,98. Nalezeno: C: 61,40; H: 5,12; N: 6,11.

(19.38) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(2-bromfenyl)-1,3propyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{22}N_2O_4PSBr$ + 0,1 C_5H_5N: C: 48,73; H: 4,49; N: 5,82. Nalezeno: C: 48,63; H: 4,26; N: 5,70.

(19.39) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(4-bromfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol, minoritní isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{22}N_2O_4PSBr$: C: 48,30; H: 4,46; N: 5,63. Nalezeno: C: 48,23; H: 4,30; N: 5,77.

(19.40) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(4-bromfenyl)-1,3propyl)fosfono]furanyl}thiazol, majoritní isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{22}N_2O_4PSBr$: C: 48,30; H: 4,46; N: 5,63. Nalezeno: C: 48,20; H: 4,63; N: 5,41.

(19.41) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(4-fluor-3-bromfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol, minoritní isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{21}N_2O_4PSBrF$ + 0,1 C_5H_5N: C: 47,06; H: 4,14; N: 5,62. Nalezeno: C: 47,00; H: 3,84; N: 5,48.

01.06.01

(19.42) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(4-fluor-3-bromfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol, majoritní isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{21}N_2O_4PSBrF$: C: 46,61; H: 4,11; N: 5,44; P: 6,01. Nalezeno: C: 46,81; H: 4,23; N: 5,65; P: 5,65.

(19,43) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(4-trifluormethylfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol, minoritní isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{22}N_2O_4PSF_3$ + 0,1 H_2O: C: 51,66; H: 4,58; N: 5,74. Nalezeno: C: 51,54; H: 4,28; N: 5,46.

(19.44) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(4-trifluormethylfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol, majoritní isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{22}N_2O_4PSF_3$ + 0,1 H_2O: C: 51,66; H: 4,58; N: 5,74. Nalezeno: C: 51,48; H: 4,62; N: 5,81.

(19.45) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(3-chlorfenyl)-1,3propyl)fosfono]furanyl}thiazol, minoritní isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{22}N_2O_4PSCl$ + 0,5 H_2O: C: 52,01; H: 5,02; N: 6,06. Nalezeno: C: 52,10; H: 4,92; N: 5,82.

(19.46) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(3-chlorfenyl)-1,3propyl)fosfono]furanyl}thiazol, majoritní isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{22}N_2O_4PSCl$ + 0,25 H_2O: C: 52,52; H: 4,96; N: 6,12. Nalezeno: C: 52,70; H: 4,79; N: 5,91.

(19.47) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(3,5-dichlorfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol, minoritní isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{21}N_2O_4PSCl_2$: C: 49,29; H: 4,34; N: 5,75. Nalezeno: C: 49,47; H: 4,60; N: 5,89.

(19.48) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(3,5-dichlorfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol, majoritní isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{21}N_2O_4PSCl_2$: C: 49,29; H: 4,34; N:

01.06.01

5,75; Cl: 14,55. Nalezeno: C: 49,26; H: 4,36; N: 5,71; Cl: 14,66.

(19.49) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(2-(4-methoxybenzyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol. Teplota tání 185 - 188 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{22}H_{27}N_2O_5PS$: C: 57,13; H: 5,88; N: 6,06. Nalezeno: C: 56,86; H: 5,71; N: 5,73.

(19.50) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(2-methansulfonyloxymethyl-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{16}H_{23}N_2O_7PS_2$ + 0,2 H_2O: C: 42,32; H: 5,19; N: 6,17. Nalezeno: C: 42,15; H: 4,94; N: 5,95.

(19.51) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(2-azidomethyl-1,3propyl)-fosfono]furanyl}thiazol. Teplota tání 187 - 189 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{15}H_{20}N_5O_4PS$: C: 45,34; H: 5,07; N: 17,62. Nalezeno: C: 45,09; H: 4,82; N: 17,72.

(19.52) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(2-aminomethyl-1,3propyl)-fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{15}H_{22}N_3O_4PS$ + 0,3 H_2O + 0,1 HCl: C: 47,36; H: 6,01; N: 11,04. Nalezeno: C: 47,55; H: 5,62; N: 10,64.

(19.53) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(4-terc-butylfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol, minoritní isomer. Teplota tání 141 - 143 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{24}H_{31}N_2O_4PS$ + 1,5 HCl: C: 54,47; H: 6,19; N: 5,29. Nalezeno: C: 54,44; H: 5,85; N: 4,92.

(19.54) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(4-terc-butylfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol, majoritní isomer. Teplota tání 178 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{24}H_{31}N_2O_4PS$ + H_2O: C: 58,52; H: 6,75; N: 5,69. Nalezeno: C: 58,20; H: 6,31; N: 5,29.

01.06.01

(19.55) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(4-chlorfenyl)-1,3propyl)fosfono]furanyl}thiazol, majoritní isomer. Teplota tání 102 - 104 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{22}N_2O_4PSCl$ + H_2O + 0,2 EtOAc: C: 51,14; H: 5,28; N: 5,73. Nalezeno: C: 50,86; H: 5,09; N: 5,34.

(19.56) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(2,4-dichlorfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol, majoritní isomer. Teplota tání 173 - 174 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{21}N_2O_4PSCl_2$: C: 49,29; H: 4,34; N: 5,75. Nalezeno: C: 49,55; H: 4,32; N: 5,46.

(19.57) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1,3-(S,S)-difenyl)-1,3propyl)fosfono]furanyl}thiazol. Teplota tání 105 - 107 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{26}H_{27}N_2O_4PS$ + 0,5 H_2O + 0,5 HCl: C: 59,85; H: 5,51 ; N: 5,37. Nalezeno: C: 59,83; H: 5,18; N: 5,27.

(19.58) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(4-chlorfenyl)-1,3propyl)fosfono]furanyl}thiazol, minoritní isomer. Teplota tání 102 - 104 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{22}N_2O_4PSCl$: C: 53,04; H: 4,90; N: 6,19. Nalezeno: C: 52,80; H: 4,70; N: 6,07.

(19.59) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(3,5-difluorfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol, minoritní isomer. Teplota tání 152 - 154 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{21}N_2O_4PSF_2$ + 0,5 H_2O + 0,3 EtOAc: C: 51,98; H: 5,02; N: 5,72. Nalezeno: C: 51,67; H: 4,77; N: 5,42.

(19.60) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(3,5-difluorfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol, majoritní isomer. Teplota tání 94 - 95 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{21}N_2O_4PSF_2$: C: 52,86; H: 4,66; N: 6,16. Nalezeno: C: 52,68; H: 4,73; N: 5,90.

01.06.01

(19.61) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(3,5-dibromfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol, majoritní isomer. Teplota tání 113 - 115 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{21}N_2O_4PSBr_2$ + 0,3 EtOAc: C: 42,25; H: 3,91; N: 4,65. Nalezeno: C: 42,52; H: 3,91; N: 4,96.

(19.62) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(3,5-dibromfenyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazol, minoritní isomer. Teplota tání 209 - 210 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{21}N_2O_4PSBr_2$: C: 41,69; H: 3,67; N: 4,86. Nalezeno: C: 41,93; H: 3,71; N: 4,74.

(19.66) dihydrochlorid 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(3-pyridyl)-1,3-propyl)fosfono]furanyl}thiazolu. Elementární analýza vypočtena pro $C_{19}H_{22}N_3O_4PS$ + 2 HCl + 2 H_2O: C: 43,19; H: 5,34; N: 7,95. Nalezeno: C: 43,10; H: 5,25; N: 7,85.

(19.68) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-oxo-1-fosfa-2,5,8-trioxa-3,4-benzo)cyklooktan-1-yl]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{19}H_{21}N_2O_5PS$ + 0,75 H_2O: C: 52,59; H: 5,23; N: 6,46. Nalezeno: C: 52,38; H: 4,85; N: 6,08.

S výhodou se cyklické 1,3-propanediolfosfátestery připraví za použití kondenzační reakce pomocí 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) podle následujícího postupu:

Suspenze 1 mmol 2-amino-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-thiazolu v 10 ml směsi dimethylformamidu a pyridinu 5:1 se reaguje s 2 mmol DCC a potom 1,1 mmol 3-(3,5dichlor)fenyl-1,3-propandiolu. Získaná směs se zahřívá na 80 °C 1 hodinu. Po odpaření a čištění pomocí chromatografie se získá 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-(3,5-dichlorfenyl)-1,3-propyl)fosfono]-furanyl}thiazol, což je majoritní isomer, (19.48) ve formě pevné látky.

01.06.01

Tento způsob je také vhodný pro přípravu (5-substituovaných 2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl a (5-substituovaných 2-thiokarbonyl-1,3-dioxolen-4-yl)methylfosfonátových proléčiv pomocí kondenzace fosfonových kyselin s 5-methyl-4-hydroxymethyl-2-oxo-1,3-dioxolenem a 5-methyl-4-hydroxymethyl-2-thiokarbonyl-1,3-dioxolenem (připraveným z 4,5-dimethyl-2-oxo-1,3-dioxolenu tak, jak je popsáno v příkladu 23). Pomocí tohoto způsobu se připraví následující sloučeniny:

(19.19) 2-Methyl-5-isobutyl-4-{2-[5-(bis(5-methyl-2-thioxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{22}H_{24}NO_8PS_3$: C: 47,39; H: 4,34; N: 2,51. Nalezeno: C: 47,42; H: 4,30; N: 2,52.

Alternativně se mohou tyto sloučeniny připravit podle postupů popsaných v literatuře (Chem. Pharm. Bull. 1984, 32(6), 2241) reakcí fosfonových kyselin s 5-methyl-4-brommethyl-2-oxo-1,3-dioxolenem v dimethylformamidu v přítomnosti hydridu sodného při 25 °C.

2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(3-ftalidyl-2-ethyl)fosfono]furanyl}thiazol se také připraví podle postupů popsaných výše za použití 2-(3-ftalidyl)ethanolu, který se připraví z ftalid-3-octové kyseliny podle postupu popsaného v příkladu 22.

Příklad 20

Příprava acyloxyalkyl a alkyloxykarbonyloxyalkylfosfonátdiesterů jako proléčiv

Roztok 1 mmol 2-methyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolu v acetonitrilu a 5 mmol N,N,N-diisopropylethylaminu se 24 hodin při 0 °C reaguje s 4 mmol pivaloyloxymethyljodidu. Po extrakci a chromatografii se získá 2-methyl-4-[2-(5-dipivaloyloxymethylfosfono)furanyl]thiazol (20.1). Elementární analýza vypočtena

01.06.01

pro $C_{20}H_{28}NO_8PS$: C: 50,59; H: 6,03; N: 2,65. Nalezeno: C: 50,73; H: 5,96; N: 2,96.

Podle tohoto postupu se připraví následující sloučeniny:

(20.2) 2-Methyl-5-isobutyl-4-{2-[5-(O-isobutyryloxymethyl-O-pivaloyloxymethyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{23}H_{34}NO_8PS$: C: 53,58; H: 6,65; N: 2,72. Nalezeno: C: 53,81; H: 6,83; N: 2,60.

(20.3) 2-Methyl-5-isobutyl-4-{2-[5-(dipivaloyloxymethyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{24}H_{36}NO_8PS$: C: 54,43; H: 6,85; N: 2,64. Nalezeno: C: 54,46; H: 7,04; N: 2,55.

(20.4) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(dipivaloyloxymethyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{23}H_{35}N_2O_8PS$: C: 52,07; H: 6,65; N: 5,28. Nalezeno: C: 52,45; H: 6,78; N: 5,01.

(20.5) 2-Brom-5-isobutyl-4-{2-[5-(dipivaloyloxymethyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{23}H_{33}NO_8PSBr$: C: 47,00; H: 5,75; N: 2,32. Nalezeno: C: 47,18; H: 5,46; N: 2,30.

Cyklické acyloxyalkylfosfonátestery se mohou také připravit podobným způsobem podle postupu popsaného Farquharem (Farquhar, D. a kol., Tetrahedron Lett. 1995, 36, 655).

(20.13) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-benzoyloxypropan-1,3-diyl)fosfono]furanyl}thiazol, polárnější isomer. MS vypočteno pro $C_{21}H_{23}N_2O_6PS$ + H: 463, nalezeno 463.

(20.14) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-benzoyloxypropan-1,3diyl)fosfono]furanyl}thiazol, méně polární isomer. MS vypočteno pro $C_{21}H_{23}N_2O_6PS$ + H: 463, nalezeno 463.

01.06.01

Alkyloxykarbonyloxyalkylfosfonátestery se také připraví podle postupů popsaných výše po mírných úpravách popsaných níže:

Roztok 1 mmol 2-methyl-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolu v dimethylformamidu se reaguje s 5 mmol N,N'-dicyklohexyl-4-morfolinkarboxamidinu a 5 mmol ethylpropyloxykarbonyloxymethyljodidu, který se připraví z chlormethylchloroformiátu podle postupu popsaného v (Nishimura a kol. J. Antibiotics, 1987, 40 (I), 81 - 90). Reakční směs se míchá 24 hodin při 25 °C, odpaří se a chromatograficky se čistí za získání 2-methyl-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(ethoxykarbonyloxymethyl)fosfono]-furanyl}thiazolu (20.6). Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{28}NO_{10}PS$: C: 47,52; H: 5,58; N: 2,77. Nalezeno: C: 47,52; H: 5,67; N: 2,80.

Podle tohoto postupu se připraví následující sloučeniny:

(20.7) 2-Methyl-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(isopropyioxykarbonyloxymethyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{22}H_{32}NO_{10}PS$: C: 49,53; H: 6,05; N: 2,63. Nalezeno: C: 49,58; H: 6,14; N: 2,75.

(20.8) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(fenoxykarbonyloxymethyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{27}H_{27}N_2O_{10}PS$: C: 53,82; H: 4,52; N: 4,65. Nalezeno: C: 54,03; H: 4,16; N: 4,30.

(20.9) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(ethoxykarbonyloxymethyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{19}H_{27}N_2O_{10}PS$: C: 45,06; H: 5,37; N: 5,53. Nalezeno: C: 45,11; H: 5,30; N: 5,43.

(20.10) 2-Methyl-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(isopropylthiokarbonyloxymethyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypoč-

01.06.01

tena pro $C_{22}H_{32}NO_8PS_3$ + 0,2 EtOAc: C: 46,95; H: 5,81; N: 2,40. Nalezeno: C: 47,06; H: 5,86; N: 2,73.

(20.11) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(isopropyloxykarbonyloxymethyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{31}N_2O_{10}PS$: C: 47,19; H: 5,85; N: 5,24. Nalezeno: C: 47,33; H: 5,66; N:5,57.

(20.12) 2-Methyl-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(benzoyloxymethyl)fosfono]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{28}H_{28}NO_8PS$ + 0,2 CH_2Cl_2: C: 59,31; H: 5,40; N: 2,64. Nalezeno: C: 59,25; H: 5,27; N: 2,44.

(20.15) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(1-(1-ethoxykarbonyloxy)ethyl)fosfono]furanyl}thiazol. Teplota tání 76 - 78 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{31}N_2O_{10}PS$: C: 47,19; H: 5,85; N: 5,42. Nalezeno C: 48,06; H: 5,80; N: 5,16.

2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(3-(5,6,7-trimethoxy)ftalidyl)-fosfono]furanyl}thiazol se také syntetizuje podle tohoto postupu za použití 3-brom-5,6,7-trimethoxyftalidu jako alkylačního činidla.

Příklad 21

Příprava 3-(2-pyridyl)propan-1,3-diolu

Krok A. (J. Org. Chem., 1957, 22, 589)

Roztok 3-(2-pyridyl)propanolu v kyselině octové se 16 hodin při 80 °C reaguje s 30% roztokem peroxidu vodíku. Reakční směs se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí v anhydridu kyseliny octové a zahřívá se 12 hodin na 110 °C. Po odpaření a chromatografii se získá diacetát 3-(2-pyridyl)-1,3-propandiolu.

01.08.01

Krok B

Roztok 1 mmol diacetátu 3-(2-pyridyl)-1,3-propandiolu ve směsi methanolu a vody 3:1 se 3 hodiny při 25 °C reaguje s 5 mmol uhličitanu draselného. Po odpaření a chromatografii se získá 3-(2-pyridyl)-1,3-propandiolve formě pevné látky.

Příklad 22

Příprava 3-(2-hydroxyethy)ftalidu

Roztok 1 mmol ftalid-3-octové kyseliny v tetrahydrofuranu se 1 hodinu při 0 °C a 24 hodin při 25 °C reaguje s 1,5 mmol boran-dimethylsulfidu. Po extrakci a chromatografii se získá 2-(3-ftalidyl)ethanol ve formě světle žlutého oleje: R_f = 0,25, 50 % ethylacetát - hexan.

Příklad 23

Příprava 5-methyl-4-hydroxymethyl-2-oxo-1,3-dioxolenu

Roztok 1 mmol 4,5-dimethyl-2-oxo-1,3-dioxolenu a 2,5 mmol oxidu seleničitého v dioxanu se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po odpaření, extrakci a chromatografii se získá 5-methyl-4-hydroxymethyl-2-oxo-1,3-dioxolen ve formě žlutého oleje. TLC: R_f = 0,5, 5 % methanol-dichlormethan.

Roztok 1 mmol 5-methyl-4-hydroxymethyl-2-oxo-1,3-dioxolenu v dimethylformamidu se 24 hodin při 25 °C reaguje s 1,2 mmol terc-butyldimethylsilanu a 2,2 mmol imidazolu. Po extrakci a chromatografii se získá 5-methyl-4-tercbutyldimethylsilyloxy-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen.

Roztok 1 mmol 5-methyl-4-terc-butyldimethylsilyloxymethyl-2-oxo-1,3-dioxolenu a 1,2 mmol Lawessonova činidla v toluenu se 12 hodin zahřívá na 120 °C. Po extrakci a chromatografii se

01.06.01

získá 5-methyl-4-terc-butyldimethylsilyloxymethyl-2-thio-1,3-dioxolen.

Roztok 5-methyl-4-tert-butyldimethylsilyloxymethyl-2-thio-1,3-dioxolenu v methanolickém roztoku chlorovodíku s 1 hodinu míchá při 0 °C a 12 hodin při 25 °C. Po extrakci a chromatografii se získá 5-methyl-4-hydroxymethyl-2-thio-1,3-dioxolen.

Příklad 24

Příprava hydroxyethyldisulfidylethylfosfonátdiesteru

Suspenze 1 mmol 2-methyl-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]-thiazolu v 5 ml thionylchloridu se 4 hosiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Ochlazená reakční směs se odpaří do sucha a získaný žlutý zbytek se reaguje s roztokem 4 mmol 2-hydroxyethyldisulfidu, 2,5 mmol pyridinv dichlormethanu.Po 4 hodinách míchání při 25 °C se reakční směs extrahuje a chromatograficky čistí za získání dvou sloučenin: 2-methyl-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(6'-hydroxy-3',4'-disulfid)hexylfosfono]furanyl}thiazolu a 2-methyl-5-isobutyl-4-{2-[5-(3',4'-disulfid)nonacyklofosfono]-furanyl}thiazolu.

Příklad 25

Příprava 3-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazolů

Krok A

Roztok 1 mmol diethyl-5-(2-isobutyl-3-N,N-dimethylamino)akryloyl-2-furanfosfonátu (připraveného podle postupu popsaného v kroku A příkladu 17) v ethanolu se 12 hodin při 80 °C reaguje s 1,2 mmol hydrazinu. Po odpaření a chromatografii se získá 4-isobutyl-3-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyrazolu.

01.08.01

Krok B

4-Isobutyl-3-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyrazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 4-isobutyl-3-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazol (25.1). Teplota tání 210 - 215 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{15}N_2O_4P$: C: 48,89; H: 5,60; N: 10,37. Nalezeno: C: 48,67; H: 5,55; N: 10,20.

Krok C

4-Isobutyl-3-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyrazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku A příkladu 11 a získá se 1-methyl-4-isobutyl-3-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyrazol.

Krok D

1-Methyl-4-isobutyl-3-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyrazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 1-methyl-4-isobutyl-3-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazol (25.2). Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{17}N_2O_4P$ + 0,85 HBr + 0,75 H_2O: C: 39,32; H: 5,32; N: 7,64. Nalezeno: C: 39,59; H: 5,30; N: 7,47.

Příklad 26

Příprava 3-[2-(5-fosfono)furanyl]isoxazolů

Krok A

Roztok 1 mmol 5-diethylfosfono-2-furaldehydu v ethanolu se 12 hodin při 25 °C reaguje s 1,1 mmol hydroxylaminu a 2,2 mmol octanu sodného. Po extrakci a chromatografii se získá oxim 5-diethylfosfono-2-furaldehydu.

01.06.01

Krok B

Roztok 1 mmol oximu 5-diethylfosfono-2-furaldehydu v dimethylformamidu se 12 hodin při 25 °C reaguje s 1,1 mmol N-chlorsukcinimidu. Po extrakci se získá 5-diethylfosfono-2-chloroximidofuranu.

Krok C

Roztok 1 mmol 5-diethylfosfono-2-chloroximidofuranu a 5 mmol ethylpropiolátu v diethyletheru se 12 hodin při 25 °C reaguje s 2 mmol triethylaminu. Po extrakci a chromatografii se získá 5-ethoxykarbonyl-3-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]isoxazol.

Krok D

5-Ethoxykarbonyl-3-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]isoxazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 5-karbamoyl-3-[2-(5-fosfono)furanyl]isoxazol (26.1). Teplota tání 221 - 225 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_7N_2O_6P$ + 0,25 EtOH: C: 37,86; H: 3,18; N: 10,39. Nalezeno: C: 37,90; H: 3,02; N: 10,05.

Podle tohoto postupu se připraví následující sloučeniny:

(26.2) 5-Ethoxykarbonyl-4-methyl-3-[2-(5-fosfono)furanyl]isoxazol. Teplota tání 150 - 152 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{12}NO_7P$ + 0,25 H_2O + 0,15 HBr: C: 41,57; H: 4,01; N: 4,41. Nalezeno: C: 4I,57; H: 4,20; N: 4,54.

(26.3) 4,5-Bis(ethoxykarbonyl)-3-[2-(5-fosfono)furanyl]isoxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{13}H_{14}NO_9P$: C: 43,47; H: 3,93; N: 3,90. Nalezeno: C: 43,26; H: 3,92; N: 3,97.

(26.4) 5-Amino-4-ethoxykarbonyl-3-[2-(5-fosfono)furanyl]isoxazol. Teplota tání 190 °C (rozklad). Elementární analýza vypoč-

tena pro $C_{10}H_{11}N_2O_7P$+ 0,25 HBr: C: 37,25; H: 3,52; N: 8,69. Nalezeno: C: 37,56; H: 3,50; N: 8,85.

(26.5) 4,5-bis(karbamoyl)-3-[2-(5-fosfono)furanyl]isoxazol. Teplota tání > 220 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_8N_3O_7P$: C: 35,90; H: 2,68; N: 13,95. Nalezeno: C: 35,67; H: 2,55; N: 13,62.

(26.6) 4-Ethoxykarbonyl-5-trifluormethyl-3-[2-(5-fosfono)furanyl]isoxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_9F_3NO_7P$ + 0,25 HBr: C: 35,20; H: 2,48; N: 3,73. Nalezeno: C: 35,25; H: 2,34; N: 3,98.

(26.7) 5-Amino-4-(2-furyl)-3-[2-(5-fosfono)furanyl]isoxazol. Teplota tání > 220 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_9N_2O_7P$+ 0,1 AcOEt: C: 44,73; H: 2,97; N: 8,41. Nalezeno: C: 45,10; H: 2,58; N: 8,73.

(26.8) 4-Amino-5-kyano-3-[2-(5-fosfono)furanyl]isoxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_6N_3O_5P$ + 0,1 H_2O + 0,2 HBr: C: 35,18; H: 2,36; N: 15,39. Nalezeno: C: 35,34; H: 2,50; N: 15,08.

(26.9) 4-Kyano-5-fenyl-3-[2-(5-fosfono)furanyl]isoxazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{14}H_9N_2O_5P$+ 0,15 HBr: C: 51,21; H: 2,81; N: 8,53. Nalezeno: C: 51,24; H: 3,09; N: 8,33.

Příklad 27

Příprava 2-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolů

Krok A

Diethyl 5-tributylstannyl-2-furanfosfonát (14) a 2-brom-4ethoxykarbonylthiazol se reagují podle postupu popsaného v kroku A

01.06.01

příkladu 6 a získá se 4-ethexykarbonyl-2-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazol.

Krok B

4-Ethoxykarbonyl-2-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]thiazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku A příkladu 9 a potom podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 4-karbamoyl-2-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazol (27.1), teplota tání 239 - 240 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_7N_2O_5PS$ + 0,2 H_2O: C: 34,59; H: 2,68; N: 10,08. Nalezeno: C: 34,65; H: 2,69; N: 9,84.

Příklad 28

Příprava 4-(3,3-difluor-3-fosfono-1-propyl)thiazolů

Krok A

Roztok 1 mmol 3-(terc-butyl-difenylsilyloxy)-1-propanolu v 7 ml dichlormethanu se při 0 °C reaguje 0,5 % hmotnostními molekulových sít (4 A) a 1,5 mmol pyridiniumchlorochromátu. Získaná směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a zředí se 7 ml diethyletheru a míchá se dalších 30 minut při teplotě místnosti. Po filtraci, odpaření a chromatografii se získá 3-(terc-butyldifenylsilyloxy)-1-propanal ve formě čirého oleje.

Krok B

Roztok 1,06 mmol LDA v tetrahydrofuranu se 45 minut při -78 °C reaguje s roztokem 1 mmol diethyldifluormethylfosfonátu. Reakční směs se potom reaguje s 1,07 mmol 3-(terc-butyldifenylsilyloxy)-1-propanalu v tetrahydrofuranu a reakční roztok se míchá 4 hodiny při -78 °C. Reakce se ukončí přidáním 2,14 mmol fenylchlorthioformiátu a reakční směs se extrahuje a chromatograficky čistí za získání diethyl 4-(terc-butyldifenylsilyl-

01.06.01

oxy)-3-fenoxythiokarbonyloxy-2,2-difluorbutylfosfonátu ve formě čirého oleje.

Krok C

Roztok 1 mmol diethyl-4-(terc-butyldifenylsilyloxy)-3fenoxythiokarbonyloxy-2,2-difluorbutylfosfonátu v 1 ml toluenu se reaguje s 1,5 mmol tri-n-butylcínhydridu a 0,1 mmol AIBN a získaná reakční směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po odpaření a chromatografii se získá 4-(terc-butyldifenylsilyloxy)-2,2-difluorbutylfosfonátu ve formě čirého oleje.

Krok D

Roztok 1 mmol diethyl-4-(terc-butyldifenylsilyloxy)-2,2difluorbutylfosfonátu v 1 ml methanolu se při 0 °C reaguje s 4 mmol 4N roztoku kyseliny chlorovodíkové a získaný roztok se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Po odpaření a chromatografii se získá diethyl-4-hydroxy-2,2difluorbutylfosfonát ve formě čirého oleje.

Krok E

Roztok 1 mmol diethyl-4-hydroxy-2,2-difluorbutylfosfonátu v 10 ml acetonu se reaguje 30 minut při 0 °C s 10 mmol Jonesova činidla. Reakce se ukončí přidáním 10 ml 2—propanolu a získaná směs se filtruje přes lůžko z křemeliny. Po odpaření se filtrát extrahuje a získá se diethyl-3-karboxyl-2,3-difluorpropylfosfonát ve formě oleje.

Krok F

Roztok 1 mmol diethyl-3-karboxyl-2,3-difluorpropylfosfonátu v 3 ml thionylchloridu se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří do sucha a zbytek se rozpus-

01.06.01

tí v 1 ml diethyletheru a reaguje se 30 minut při 0 °C s etherickým roztokem 10 mmol diazomethanu. K reakční směsi se přidá 1 ml 30% roztoku bromovodíku v kyselině octové a získaný roztok se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří do sucha a zbytek se rozpustí v 5 ml směsi tetrahydrofuranu a ethanolu 1:1 a reaguje se s 1 mmol thiomočoviny. Získaná reakční směs se 1 hodinu zahřívá na 75 °C. Po odpaření, extrakci a chromatografii se získá 2-amino-4-[1-(3-diethylfosfono-3,3-difluor)propyl]thiazol ve formě pevné látky, která se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 2-amino-4-[1-(3-fosfono-3,3-difluor)propyl]thiazol (28.1) ve formě pevné látky. Elementární analýza vypočtena pro $C_6H_9N_2O_3PSF_2$ + HBr: C: 21,25; H: 2,97; N: 8,26. Nalezeno: C: 21,24; H: 3,25; N: 8,21.

Podobným způsobem se připraví následující sloučenina: 2-Amino-5-methylthio-4-[1-(3-fosfono-3,3-difluor)propyl]thiazol (28.2). MS m/e 305 (M+H).

Příklad 29

Příprava 2-methylthio-5-fosfonomethylthio-1,3,4-thiadiazolu a 2-fosfonomethylthiopyridinu

Krok A

Roztok 1 mmol 2-methylthio-1,3,4-thiadiazol-5-thiolu v 5 ml tetrahydrofuranu se reaguje při 0 °C s 1,1 mmol 60% disperze hydridu sodného a získaná směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se potom ochladí na 0 °C a reaguje se s 1,1 mmol diethylfosfonomethyltrifluormethansulfonátu. Po 12 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakce ukončí přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného. Po extrakcia chro-

01.06.01

matografii se získá 2-methylthio-5-diethylfosfonomethylthio-1,3,4-thiadiazol ve formě oleje.

Krok B

2-Methylthio-5-diethylfosfonomethylthio-1,3,4-thiadiazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 2-methylthio-5-fosfonomethylthio-1,3,4-thiadiazol (29.1) ve formě žluté pevné látky. Elementární analýza vypočtena pro $C_4H_7N_2O_3PS$, + 0,2 HBr: C: 17,50; H: 2,64; N: 10,21. Nalezeno: C: 17,64; H: 2,56; N: 10,00.

Alternativně se připraví fosfonomethylthioskupinou substituované heteroaromáty za použití následujícího postupu, ve kterém je jako příklad uvedena syntéza 2-fosfonomethylthiopyridinu:

Krok C

Roztok 1 mmol 2,2'-dipyridyldisulfidu v tetrahydrofuranu se reaguje při 0 °C s 1 mmol tri-n-butylfosfinu a diethylhydroxymethylfosfonátem. Získaný reakční roztok se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Po extrakci a chromatografii se získá 2-diethylfosfonomethylthiopyridin ve formě žlutého oleje.

Krok D

2-Diethylfosfonomethylthiopyridin se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 2-fosfonomethylthiopyridin (29.2) ve formě žluté pevné látky. Elementární analýza vypočtena pro $C_6H_8NO_3PS$ + 0,62 HBr: C: 28,22; H: 3,40; N: 5,49. Nalezeno: C: 28,48; H: 3,75; N: 5,14.

Příklad 30

Příprava 2-[(2-fosfono)ethinyl]pyridinu

01.05.01

Krok A

Roztok 1 mmol 2-ethinylpyridinu v 5 ml tetrahydrofuranu se 40 minut při 0 °C reaguje s 1,2 mmol LDA. (1,2 mmole) at 0 °C for 40 min. K reakční směsi se přidá 1,2 mmol diethylchlorfosfátu a získaný reakční roztok se míchá 16 hodiny při teplotě místnosti. Reakce se ukončí přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného a potom se směs extrahuje a chromatograficky čistí za získání 2-[(2-diethylfosfono)ethinyl]pyridinu ve formě žlutého oleje.

Krok B

2-[(2-Diethylfosfono)ethinyl]pyridin se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 2-[1-(2-fosfono)-ethinyl]pyridin (30.1) ve formě hnědé, pevné látky. Teplota tání 160 °C (rozklad). MS m/e 184 (M + H).

Příklad 31

A. Příprava různých fosforamidů jako proléčiv

Krok A

Roztok 1 mmol dichloridátu 2-methyl-5-isopropyl-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolu (připraveného podle postupu popsaného v příkladu 19) v 5 ml dichlormethanu se ochladí na 0 °C a reaguje se s 0,9 mmol benzylalkoholu v 0,5 ml dichlormethanu a 0,3 ml pyridinu. Získaný reakční roztok se míchá 1 hodinu při 0 °C a potom se přidá přebytek roztoku amoniaku v tetrahydrofuranu. Po 16 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs odpaří do sucha a zbytek se čistí pomocí chromatografie a získá se 2-methyl-5-isopropyl-4-[2-(5-fosfonomonoamido)furanyl]-thiazol (31.1) ve formě tvrdé, žluté gumy a 2-methyl-5isopro-

01.06.01

pyl-4-[2-(5-fosforodiamido)furanyl]thiazol (31.2) ve formě tvrdé, žluté gumy.

(31.1) 2-Methyl-5-isopropyl-4-[2-(5-fosfonomonoamido)furanyl]-thiazol: MS m/e 299 (M-H).

(31.2) 2-Methyl-5-isopropyl-4-[2-(5-phosphorodiamido)furanyl]-thiazol: MS m/e 298 (MH).

Alternativně se pro přípravu jiných fosforamidátů použije například následující postup:

Krok B

Suspenze 1 mmol dichloridátu 2-amino-5-methylthio-4-[2-(5-fosfono)furanyl]thiazolu (připraveného podle postupu popsaného v příkladu 19) v 5 ml dichlormethanu se ochladí na 0 °C a reakčním roztokem se 10 minut probublává přebytek amoniaku. Po 16 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs odpaří do sucha a zbytek se čistí pomocí chromatografie za získání 2-amino-5-methylthio-4-[2-(5phosphorodiamido)furanyl]-thiazolu (31.3) ve formě pěny. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_{11}N_4O_2PS_2$ + 1,5 HCl + 0,2 EtOH: C: 28,48; H: 3,90; N: 15,82. Nalezeno: C: 28,32; H: 3,76; N: 14,21.

Podle postupů popsaných výše nebo po jejich mírných úpravách se připraví následující sloučeniny:

(31.4) 2-Amino-5-isobutyl-4-[2-(5-fosfonomonoamido)furanyl]-thiazol. Teplota tání 77 - 81 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{16}N_3O_3PS$ + H_2O + 0,8 Et_3N: C: 47,41; H: 7,55; N: 13,30. Nalezeno: C: 47,04; H: 7,55; N: 13,67.

(31.5) 2-Amino-5-isobutyl-4-[2-(5-phosphorodiamido)furanyl]-thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{17}N_4O_2PS$ + 0,5 H_2O

01.06.01

+ 0,75 HCl: C: 39,24; H: 5,61; N: 16,64. Nalezeno: C: 39,05; H: 5,43; N: 15,82.

(31.28) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(N,N'-diisobutyl)fosfordiamido]furanyl}thiazol. Teplota tání 182 - 183 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{19}H_{33}N_4O_2PS$: C: 55,32; H: 8,06; N: 13,58. Nalezeno: C: 54,93; H: 7,75; N: 13,20.

(31.29) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(N,N'-(1,3-bis(ethoxykarbonyl)-1-propyl)fosfor)diamido]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{29}H_{45}N_4O_{10}PS$: C: 51,78: H: 6,74; N: 8,33. Nalezeno: C: 51,70; H: 6,64; N: 8,15.

(31.30) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(N,N'-(1-benzyloxykarbonyl)-1-ethyl)fosfordiamido]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{31}H_{37}N_4O_6PS$: C: 59,60; H: 5,97; N: 8,97. Nalezeno C: 59,27; H: 5,63; N: 8,74.

(31.31) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-bis(2-methoxykarbonyl-1-aziridinyl)fosfordiamido]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{19}H_{25}N_4O_6PS$ + 0,3 CH_2Cl_2: C: 46,93; H: 5,22; N: 11,34. Nalezeno: C: 58,20; H: 5,26; N: 9,25.

(31.39) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(N,N'-2-(1ethoxykarbonyl)-propyl)fosfordiamido]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{23}H_{37}N_4O_6PS$ + 0,6 EtOAc + 0,1 CH_2Cl_2: C: 51,91; H: 7,18; N: 9,50. Nalezeno: C: 51,78; H: 7,17; N: 9,26.

Monofenyl-monofosfonamidové deriváty sloučenin vzorce I se mohou připravit také podle postupů popsaných výše:

Krok C

Roztok 1 mmol 2-amino-5-isobutyl-4-[2-(5difenylfosfono)furanyl]thiazolu (připraveného podle postupu popsaného v příkladu 19) v 9 ml acetonitrilu a 4 ml vody se 4 hodiny při teplotě

místnosti reaguje s 1,5 mmol 1N roztoku hydroxidu lithného. Reakční roztok se odpaří dosucha a zbytek se rozpustí v 10 ml vody, ochladí se na 0 °C a pH roztoku se přidáním 6N kyseliny chlorovodíkové upraví na 4. Získaná bílá, pevná látka se odfiltruje a získá se 2-amino-5-isobutyl-4-[2-(5-fenylfosfono)-furanyl]thiazol (19.64).

Krok D

Suspenze 1 mmol 2-amino-5-isobutyl-4-[2-(5fenylfosfono)furanyl]thiazolu v 3 ml thionylchloridu se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Reakční roztok se odpaří do sucha a zbytek se rozpustí ve 2 ml bezvodého dichlormethanu a získaný roztok se při 0 °C přidá v roztoku 1,2 mmol hydrochloridu methylesteru L-alaninu v 0,8 ml pyridinu a 3 ml dichlormethanu. Získaný roztok se míchá 14 hodin při teplotě místnosti. Po odpaření a chromatografii se získá 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-(1-methoxykarbonyl)ethyl)fosfonamido]furanyl}thiazol (31.6) ve formě oleje. Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{26}N_3O_5PS$: C: 54,42; H: 5,65; N: 9,07. Nalezeno: C: 54,40; H: 6,02; N: 8,87.

Podle postupů popsaných výše se připraví také následující sloučeniny:

(31.7) 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(O-fenylfosfonamido)]furanyl}thiazol. Teplota tání 205 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{17}H_{20}N_3O_3PS$ + 0,3 H_2O + 0,3 HCl: C: 51,86; H: 5,35; N: 10,67. Nalezeno: C: 51,58; H: 4,93; N: 11,08.

(31.8) 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-Nethoxykarbonylmethyl)fosfonamido]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{26}N_3O_5PS$: C: 54,42; H: 5,65; N: 9,07. Nalezeno: C: 54,78; H: 5,83; N: 8,67.

01.06.01

(31.9) 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-Nisobutyl)fosfonamido]furanyl}thiazol. Teplota tání 151 - 152 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{28}N_3O_3PS$: C: 58,18; H: 6,51; N: 9,69. Nalezeno: C: 58,12; H: 6,54; N: 9,59.

(31.18) 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-(1-(1-ethoxykarbonyl-2-fenyl)ethyl)fosfonamido)]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{28}H_{32}N_3O_5PS$: C: 60,75; H: 5,83; N: 7,59. Nalezeno: C: 60,35; H: 5,77; N: 7,37.

(31.19) 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-(1-(1-ethoxykarbonyl-2-methyl)propyl)fosfonamido)]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{23}H_{30}N_3O_5PS$: C: 56,20; H: 6,15; N: 8,55. Nalezeno: C: 55,95; H: 5,80; N: 8,35.

(31.20) 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-(1-(1,3-bis(ethoxykarbonyl)propyl)fosfonamido)]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{26}H_{34}N_3O_7PS$ + 0,2 CH_2Cl_2: C: 54,20; H: 5,97; N: 7,24. Nalezeno C: 54,06; H: 5,68; N: 7,05.

(31.21) 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(O-(3-chlorfenyl)-N-(1-(1-methoxykarbonyl)ethyl)propyl)fosfonamido)]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{25}N_3O_5PSCl$: C: 50,65; H: 5,06; N: 8,44. Nalezeno: C: 50,56; H: 4,78; N: 8,56.

(31.22) 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(O-(4-chlorfenyl)-N-(1-(1-methoxykarbonyl)ethyl)fosfonamido)]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{25}N_3O_5PSCl$ + 1 HCl + 0,2 H_2O: C: 46,88; H: 4,95; N: 7,81. Nalezeno: C: 47,33; H: 4,71; N: 7,36.

(31.23) 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-(1-(1-bis(ethoxykarbonyl)methyl)fosfonamido)]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{24}H_{30}N_3O_7PS$: C: 53,83; H: 5,65; N: 7,85. Nalezeno: C: 53,54 H: 5,63; N: 7,77

01.06.01

(31.24) 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-(1-morfolinyl) fosfonamido)]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{26}N_3O_4PS$: C: 56,37; H: 5,86; N: 9,39. Nalezeno: C: 56,36; H: 5,80; N: 9,20.

(31.25) 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-(1-(1benzyloxy-karbonyl)ethyl)fosfonamido)]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{27}H_{30}N_3O_5PS$: C: 60,10; H: 5,60; N: 7,79. Nalezeno: C: 59,80; H: 5,23; N: 7,53.

(31.32) 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-benzyloxykarbo-nylmethyl)fosfonamido)]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{26}H_{28}N_3O_5PS$: C: 59,42; H: 5,37; N: 8,00. Nalezeno: C: 59,60; H: 5,05; N: 7,91.

(31.36) 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(O-(4-methyoxyfenyl)-N-(1-(1methoxykarbonyl)ethyl)fosfonamido)]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{22}H_{28}N_3O_6PS$ + 0,1 $CHCl_3$ + 0,1 MeCN: C: 52,56; H: 5,62; N: 8,52. Nalezeno: C: 52,77; H: 5,23; N: 8,87.

(31.37) 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-2-methoxykarbo-nyl)propyl)fosfonamido)]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{22}H_{28}N_3O_5PS$ + 0,6 H_2O: C: 54,11; H: 6,03; N: 8,60. Nalezeno: C: 53,86; H: 5,97; N: 8,61.

(31.38) 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(O-fenyl-N-(2-(1ethoxykar-bonyl)propyl)fosfonamido)]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{23}H_{30}N_3O_5PS$: C: 56,20; H: 6,15; N: 8,55. Nalezeno: C: 55,90; H: 6,29; N: 8,46.

Reakce dichlorfosfonátu s 1-amino-3-propanolem v přítomnosti vhodné báze (například pyridinu, triethylaminu) se může také použít pro přípravu cyklických fosforamidátů jako proléčiv fosfonátů. Tímto způsobem se připraví následující sloučeniny:

01.06.01

(31.10) 2-Methyl-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3propyl)fosfonamido]furanyl}thiazol, minoritní isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{25}N_2O_3PS$ + 0,25 H_2O + 0,1 HCl: C: 59,40; H: 6,08; N: 6,60. Nalezeno: C: 59,42; H: 5,72; N: 6,44.

(31.11) 2-Methyl-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3propyl)fosfonamido]furanyl}thiazol, majoritní isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{25}N_2O_3PS$ + 0,25 H_2O: C: 59,91; H: 6,11; N: 6,65. Nalezeno: C: 60,17; H: 5,81; N: 6,52.

(31.12) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3propyl)fosfonamido]furanyl}thiazol, majoritní isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{24}N_3O_3PS$ + 0,25 H_2O + 0,1 CH_2Cl_2: C: 55,27; H: 5,72; N: 9,57. Nalezeno: C: 55,03; H: 5,42; N: 9,37.

(31.13) 2-Amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)fosfonamido]furanyl}thiazol, minoritní isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{24}N_3O_3PS$ + 0,15 CH_2Cl_2: C: 56,26; H: 5,69; N: 9,77. Nalezeno: C: 56,36; H: 5,46; N: 9,59.

(31.14) 2-Amino-5-methylthio-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3propyl)fosfonamido]furanyl}thiazol, méně polární isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{17}H_{18}N_3O_3PS_2$ + 0,4 HCl: C: 48,38; H: 4,39; N: 9,96. Nalezeno: C: 48,47; H: 4,21; N: 9,96.

(31.15) 2-Amino-5-methylthio-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3- propyl)fosfonamido]furanyl}thiazol, méně polární isomer. Elementární analýza vypočtena pro $C_{17}H_{18}N_3O_3PS_2$: C: 50,11; H: 4,45; N: 10,31. Nalezeno: C: 49,84; H: 4,19; N: 10,13.

(31.16) 2-Amino-5-methylthio-4-{2-[5-(N-methyl-1-fenyl-1,3-propyl)fosfonamido]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{18}H_{20}N_3O_3PS_2$ + 0,25 HCl: C: 50,21; H: 4,74; N: 9,76. Nalezeno: C: 50,31; H: 4,46; N: 9,79.

01.06.01

(31.17) 2-Amino-5-methylthio-4-{2-[5-(1-fenyl-1,3-propyl)-N-acetylfosfonamido]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{22}H_{26}N_3O_4PS$ + 1,25 H_2O: C: 54,82; H: 5,96; N: 8,72. Nalezeno: C: 55,09; H: 5,99; N: 8,39.

(31.26) 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-oxo-1-fosfa-2-oxa-7-aza-3,4-benocykloheptan-1-yl)]furanyl}thiazol, majoritní isomer. Teplota tání 233 - 234 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{24}N_3O_5PS$ + 0,2 $CHCl_3$: C: 52,46; H: 5,03; N: 8,66. Nalezeno C: 52,08; H: 4,65; N: 8,58.

(31.27) 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(1-oxo-1-fosfa-2-oxa-7-aza-3,4-benocykloheptan-1-yl)]furanyl}thiazol, minoritní isomer: MS vypočteno pro $C_{21}H_{24}N_3O_5PS$ + H: 462, nalezeno 462.

(31.34) 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(3-(3,5-dichlorfenyl)-1,3-propyl)fosfonamido]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{20}H_{22}N_3O_3PSCl_2$: C: 49,39; H: 4,56; N: 8,64. Nalezeno: C: 49,04; H: 4,51; N: 8,37.

(31.35) 2-amino-5-isobutyl-4-{2-[5-(4,5-benzo-1-oxo-1-fosfa-2-oxa-6-aza)cyklohexan-1-yl]furanyl}thiazol. Elementární analýza vypočtena pro $C_{18}H_{20}N_3O_3PS$ + 0,7 H_2O: C; 53,78; H: 5,37; N: 10,45. Nalezeno C: 53,63; H: 5,13; N: 10,36.

Příklad 32

Příprava 5-[2-(5-fosfono)furanyl]tetrazolu

Krok A

Ke směsi 1 mmol tetrazolu a 1,5 mmol uhličitanu draselného v 1 ml dimethylformamidu, ochlazené na 0 °C, se přidá 1,2 mmol benzylchlormethyletheru a získaná směs se míchá 30 minut při 0 °C a potom 16 hodin při teplotě místnosti. Směs se zředí vo-

dou a etherem. Po extrakci a chromatografii se získá 2-benzyloxymethyltetrazol ve formě bezbarvého oleje.

Krok B

K roztoku 1 mmol 2-benzyloxymethyltetrazolu a 2 mmol TMEDA ve 3 ml diethyletheru se při -78 °C přidá 1 mmol n-BuLi v hexanu. Tato směs se nechá míchat 5 minut při -78 °C a potom se přidá k předem ochlazenému (-78 °C) roztoku 1 mmol $(n\text{-Bu})_3SnCl$ ve 2 ml diethyletheru. Po 30 minutách míchání při -78 °C se směs zředí vodou a diethyletherem. Po extrakci a chromatografii se získá 2-benzyloxymethyl-5-(tributylstánnyl)tetrazol ve formě bezbarvého oleje.

Krok C

Směs 1 mmol 5-jod-2-diethylfosfonofuranu, 1,05 mmol 2-benzyloxymethyl-5-(tributylstannyl)tetrazolu, 0,03 mmol tetrakis-(trifenylfosfin)palladia(0) a 0,07 mmol jodidu měďného v 3 ml toluenu se 20 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem na 110 °C. Po odpaření a chromatografii se získá 2-benzyloxymethyl-5-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]tetrazol ve formě oleje.

Krok D

Směs 1 mmol 2-benzyloxymethyl-5-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]-tetrazolu a 1 ml 6M kyseliny chlorovodíkové v 10 ml ethanolu se 20 hodin zahřívá na 70 °C a potom se rozpouštědlo odpaří, pH se upraví na bazocké pomocí 1N roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Vodná vrstva se okyselí a extrahuje se ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se odpaří a získá se 5-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]tetrazol ve formě pevné látky, která se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 5-[2-(5-fosfono)furanyl]tetrazolu (32.1) ve formě pevné látky: teplota tání 186-188 °C. Elementární analý-

01.06.01

za vypočtena pro $C_5H_5N_4O_4P$ + 1,5 H_2O: C, 24,70; H, 3,32; N, 23,05. Nalezeno: C, 24,57; H, 2,57; N: 23,05.

Krok E

Krok 1

Směs 1 mmol 5-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]tetrazolu, 2 mmol 1-jod-2-methylpropanu a 2 mmol práškového ihličitanu draselného v 5 ml dimethylformamidu se míchá 48 hodin při 80 °C a potom se zředí dichlormethanem a vodou a vrstvy se oddělí. Dichlormethanová vrstva se odpaří a spojí se s produktem následujícího kroku a čistí se pomocí chromatografie.

Krok 2

Vodná vrstva z kroku 1 se okyselí a extrahuje se ethylacetátem. Tento extrakt se odpaří a zbytek se zahřívá na 80 °C v 2 ml $SOCl_2$ 3 hodiny a potom se rozpouštědlo odpaří. Zbytek se rozpustí v 5 ml dichlormethanu a přidá se 0,3 ml triethylaminu a 0,5 ml ethanolu. Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se směs zředí dichlormethanem a vodou. Tento organický extrakt se spojí s produktem kroku 1 a chromatograficky se čistí za získání 1-isobutyl-5-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]tetrazolu a 2-isobutyl-5-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]tetrazolu, kdy obě tyto látky jsou ve formě oleje.

Krok 3

I-Isobutyl-5-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]tetrazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku C příkladu 3 a získá se 1-isobutyl-5-[2-(5-fosfono)furanyl]tetrazol (32.2) ve formě pevné látky: teplota tání 200-202 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{13}N_4O_4P$: C: 39,71; H: 4,81; N: 20,58. Nalezeno: C: 39,64; H: 4,63; N: 20,21.

01.06.01

Krok F

Směs 1 mmol 2-isobutyl-5-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]tetrazolu a 10 mmol TMSBr v 10 ml dichlormethanu a směs se míchá při teplotě místnosti 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí ve směsi 10:1 acetonitrilu a vody, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se sráží z acetonu přidáním 2 mmol dicyklohexylaminu a získá se N,N-dicyklohexylamoniová sůl 2-isobutyl-5-[2-(5-fosfono)furanyl]tetrazolu.

(32.3) jako pevná látka: teplota tání 226-228 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{13}N_4O_4P$ + $C_{12}H_{23}N$: C: 55,62; H: 8,00; N: 15,44. Nalezeno: C: 55,55; H: 8,03; N: 15,07.

Příklad 33

Velmi výhodná syntéza různých heteroaromatických sloučeniny substituovaných 2-(5-fosfono)furanylovou skupinou

Krok A

Podobným způsobem, jako je popsáno v kroku B příkladu 15 se připraví různé heteroaromatické sloučeniny substituované 2-(5-diethylfosfono)furanylovou skupinou a některé tyto sloučeniny se použijí pro vysoce účinnou syntézu sloučenin uvedených v tabulce 33.1 a tabulce 33.2.

Krok B

Směs 0,01 mmol 2-chlor-6-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyridinu a 0,1 ml TMSBr v 0,5 ml dichlormethanu se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a potom se odpaří a zředí se 0,5 ml směsi acetonitrilu a vody 9:1. Po odpaření se získá 2-chlor-6-[2-(5-fosfono)furnayl]pyridin.

01.06.01

Krok C

Směs 0,01 mmol 2-chlor-6-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyridinu a 0,4 ml čerstvě připraveného 0,25M roztoku propoxidu sodného v propanolu se nechá 14 hodin stát při 85 °C. Reakční směs se odpaří a zbytek se reaguje podle postupu popsaného v kroku B příkladu 33 a získá se 2-propyloxy-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin.

Krok D

Směs 0,01 mmol 2-chlor-6-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyridinu a 0,2 ml 1-methylpiperazinu v 0,2 ml ethylenglykolu se zahřívá 24 hodin na 145 °C. Směs se dále zředí 0,5 ml acetonitrilu a 0,1 ml vody a přidá se 150 mg formiátové pryskyřice Dowex 12-100. Po 30 minutách míchání se tato směs filtruje a pryskyřice se promývá dimethylformamidem (210 minut), acetonitrilem (210 minut) a potom směsí acetonitrilu a vody 9:1 (110 minut). Nakonec se pryskyřice míchá se směsí kyseliny trifluoroctové a vody 30 minut, filtruje se a filtrát se odpaří. Získaný zbytek se reaguje podle postupu popsaného v kroku B a získá se 2-[1-(4-methyl)piperazinyl]-6-[2-(5-fosfono)furanyl]pyridin.

Krok E

Směs 0,01 mmol 3-chlor-5-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyrazinu, 0,04 mmol 5-tributylstannylthiofenu, 0,001 mmol $Pd(PPh_3)_4$ a 0,002 mmol jodidu měďného v 0,5 ml dioxanu se 16 hodin zahřívá na 85 °C a potom se rozpouštědlo odpaří. Získaný zbytek a 0,1 ml TMSBr v 0,5 ml dichlormethanu se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a potom se odpaří a zředí 0,5 ml směsi acetonitrilu a vody 9:1. K tomuto roztoku se přidá 150 ml formiátové pryskyřice Dowex 12-100 a po 30 minutách míchání se směs filtruje a pryskyřice se promývá dimethylformamidem (210 mi-

01.06.01

nut), acetonitrilem (210 minut) a potom směsí acetonitrilu a vody 9:1 (110 minut). Nakonec se pryskyřice míchá 30 minut se směsí kyseliny trifluoroctové a vody 9:1, filtruje se a filtrát se odpaří a získá se 3-(2-thienyl)-5-[2-(5fosfono)furanyl]pyrazin.

Krok F

Směs 0,01 mmol 3-chlor-5-[2-(5-diethylfosfono)furanyl]pyrazinu, 0,04 mmol 1-hexinu, 0,1 mmol diisopropylethylaminu, 0,001 mmol $Pd(PPh_3)_4$ a 0,002 mmol jodidu měďného v 0,5 ml dioxanu se 16 hodin zahřívá na 85 °C a potom se rozpouštědlo odpaří. Získaný zbytek se reaguje podle postupu popsaného v kroku B a získá se 3-(1-hexin-1-yl)-5-[2-(5-fosfono)furanyl]pyrazin.

Příprava karboxymethylfosfonátové pryskyřice

Krok G

Roztok 30,9 mmol trimethylfosfonoacetátu, 10,4 mmol 2-(trimethylsilyl)ethanolu a 3,1 mmol DMAP v 25 ml toluenu se v dusíkové atmosféře zahřívá 46 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se roztok zředí ethylacetátem a promyje se 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové a potom vodou. Organický roztok se suší nad síranem sodným a odpaří se ve vakuu a získá se olej. Zbytek se reaguje s 10,4 mmol jodidu lithného v 30 ml 2-butanonu a zahřívá se pod dusíkem k varu pod zpětným chladičem přes noc. Roztok se zředí ethylacetátem, promyje se 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové, suší se nad síranem sodným a odpaří se ve vakuu a získá se SEM chráněný karboxymonomethylfosfonát ve formě bezbarvého oleje.

01.06.01

Krok H

2,35 mmol Hydroxymethylpolystyrenu se připraví pro kondenzaci smísením s 40 ml tetrahydrofuranu, 20 minut se mírně protřepává a potom se odstraní přebytek rozpouštědla pomocí kanyly. Tento postup se zopakuje třikrát. Nabobtnalá pryskyřice se potom suspenduje v 40 ml tetrahydrofuranu a 21,2 ml DIPEA. K této směsi se pomocí kanyly přidá roztok 7,1 mmol SEM chráněného karboxymonomethylfosfonátu (připraveného v kroku G), 7,1 mmol DIAD a 7,1 mmol tris(4-chlorfenyl)fosfinu v 15 ml tetrahydrofuranu, který se před přidáním 15 minut míchal. Po protřepávání směsi přes noc pod dusíkem se pryskyřice filtruje, promyje se třikrát 40 ml tetrahydrofuranu, třikrát 40 ml dimethylformamidu a znovu třikrát 40 ml tetrahydrofuranu a suší se ve vakuu a získá se 3,8 g kondenzované fosfonátové pryskyřice.

Krok I

K 2,41 g kondenzované fosfonátové pryskyřice ve 100 ml tetrahydrofuranu se přidá 12 ml 1M roztoku TBAF v tetrahydrofuranu. Směs se třepe přes noc, filtruje se a pryskyřice se promyje třikrát 40 ml tetrahydrofuranu a získá se požadovaná karboxymethylfosfonátová pryskyřice ve formě tetrabutylamoniové soli.

Kondenzace karboxymethylfosfonátové pryskyřice k heteroaromatickému aminu

Krok J

V 2ml jamce se smísí 0,14 mmol heteroaromatického aminu, 0,014 mmol pryskyřice, 0,14 mmol PyBOP a 0,36 mmol TEA v 1,45 ml dimethylformamidu a třepe se 48 hodin při teplotě místnosti. Zreagovaná pryskyřice se filtruje, promyje se třikrát dimethylformamidem a třikrát dichlormethanem. Izolovaná pryskyřice se suspenduje v 900 ml dichlormethanu, smísí se s 100 ml TMSBr

01.06.01

a míchá se 6 hodin. Směs se filtruje, pryskyřice se promyje 500 ml bezvodého dichlormethanu a filtrát se odpaří ve vakuu. K izolovanému zbytku se přidá 300 ml roztoku acetonitrilu a vody 9:1. Po 30 minutách třepání se rozpouštědlo odstraní a získá se požadovaný [{N-(fosfono)acetyl)amino}substituovaný heteroaromatický analog. Sloučeniny 33.97 - 33.119 a 33.146 - 33.164 se syntetizují podle tohoto postupu a jsou uvedeny v tabulkách 33.1 a 33.2.

Příprava aminomethylfosfonátové pryskyřice

Krok K

K roztoku 37 mmol dimethylftalimidomethylfosfonátu v 150 ml 2-butanonu se přidá 38,9 mmol jodidu lithného. Po zahřívání k varu přes noc v dusíkové atmosféře se roztok zředí ethylacetátem, promyje se 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu a získá se monomethylftalimidomethylfosfonát ve formě bílé, pevné látky.

Krok L

Jak je popsáno v kroku H výše, monomethylftalimidomethylfosfonát se kondenzuje s hydroxymethylpolystyrenem a získá se ftalimidomethylfosfonátmonomethylester kondenzovaný k polystyrenu.

Krok M

K 6,8 mmol ftalimidomethylfosfonátmonomethylesteru kondenzovaného k polystyrenu v 7 ml dimethylformamidu se přidají 3 ml bezvodého hydrazinu. Po 24 hodinách třepání při teplotě místnosti se pryskyřice filtruje, promyje se třikrát 10 ml dimethylformamidu, třikrát 10 ml dichlormethanu a potom se suší ve vakuu a získá se 832 mg požadovaného aminomethylfosfonátmonomethylesteru kondenzovaného s pryskyřicí.

01.06.01

Kondenzace různých heteroaromatických karboxylových kyselin k aminomethylfosfonátmonomethylesteru kondenzovanému s pryskyřicí

Krok N

V 2ml jamce se smísí 0,2 mmol heteroaromatické karboxylové kyseliny, 0,02 mmol pryskyřice, 0,2 mmol EDC a 0,2 mmol HOBT v 0,5 ml dimethylformamidu a směs se třepe 24 hodin při teplotě místnosti. Zreagovaná pryskyřice se filtruje, promyje se třikrát dimethylformamidem a třikrát dichlormethanem. Izolovaná pryskyřice se suspenduje v 500 ml dichlormethanu, smísí se s 50 ml TMSBr a míchá se 6 hodin. Směs se filtruje, pryskyřice se promyje 500 ml bezvodého dichlormethanu a filtrát se odpaří ve vakuu. K izolované pryskyřici se přidá 300 ml roztoku acetonitrilu a vody 9:1. Po 30 minutách třepání se rozpouštědla odpaří a získá se požadovaný (N-fosfonomethyl)karbamoylovou skupinou substituovaný heteroaromatický analog. Sloučeniny 33.120 až 33.145 se připraví podle tohoto postupu a jsou uvedeny v tabulce 33.2.

Následující sloučeniny se připraví podle některých nebo všech postupů popsaných výše. Tyto sloučeniny jsou charakterizovány pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie (jak je popsáno níže) a hmotové spektroskopie (APCI negativní ion) a tyto charakterizující údaje jsou uvedeny v tabulkách 33.1 a 33.2.

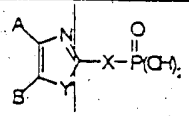
Vysokotlaká kapalinová chromatografie (HPLC) se provádí za použití YMC ODS-Aq, Aq-303-5, 250 4,6 mm ID, S-5 μm, 120 A kolony s UV detektorem nastaveným na 280 nm.

HPLC elueční program: průtok 1,5 ml/min

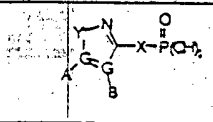
Čas (minuty)	% acetonitrilu (A)	% pufru[a] (B)
0	10	90
7,5	90	10
12,4	90	10
12,5	10	90
15	10	90

[a] pufr = 95:5:0,1 voda : methanol : kyselina octová

Tabulka 33.1



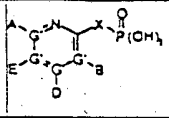
Př. č.	A	B	X	Y'	HPLC R.č. (min.)	M-1 nal.
33.146	H	Br	NHC(O)CH2	S	6.58	299/301
33.147	H	Ph	NHC(O)CH2	S	6.57	297
33.148	Ph	H	NHC(O)CH2	S	6.06	297
33.149	Ph	Et	NHC(O)CH2	O		309
33.150	H	H	NHC(O)CH2	S	4.22	221
33.151	adamantyl	Me	NHC(O)CH2	S	6.59	369
33.152	Bu-t	Br	NHC(O)CH2	S	6.62	355/357
33.153	H	Ph(-4-Br)	NHC(O)CH2	S	6.62	375/377



Př. č.	A*	B*	X	Y'	HPLC R.č. (min.)	M-1 nal.
33.154	H	H	NHC(O)CH2	O	6.68	205
33.155	nula	NH2	NHC(O)CH2	O	6.6	221
33.156	NHMe	nula	NHC(O)CH2	S	3.82	251
33.157	Me	H	NHC(O)CH2	NH		
33.158	H	H	NHC(O)CH2	NH		
33.159	OH	H	NHC(O)CH2	NH		
33.160	Bu-t	H	NHC(O)CH2	O	6.62	261
33.161	nula	3-pyridyl	NHC(O)CH2	O	6.58	283
33.162	CH2Ph(2,6-dichlor)	nula	NHC(O)CH2	O		
34.163	Br	nula	furan-2,5-diyl	NH	4.46	292/294
34.164	Br	nula	furan-2,5-diyl	S	5.96	309/311

* když A nebo B je nula, potom odpovídající G je N.

Tabulka 33.2

							
Př. č.	A*	B*	X	D*	E*	HPLC R.č. (min.)	M-1 nal.
33.1	NH2	Cl	furan-2,5-diyl	Me	nula	11.06	288
33.2	H	OC(O)(Ph-2,6-dichlor)	furan-2,5-diyl	H	H	3.99	413
33.3	OMe	H	furan-2,5-diyl	CH2OH	H	8.34	284
33.4	OMe	H	furan-2,5-diyl	C(O)NH2	H	8.23	297
33.5	OMe	H	furan-2,5-diyl	CO2H	H	9.54	298
33.6	OH	H	furan-2,5-diyl	CF3	C(O)NH2	3.91	351
33.7	OMe	H	furan-2,5-diyl	CF3	C(O)NH2	9.14	365
33.8	nula	H	furan-2,5-diyl	H	OMe	9.72	255
33.9	nula	H	furan-2,5-diyl	H	OH	4.52	241
33.10	OH	H	furan-2,5-diyl	Me	nula	3.79	255
33.11	OMe	H	furan-2,5-diyl	Me	nula	6.44	269
33.12	NH2	nula	furan-2,5-diyl	OH	H	3.96	256
33.13	NH2	nula	furan-2,5-diyl	OMe	H	8.02	270
33.14	H	OMe	furan-2,5-diyl	nula	H	7.22	255
33.15	H	OH	furan-2,5-diyl	nula	H	4.82	241
33.16	OMe	H	furan-2,5-diyl	nula	H	7.48	255
33.17	OEt	H	furan-2,5-diyl	H	H	9.72	268
33.18	OEt	H	furan-2,5-diyl	CH2OH	H	5.26	298
33.19	nula	H	furan-2,5-diyl	Me	OEt	7.80	283
33.20	nula	H	furan-2,5-diyl	Me	OH	3.80	255
33.21	OH	H	furan-2,5-diyl	Me	nula	3.77	255
33.22	OEt	H	furan-2,5-diyl	Me	nula	7.33	283
33.23	NH2	nula	furan-2,5-diyl	OH	H	3.94	256
33.24	NH2	nula	furan-2,5-diyl	OEt	H	5.66	284
33.25	NH2	H	furan-2,5-diyl	OEt	nula	5.90	284
33.26	NH2	H	furan-2,5-diyl	OH	nula	3.78	256
33.27	H	OEt	furan-2,5-diyl	nula	H	9.74	269
33.28	H	OH	furan-2,5-diyl	nula	H	4.81	241
33.29	OEt	H	furan-2,5-diyl	null	H	9.78	269
33.30	Br	H	furan-2,5-diyl	H	NO2	7.78	347 /
33.31	Cl	H	furan-2,5-diyl	H	C(O)OEt	9.69	330
33.32	Br	H	furan-2,5-diyl	H	C(O)OEt	9.69	374/376
33.33	Cl	H	furan-2,5-diyl	Me	C(O)NH2	3.72	315
33.34	Cl	CF3	furan-2,5-diyl	H	CF3	9.04	394
33.35	Cl	H	furan-2,5-diyl	NH2	H	4.89	273
33.36	Cl	H	furan-2,5-diyl	CN	H	7.93	283
33.37	Cl	H	furan-2,5-diyl	CH2OH	H	5.38	288
33.38	Cl	H	furan-2,5-diyl	C(O)NH2	H	5.57	301
33.39	Cl	H	furan-2,5-diyl	C(O)OEt	H	8.54	330
33.40	Cl	1-triazinyl(3-amino-5-methylthio)	furan-2,5-diyl	H	H	8.91	398
33.41	Cl	H	furan-2,5-diyl	Me	CN	8.22	297
33.42	Cl	H	furan-2,5-diyl	CF3	NH2	8.60	341
33.43	Cl	H	furan-2,5-diyl	CF3	CN	8.66	351
33.44	nula	CH3	furan-2,5-diyl	Me	Br	9.25	331/333
33.45	nula	CH3	furan-2,5-diyl	Me	Cl	9.25	287
33.46	Br	CH3	furan-2,5-diyl	H	nula	5.62	317/319

01.06.01

Tabulka 33.2

33.47	Br	Br	furan-2,5-diyl	H	nula	3.54	381/383/385
33.48	Br	H	furan-2,5-diyl	Me	nula	5.55	317 / 319
33.49	H	NH2	furan-2,5-diyl	Br	nula	4.78	318 / 320
33.50	Br	Cl	furan-2,5-diyl	Br	nula	8.38	417 / 419
33.51	SMe	Ph	furan-2,5-diyl	Br	nula	9.26	425 / 427
33.52	NH2	H	furan-2,5-diyl	Br	nula	4.87	318 / 320
33.53	NH2	H	furan-2,5-diyl	OH	nula	3.70	256
33.54	Br	H	furan-2,5-diyl	Br	nula	9.64	381/383/385
33.55	Br	H	furan-2,5-diyl	Cl	nula	9.64	337/339
33.56	H	Br	furan-2,5-diyl	nula	H	5.08	303 / 305
33.57	NH2	Cl	furan-2,5-diyl	nula	C(O)OMe	3.34	332
33.58	OPr-n	H	furan-2,5-diyl	Me	nula	8.14	297
33.59	H	OPr-n	furan-2,5-diyl	nula	H	8.45	283
33.60	H	O(CH2)2OEt	furan-2,5-diyl	null	H	7.82	313
33.61	NH2	nula	furan-2,5-diyl	OH	H	3.97	256
33.62	NH2	nula	furan-2,5-diyl	OPr-n	H	7.84	298
33.63	OPr-n	H	furan-2,5-diyl	CH2OH	H	4.36	312
33.64	OBu-n	H	furan-2,5-diyl	CH2OH	H	8.58	326
33.65	O(CH2)2OEt	H	furan-2,5-diyl	CH2OH	H	4.13	342
33.66	NH2	H	furan-2,5-diyl	OPr-n	nula	7.96	298
33.67	NH2	H	furan-2,5-diyl	OBu-n	nula	3.86	312
33.68	H	OBu-i	furan-2,5-diyl	nula	H	8.80	297
33.69	H	O(CH2)2OEt	furan-2,5-diyl	nula	H	7.14	299
33.70	H	O(CH2)2NMe2	furan-2,5-diyl	nula	H	4.57	312
33.71	NH2	nula	furan-2,5-diyl	OBu-i	H	8.06	312
33.72	NH2	nula	furan-2,5-diyl	O(CH2)2OMe	H	4.84	314
33.73	NH2	H	furan-2,5-diyl	OBu-i	nula	8.70	312
33.74	Br	H	furan-2,5-diyl	C(O)NH2	H	7.68	346/348
33.75	NH2	nula	furan-2,5-diyl	Cl	H	4.77	274
33.76	NH(CH2)2OH	H	furan-2,5-diyl	Me	nula	4.56	298
33.77	H	NH(CH2)2OH	furan-2,5-diyl	nula	H	4.55	284
33.78	NH2	nula	furan-2,5-diyl	NH(CH2)2OH	H	4.58	299
33.79	NH(CH2)2OH	H	furan-2,5-diyl	NH2	nula	4.58	299
33.80	NH(CH2)2OH	H	furan-2,5-diyl	CH2OH	H	4.44	313
33.81	NH2	H	furan-2,5-diyl	NH(CH2)2OH	nula	4.33	299
33.82	NHCH2-CH(OH)Me	H	furan-2,5-diyl	CH3	nula	4.65	312
33.83	NH2	nula	furan-2,5-diyl	NHCH2-CH(OH)Me	H	4.63	313
33.84	NHCH2-CH(OH)Me	H	furan-2,5-diyl	NH2	nula	4.63	313
33.85	NHCH2-CH(OH)Me	H	furan-2,5-diyl	CH2OH	H	4.52	327
33.86	NH2	H	furan-2,5-diyl	NHCH2-CH(OH)Me	nula	4.65	313
33.87	NH(CH2)3OH	H	furan-2,5-diyl	Me	nula	4.62	312
33.88	NH2	nula	furan-2,5-diyl	NH(CH2)3OH	H	4.48	313
33.89	NH(CH2)3OH	H	furan-2,5-diyl	NH2	nula	4.48	313

Tabulka 33.2

Př. č.	A*	B*	X	D*	E*	HPLC R.č. (min.)	M-1 nal.
33.90	NH2	NH(CH2)3OH	furan-2,5-diyl	nula	C(O)NH-(CH2)3OH	4.76	414
33.91	H	4-morfolinyl	furan-2,5-diyl	nula	H	6.46	310
33.92	4-morfolinyl	H	furan-2,5-diyl	Me	nula	6.53	324
33.93	NH2	nula	furan-2,5-diyl	4-morfolinyl	H	6.15	325
33.94	4-morfolinyl	H	furan-2,5-diyl	NH2	nula	4.84	325
33.95	NH2	4-morfolinyl	furan-2,5-diyl	nula	C(O)(4-morfolinyl)	7.47	438
33.96	NH2	H	furan-2,5-diyl	4-morfolinyl	null	5.30	325
33.97	Me	H	NHC(O)CH2	H	H	6.58	229
33.98	H	Me	NHC(O)CH2	H	H	6.60	229
33.99	NH2	H	NHC(O)CH2	H	Cl	6.63	264
33.100	NH2	Cl	NHC(O)CH2	H	H	6.63	264
33.101	H	OH	NHC(O)CH2	H	H	6.54	231
33.102	Me	H	NHC(O)CH2	Me	H	6.59	243
33.103	H	H	NHC(O)CH2	H	Cl	7.02	249
33.104	H	H	NHC(O)CH2	H	Br	8.01	293/295
33.105	Me	H	NHC(O)CH2	H	Br	6.64	307/309
33.106	H	H	NHC(O)CH2	H	H	6.72	215
33.107	H	H	NHC(O)CH2	H	Me	6.54	229
33.108	H	H	NHC(O)CH2	Me	H	6.53	229
33.109	Me	Cl	NHC(O)CH2	Me	nula	3.93	279
33.110	Cl	H	NHC(O)CH2	nula	H	4.20	251
33.111	H	Br	NHC(O)CH2	H	Me	6.44	307/309
33.112	NH2	H	NHC(O)CH2	NH(Ph-4-Br)	nula	4.42	401/403
33.113	NH2	Bn	NHC(O)CH2	H	Bn	6.49	410
33.114	H	H	NHC(O)CH2	Et	H	6.57	243
33.115	Me	Et	NHC(O)CH2	H	H	6.54	257
33.116	Me	H	NHC(O)CH2	H	Br	6.55	307/309
33.117	H	Br	NHC(O)CH2	H	Me	6.51	307/309
33.118	H	Me	NHC(O)CH2	H	Br	6.52	307/309
33.119	Me	Br	NHC(O)CH2	H	Br	6.19	385/387/389
33.120	H	H	C(O)NHCH2	H	H	3.74	215
33.121	Me	H	C(O)NHCH2	H	H		229
33.122	OH	H	C(O)NHCH2	H	H	3.72	231
33.123	Br	H	C(O)NHCH2	H	H	5.02	293/295
33.124	Cl	H	C(O)NHCH2	H	H	4.60	249/251
33.125	H	H	C(O)NHCH2	Cl	H	5.18	249/251
33.126	H	Br	C(O)NHCH2	OH	H	3.60	310/312
33.127	H	H	C(O)NHCH2	nula	H	3.70	216

01.06.01

Tabulka 33.2

33.128	H	H	C(O)NHCH2	NO2	H	5.00	260
33.129	H	H	C(O)NHCH2	H	Bu-n	8.35	271
33.130	H	OPr-n	C(O)NHCH2	H	H	7.46	273
33.131	Cl	Cl	C(O)NHCH2	H	H	4.23	283/285/287
33.132	Cl	CF3	C(O)NHCH2	H	H	8.05	317/319
33.133	H	Cl	C(O)NHCH2	H	CF3	6.49	317/319
33.134	H	Cl	C(O)NHCH2	Cl	Cl	7.20	318/320/322
33.135	H	C(O)Ph	C(O)NHCH2	H	H	7.00	319
33.136	H	OEt	C(O)NHCH2	H	CF3	6.65	327
33.137	SMe	Cl	C(O)NHCH2	H	nula	5.82	296/298
33.138	SMe	Br	C(O)NHCH2	H	nula	5.40	340/342
Příklad číslo	A*	B*	X	D*	E*	HPLC R.č. (min.)	M-1 nal.
33.139	H	O(Ph-3-CF3)	C(O)NHCH2	null	H		376
33.140	H	H	C(O)NHCH2	nula	Me	3.75	230
33.141	H	Me	C(O)NHCH2	H	H	4.96	229
33.142	Cl	Cl	C(O)NHCH2	Cl	Cl	9.18	351/353/355/357
33.143	H	F	C(O)NHCH2	OH	nula		250
33.144	Me	F	C(O)NHCH2	OH	nula		264
33.145	OH	F	C(O)NHCH2	OH	nula	3.93	266
	* když A, B, D nebo E je nula, potom odpovídající G´ je N.						

01.06.01

Oddíl 2

Syntéza sloučenin vzorce X

Příklad 34

Příprava 2-amino-4-fosfonomethyloxy-6-brombenzothiazolu

Krok A

Roztok 5 mmol chloridu hlinitého v 10 ml ethanthiolu se ochladí na 0 °C a reaguje se s 1 mmol 2-amino-4-methoxybenzothiazolu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě 0 až 5 °C. Po odpaření a extrakci se získá 2-amino-4-hydroxybenzothiazol ve formě bílé, pevné látky.

Krok B

Směs 1 mmol 2-amino-4-hydroxybenzothiazolu a 1,3 mmol hydridu sodného v 5 ml dimethylformamidu se míchá 10 minut při 0 °C a potom se reaguje s 1,2 mmol diethylfosfonomethyltrifluormethylsulfonátu. Po 8 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs extrahuje a chromatograficky čistí a získá se 2-amino-4-diethylfosfonomethyloxybenzothiazol ve formě oleje.

Krok C

Roztok 1 mmol 2-amino-4-(diethylfosfonomethyloxy)benzothiazolu v 6 ml kyseliny octové se ochladí na 10 °C a reaguje se s 1,5 mmol bromu ve 2 ml kyseliny octové. Po 5 minutách se reakční směs míchá 2,5 hodiny při teplotě místnosti. Žlutá sraženina se odfiltruje a promyje se dichlormethanem a získá se 2-amino-4-diethylfosfonomethyloxy-6-brombenzothiazol.

01.06.01

Krok D

Roztok 1 mmol 2-amino-4-diethylfosfonomethyloxy-6brombenzothiazolu v 4 ml dichlormethanu se při 0 °C reaguje s 10 mmol TMSBr. Po 8 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs odpaří do sucha a zbytek se převede do 5 ml vody. Získaná sraženina se odfiltruje a promyje se vodou a získá se 2-amino-4-fosfonomethyloxy-6-brombenzothiazol (34.1) ve formě bílé, pevné látky. Teplota tání > 220 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_8N_2O_4PSBr$: C:28,34; H:2,38; N:8,26. Nalezeno: C:28,32; H:2,24; N:8,06.

Podobně se podle postupů popsaných výše připraví následující sloučeniny:

(34.2) 2-Amino-4-fosfonomethyloxybenzothiozol. Teplota tání > 250 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_9N_2O_4PS$ + 0,4 H_2O: C:35,93; H:3,69; N:10,48. Nalezeno: C:35,90; H:3,37; N:10,37.

Příklad 35

Příprava 2-amino-4-fosfonomethyloxy-6-brom-7-chlorbenzothiazolu

Krok A

Roztok 1 mmol 1-(2-methoxy-5-chlorfenyl)-2-thiomočoviny v 10 ml chloroformu se ochladí na 10 °C a reaguje se s 2,2 mmol bromu v 10 ml chloroformu. Reakční směs se míchá 20 minut při 10 °C a 0,5 hodiny při teplotě místnosti. Získaná suspenze se 0,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Sraženina se odfiltruje, promyje se dichlormethanem a získá se 2-amino-4-methoxy-7-chlorbenzothiazol, který se reaguje podle postupů popsaných v krocích A, B, C a D příkladu 34 a získá se 2-amino-4-fosfonomethoxy-6-brom-7-chlorbenzothiazol (35.1). Teplota

01.06.01

tání > 220 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_7N_2O_4PSClBr$: C:25,72; H:1,89; N:7,50. Nalezeno: C:25,66; H:1,67; N:7,23.

Podobným způsobem se podle postupů popsaných výše připraví následující sloučeniny:

(35.2) 2-Amino-4-fosfonomethoxy-6-brom-7-methylbenzothiazol. Teplota tání > 220 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{10}N_2O_4PSBr$: C:30,61; H:2,85; N:7,93 Nalezeno: C:30,25; H:2,50; N:7,77.

(35.3) 2-Amino-4-fosfonomethoxy-7-methylbenzothiazol. Teplota tání > 220 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{11}N_2O_4PS$ + 1,0 H_2O: C:36,99; H:4,48; N:9,59. Nalezeno: C:36,73; H:4,23; N:9,38.

(35.4) 2-Amino-4-fosfonomethoxy-7-chlorbenzothiazol. Teplota tání > 220 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_8N_2O_4PSCl$ + 0,1 H_2O: C:32,41; H:2,79; N:9,45. Nalezeno: C: 32,21; H:2,74; N:9,22.

Příklad 36

Příprava 2-amino-4-fosfonomethoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]thiazolu

Krok A

3-Amino-2-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen se reaguje podle postupu popsaného v kroku B příkladu 34 a získá se 3-amino-2-diethylfosfonomethyloxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen.

Krok B

Roztok 16 mmol KSCN a 7,7 mmol síranu měďnatého v 10 ml methanolu se při teplotě místnosti reaguje s 1 mmol 3-amino-2-

01.06.01

diethylfosfonomethyloxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu v 5 ml methanolu. Směs se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Po filtraci, extrakci a chromatografii se získá 2-amino-4-diethylfosfonomethyloxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]-thiazol ve formě hnědé, pevné látky.

Krok C

2-Amino-4-diethylfosfonomethyloxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]thiazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku D příkladu 34 a získá se 2-amino-4-fosfonomethoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]thiazol (36.1). Teplota tání > 220 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{15}N_2O_4PS$ + 0,5 H_2O: C:45,86; H:4,81; N:8,91. Nalezeno: C:44,68; H:4,77; N:8,73.

Podle postupů popsaných výše se připraví následující sloučeniny:

(36.2) 2-Amino-4-fosfonomethoxy-[1,2-d]naftothiazol. Teplota tání > 240 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{11}N_2O4PS$ + 0,2 HBr: C:44,15; H:3,46; N:8,58. Nalezeno: C:44,13; H:3,46; N:8,59.

(36.3) 2-Amino-5,7-dimethyl-6-thiokyanato-4-fosfonomethoxybenzothiazol. Teplota tání > 240 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{12}N_3O_4PS_2$ + 0,2 CH_2Cl_2: C:37,13; H:3,45; N:11,60. Nalezeno: C:37,03; H:3,25; N:11,65.

Příklad 37

Příprava 2-amino-7-methoxy-6-thiokyanato-4-fosfonomethoxybenzothiazolu

Krok A

01.06.01

2-Hydroxy-5-methoxynitrobenzen se reaguje podle postupu popsaného v kroku B příkladu 34 a získá se 2-diethylfosfonomethyloxy-5-methoxynitrobenzen.

Krok B

Roztok 4 mmol chloridu cínatého v 10 ml čerstvě připraveného methanoluckého roztoku chlorovodíku se při 0 °C přidá k roztoku 1 mmol 2-diethylfosfonomethyloxy-5methoxynitrobenzenu v 5 ml methanolu. Směs se ohřeje na teplotu místnosti a míchá se 3 hodiny. Po odpaření, extrakci a chromatografii se získá 2-diethylfosfonomethyloxy-5-methoxyanilin.

Krok C

2-Diethylfosfonomethyloxy-5-methoxyanilin se reaguje podle postupu popsaného v kroku B příkladu 36 a získá se 2-amino-4-diethylfosfonomethyloxy-6-thiokyano-7-methoxybenzothiazol, který se reaguje podle postupu popsaného v kroku D příkladu 34 a získá se 2-amino-7-methoxy-6-thiokyanato-4-fosfonomethoxybenzothiazol (37.1). Teplota tání > 170 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{10}N_3O_5PS_2$: C:34,58; H:2,90; N:12,10. Nalezeno: C:34,23; H:2,68; N: 11,77.

Podobným způsobem se podle postupů popsaných výše připraví následující sloučeniny:

(37.2) 2-Amino-5,6-difluor-4-fosfonomethoxybenzothiazol. Teplota tání > 240 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_7N_2O_4PSF_2$: C:32,44; H:2,38; N:9,46. Nalezeno: C:32,30; H:2,26; N:9,17.

(37.3) 2-Amino-5-fluor-7-brom-4-fosfonomethoxybenzothiazol. Teplota tání > 190 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena

01.06.01

pro $C_8H_7N_2O_4PSBrF$: C:26,91; H:1,98; N:7,84. Nalezeno: C:27,25; H:1,92; N:7,54.

(37.4) 2-Amino-7-ethoxykarbonyl-4-fosfonomethoxybenzothiazol. Teplota tání > 240 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{13}N_2O_6PS$ + 0,2 HBr+ 0,1 DMF: C:38,15; H:3,94; N:8,27. Nalezeno: C:38,51; H:3,57; N:8,66.

Příklad 38

Příprava 2-amino-7-brom-6-thiokyanato-4-fosfonomethoxybenzothiazolu

Krok A

Roztok 1 mmol 2-fluor-5-bromnitrobenzenu v 5 ml dimethylformamidu se ochladí na 0 °C a reaguje se s čerstvě připraveným roztokem 1,2 mmol sodné soli diethylhydroxymethylfosfonátu v 5 ml dimethylformamidu. Směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Po odpaření, extrakci a chromatografii se získá 2-diethylfosfonomethyloxy-5-bromnitrobenzen.

Krok B

2-Diethylfosfonomethyloxy-5-bromnitrobenzen se reaguje podle postupu popsaného v kroku B příkladu 37, v kroku B příkladu 36 a v kroku D příkladu 34 a získá se 2-amino-7-brom-6-thiokyanato-4-fosfonomethoxybenzothiazol (38.1). Teplota tání > 250°C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_7N_3O_4PS_2Br$: C: 27,29; H:1,78; N:10,61. Nalezeno: C:26,90; H:1,58; N:10,54.

Podobným způsobem se za použití postupů popsaných výše připraví následující sloučenina:

(38.2) 2-Amino-7-fluor-6-thiokyanato-4-fosfonomethoxybenzothiazol. Teplota tání > 136 °C (rozklad). Elementární analýza

01.06.01

vypočtena pro $C_9H_7N_3O_4PFS_2$ + 0,3 HBr: C:30,07; H:2,05; N:11,69. Nalezeno: C:30,27; H:2,01; N:11,38.

Příklad 39

Příprava 2-amino-7-hydroxymethyl-6-thiokyano-4-fosfonomethoxybenzothiazol

Krok A

2-Chlor-5-formylnitrobenzen se reaguje podle postupu popsaného v kroku A příkladu 38 a získá se 2-diethylfosfonomethyloxy-5-formyinitrobenzen.

Krok B

Roztok 1 mmol 2-diethylfosfonomethyloxy-5-formylnitrobenzenu v 5 ml methanolu se reaguje s 0,05 mmol 10% palladia na uhlí při tlaku vodíku 100 kPa při teplotě místnosti 12 hodin. Po filtraci a odpaření se získá 2-diethylfosfonomethyloxy-5-hydroxymethylanilin, který se reaguje podle postupu popsaného v kroku B příkladu 36 a potom podle postupu popsaného v kroku D příkladu 34 a získá se 2-amino-7-hydroxymethyl-6-thiokyanato-4-fosfonomethoxybenzothiazol (39.1). Teplota tání 181 až 184°C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{10}H_{10}N_3O_5PS_2$+0,35 H_2O: C:33,97; H:3,05; N:11,88. Nalezeno: C:33,76; H:2,66; N:11,61.

Příklad 40

Příprava 2-amino-6-brom-7-fluor-4-fosfonomethoxybenzothiazolu

Krok A

Roztok 1 mmol 2-diethylfosfonomethyloxy-4-brom-5-fluoranilinu (připraveného podle postupu popsaného v kroku B příkladu 4) a 2 mmol KSCN v 8 ml kyseliny octové se ochladí na 10 °C a reaguje se s roztokem 2 mmol bromu v 5 ml kyseliny octové. Po 0,5

01.06.01

hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs odpaří do sucha a zbytek se čistí pomocí chromatografie a získá se 2-amino-7-fluor-6-brom-4diethylfosfonomethyioxybenzothiazol, který se reaguje podle postupu popsaného v kroku D příkladu 34 a získá se 2-amino-6-brom-7-fluor-4-fosfonomethoxybenzothiazol (40.1). Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_7N_2O_4PSBrF$ + 0,1 HBr: C:26,31; H:I,96; N:7,67. Nalezeno: C:25,96; H:1,94; N:7,37.

Příklad 41

Příprava 2-amino-7-ethyl-6-thiokyano-4-fosfonomethoxybenzothiazolu

Krok A

Roztok 1 mmol 2-diethylfosfonomethyloxy-5-bromnitrobenzenu (připraveného podle postupu popsaného v kroku A příkladu 37) v 5 ml dimethylformamidu se reaguje s 1,2 mmol tributyl(vinyl)-cínu a 0,1 mmol palladiumbis(trifenylfosfin)dichloridu a směs se zahřívá 6 hodin pod dusíkem na 60 °C. Po odpaření a chromatografii se získá 2-diethylfosfonomethyloxy-5-vinylnitrobenzen ve formě oleje, který se reaguje podle postupu popsaného v kroku B příkladu 38, kroku B příkladu 36 a kroku D příkladu 34 a získá se 2-amino-7-ethyl-6-thiokyano-4-fosfonomethoxybenzothiazol (41.1). Teplota tání > 167 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{11}H_{12}N_3O_4PS_2$: C:38,26; H:3,50; N:12,17. Nalezeno: C:37,87; H:3,47; N:11,93.

Příklad 42

Příprava 2-amino-7-cyklopropyl-6-thiokyanato-4-fosfonomethoxybenzothiazolu

01.06.01

Krok A

Suspenze 1 mmol 2-diethylfosfonomethyloxy-5-vinylnitrobenzenu (připraveného v kroku A příkladu 40) a 0,1 mmol $Pd(OAc)_2$ v 8 ml etheru se při 0 °C reaguje s roztokem diazomethanu (generovaným z 3,0 g 1-methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidinu) v etheru. Po 20 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs odpaří do sucha a zbytek se čistí pomocí chromatografie a získá se 2-diethylfosfonomethyloxy-5-cyklopropylnitrobenzen, který se reaguje podle postupu popsaného v kroku B příkladu 37, kroku B příkladu 36 a kroku D příkladu 34 a získá se hydrobromid 2-amino-7-cyklopropyl-6-thiokyanato-4-fosfonomethoxybenzothiazolu (42.1). Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{13}N_3O_4PS_2Br$ + 0,1 HBr: 27,76; H:2,72; N:8,09. Nalezeno: C:27,54; H:3,05; N:7,83.

Příklad 43

Příprava 2-amino-4-fosfonomethoxy-6-chlor-7-methylbenzothiazolu

Krok A

2-Methoxy-4-chlor-5-methylanilin se reaguje podle postupu popsaného v kroku A a B příkladu 34, kroku B příkladu 36 a kroku D příkladu 34 a získá se 2-amino-4-fosfonomethoxy-6-chlor-7-methylbenzothiazol (43.1). Teplota tání > 250°C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_9H_{10}N_2O_4PS_2Cl$ + 0,3 H_2O + 0,4 HBr: C:31,20; H:3,20; N:8,09. Nalezeno: C:31,37; H:2,87; N:7,89.

Podobně se podle postupů popsaných výše připraví následující sloučeniny:

01.06.01

(43.2) 2-Amino-7-fenyl-6-thiokyanato-4-fosfonomethoxybenzothiazol. Teplota tání > 250 °C (rozklad). Elementární analýza vypočtena pro $C_{15}H_{12}N_3O_4PS_2$ + 0,2 H_2O: C:45,38; H:3,15; N:10,58. Nalezeno: C:45,25; H:3,21; N:10,53.

Příklad 44

Příprava 2-brom-4-diethylfosfonomethoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]thiazolu

Krok A

Roztok 1 mmol 2-amino-4-diethylfosfonomethoxy-5,6,7,8tetrahydronafto[1,2-d]thiazolu v 4 ml acetonitrilu se ochladí na 0 °C a po kapkách se reaguje s 1,2 mmol bromidu měďnatého a 1,5 mmol isoamylnitritu. Získaná tmavá směs se míchá 3,5 hodiny. Po odpaření a chromatografii se získá 2-brom-4-diethylfosfonomethoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]thiazol ve formě oleje.

Krok B

2-Brom-4-diethylfosfonomethoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2d]-thiazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku D příkladu 34 a získá se 2-brom-4-fosfonomethoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto-[1,2-d]thiazol (44.1) ve formě pevné látky. Teplota tání 220 - 230 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{13}NO_4PSBr$: C:38,11; H:3,46; N:3,70. Nalezeno: C:37,75; H:3,26; N:3,69.

Příklad 45

Příprava 4-diethylfosfonomethoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]thiazolu

Krok A

Roztok 1,5 mmol isoamylnitritu v 1 ml dimethylformamidu se při 65 °C reaguje s 2-amino-4-diethylfosfonomethoxy-5,6,7,8-tetra-

01.06.01

hydronafto[1,2-d]thiazolu ve 3 ml dimethylformamidu. Po 30 minutách se ochlazený reakční roztok odpaří a chromatograficky se čistí za získání 4-diethylfosfonomethoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]thiazolu ve formě oleje, který se reaguje podle postupu popsaného v kroku D příkladu 34 a získá se 4-fosfonomethoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]thiazol (45.1) ve formě pevné látky. Teplota tání 215 - 220 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{12}H_{14}NO_4PS$ + 1,3 HBr: C:35,63; H:3,81; N:3,46. Nalezeno: C:35,53; H:3,46; N:3,40.

Příklad 46

Příprava 2-amino-4-fosfonomethythiobenzothiazol

Krok A

2-Diethylfosfonomethylthioanilin, připravený podle postupu popsaného v kroku B příkladu 34, se reaguje podle postupu popsaného v kroku B příkladu 36 a získá se 2-amino-4diethylfosfonomethythiobenzothiazol.

Krok B

2-Amino-4-diethylfosfonomethythiobenzothiazol se reaguje podle postupu popsaného v kroku D příkladu 34 a získá se 2-amino-4-fosfonomethythiobenzothiazol (46.1) ve formě pěny. Elementární analýza vypočtena pro $C_8H_{10}N_2O_3PS_2$ + 0,4 H_2O: C:35,63; H:3,81; N:3,46. Nalezeno: C:35,53; H:3,46; N:3,40.

Příklad 47

Příprava různých benzothiazolů jako proléčiv

Krok A

Suspenze 1 mmol 2-amino-4-fosfonomethoxy-5,6,7,8tetrahydronafto[1,2-d]thiazolu v 10 ml dimethylformamidu se reaguje s 3

01.08.01

mmol DCC a potom 1,1 mmol 3-(3,5-dichlor)fenyl-1,3-propandiolu. Získaná směs se zahřívá 8 hodin na 80 °C. Po odpaření po kolonové chromatografii se získá 2-amino-4-{[3-(3,5-dichlorfenyl)propan-1,3-diyl]fosfonomethoxy}-5,6,7,8-tetrahydronafto-[1,2-d]thiazol (47.1) ve formě pevné látky. Teplota tání > 230 °C. Elementární analýza vypočtena pro $C_{21}H_{21}N_2O_4PSCl_2$: C:50,51; H:4,24; N:5,61. Nalezeno: C:50,83; H:4,34; N:5,25.

Krok B

Roztok 1 mmol dichloridátu 4-fosfonomethoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2d]thiazolu (připraveného podle postupu popsaného v příkladu 19) v 5 ml dichlormethanu se ochladí na 0 °C a reaguje se s roztokem 0,9 mmol benzylalkoholu v 0,5 ml dichlormethanu a 0,3 ml pyridinu. Získaný reakční roztok se míchá 1 hodinu při 0 °C a potom se přidá přebytk roztoku amoniaku v tetrahydrofuranu. Po 16 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs odpaří do sucha a zbytek se čistí pomocí chromatografie a získá se 4-fosfonomonoamidomethoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]thiazol.

Alternativně se může pro přípravu jiných fosforamidů použít jiný způsob uvedený dále:

Krok C

Suspenze 1 mmol dichloridátu 4-fosfonomethoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2d]thiazolu (generovaného podle postupu pospaného v příkladu 19) v 5 ml dichlormethanu se ochladí na 0 °C a reakčním roztokem se 10 minut probublává přebytek amoniaku. Po 16 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs odpaří do sucha a zbytek se čistí pomocí chromatografie a získá se 4-(fosforodiamido)methoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]-thiazol.

01.06.01

Monofenyl-monofosfonamidové deriváty sloučenin vzorce X se mohou také připravit podle postupů popsaných výše:

Krok D

Roztok 1 mmol 4-difenylfosfonomethoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto-[1,2-d]thiazolu (připraveného podle postupu popsaného v příkladu 19) v 9 ml acetonitrilu a 4 ml vody se při teplotě místnosti 24 hodin reaguje s 1,5 mmol 1N roztoku hydroxidu lithného. Reakční roztok se odpaří do sucha a zbytek se rozpustí v 10 ml vody, ochladí se na 0 °C a pH roztoku se upraví přidáním 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové na 4. Získaná bílá pevná látka se filtruje a získá se 4-fenylfosfonomethoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]thiazol.

Krok E

Suspenze 1 mmol 4-fenylfosfonomethoxy-5,6,7,8tetrahydronafto-[1,2-d]thiazolu v 3 ml thionylchloridu se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční roztok se odpaří do sucha a zbytek se rozpustí v 2 ml bezvodého dichlormethanu a získaný roztok se při 0 °C přidá k roztoku 1,2 mmol hydrochloridu ethylesteru L-alaninu v 0,8 ml pyridinu a 3 ml dichlormethanu. Získaný reakční roztok se míchá 14 hodin při teplotě místnosti. Po odpaření a chromatografii se získá 4-[O-fenyl-N-(1-ethoxykarbonyl)ethylfosfonamido]methoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]thiazol.

Krok F

Roztok 1 mmol 4-fosfonomethoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]-thiazolu v dimethylformamidu se reaguje s 5 mmol N,N'-dicyklohexyl-4-morfolinkarboxamidinu a 5 mmol ethylpropyloxykarbonyloxymethyljodidu, který se připraví z chlormethylchloroformiátu podle známého postupu (Nishimura a kol. J. Antibioties,

01.08.01

1987, 40, 81). Reakční směs se míchá 24 hodin při teplotě 25 °C. Po odpaření a chromatografii se získá 4bis(ethoxykarbonyloxymethyl)fosfonomethoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2d]thiazol.

4-(Dipivaloyloxymethyl)fosfonomethoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto-[1,2-d]thiazol a 4-bis(isobutyryloxymethyl)fosfonomethoxy-5,6,7,8-tetrahydronafto[1,2-d]thiazol se také připraví podobným způsobem.

Příklady použití způsobu podle vynálezu zahrnují následující. Je zřejmé, že jsou tyto příklady uvedeny pouze pro ilustraci a že se tedy předkládaný vynález neomezuje pouze na tyto příklady.

Za účelem jasnosti a stručnosti jsou chemické sloučeniny v biologických příkladech níže označeny čísly použitými v příkladech syntézy.

Kromě následujících příkladů mohou být vhodné pro identifikaci sloučenin, které inhibují glukoneogenezi, následující modely diabetu.

i. Živočichové s pankreatickými buňkami b zničenými specifickými chemickými cytotoxiny, jako je Alloxan nebo Streptozotocin (například Streptozotocinem ošetřené myši, krysy, psi, a opice). Kodama, H., Fujita, M., Yamaguchi, I., Japanese Journal of Pharmacology 66 331-336 (1994) (myši); Youn, J.H., Kim, J.K., Buchanan, T.A., Diabetes 43 564-571 (1994) (krysy); Le Marchand, Y., Loten, E.G., Assimacopoulos-Jannet, F., a kol., Diabetes 27 1182-88 (1978) (psi); a Pitkin, R.M., Reynolds, W.A., Diabetes 19, 70-85 (1970) (opice).

ii. Mutantní myši, jak C57BL/Ks db/db, C57BL/Ks ob/ob, a C57BL/6J ob/ob kmeny Jackson Laboratory, Bar Harbor, a další,

01.06.01

jako Yellow Obese, TKK, a New Zealand Obese. Coleman, D.L., Hummel, K.P., Diabetologia 3, 238-248 (1967) (C57BL/Ks db/db); Coleman, D.L., Diabetologia 4 141-148 (1978) (C57BL/6J ob/ob); Wolff, G.L., Pitot, H.C., Genetics 73 109-123 (1973) (Yellow Obese); Dulin, W.E., Wyse, B.M., Diabetologia 6, 317-323 (1970) (T-KK); a Bielschowsky, M., Bielschowsky, F. Proceedings of the University of Otago Medical School 31, 29-31 (1953) (New Zealand Obese).

iii. Mutantní krysy, jako „cukerné" fa/fa krysy diabetizované Streptozotocinem nebo Dexamethasonem, cukerné diabetické obézní krysy a Wistar Kyoto obézní krysy. Stolz, K.J., Martin, R.J. Journal of Nutrition 112. 997-1002 (1982) (Streptozotocin); Ogawa, A., Johnson, J.H., Ohnbeda, M., McAllister, C.T., Inman, L., Alam, T., Unger, R.H., The Journal of Clinical Investigation 90, 497-504 (1992) (Dexamethason); Clark, J.B., Palmer, C.J., Shaw, W.N., Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 173. 68-75 (1983) („cukerné" diabetické obézní krysy); a Idida, H., Shino, A., Maisuo, T., a kol., Diabetes 30, 1045-1050 (1981) (Wistar Kyoto obézní krysy).

iv. Živočichové se spontánním diabetem, jako čínští křečci, morčata, novozélandští bílí králíci a nehumánní primáti, jako je opice Rhesus a opice Squirrel. Gerritsen, G.C., Connel, M.A., Blanks, M.C., Proceedings of the Nutrition Society 40, 237 - 245 (1981) (křečci); Lang, C.M., Munger, B.L., Diabetes 25, 434-443 (1976) (morčata); Conaway, H.H., Brown, C.J., Sanders, L.L. a kol., Journal of Heredity 71, 179-186 (1980) (novozélandští bílí králíci); Hansen, B.C., Bodkin, M.L., Diabetologia 29, 713-719 (1986) (opice Rhesus); a Davidson, I.W., Lang, C.M., Blackwell, W.L., Diabetes 6 395-401 (1967) (opice Squirrel).

01.06.01

v. Živočichové s nutričně vyvolaným diabetem, jako jsou písečné krysy, „spiny" myši, mongolský pískomil a Cohenovy krysy s diabetem vyvolaným sacharózou. Schmidt-Nielsen, K., Hainess, H.B., Hackel, D.B., Science 143. 689-690 (1964) (písečné krysy); Gonet, A.E., Stauffacher, W., Pictet, R., a kol., Diabetologia 1 162-171 (1965) („spiny" myši); Boquist, L., Diabetologia 8, 274-282 (1972) (mongolský pískomil); a Cohen, A.M., Teitebaum, A., Saliternik, R., Metabolism 21 235-240 (1972) (Cohenovy krysy s diabetem vyvolaným sacharózou).

vi. Jakýkoli jiný živočich s jednou nebo více vlastnostmi uvedenými níže vyvolanými genetickou predispozicí, genetickým inženýrstvím, selektivním chováním, nebo chemickou nebo nutriční indukcí: zhoršená tolerance ke glukóze, odolnost vůči insulinu, hyperglykémie, obezita, urychlená glukoneogeneze, zvýšená hepatická produkce glukózy.

Příklady biologického testování

Příklad A

Inhibice FBPázy z jater člověka

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-fosfatázy) a redukce dimethylthiazoldifenyltetrazoliumbromidu (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 $MgCl_2$, 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 μM až 10 μM. 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 níže jsou uvedeny hodnoty IC_{50} pro některé připravené sloučeniny. Hodnota IC_{50} pro AMP je 1 μM.

Sloučenina #	IC_{50} (hlFBPáza), μM
3.1	0,025
3.2	0,1
3.25	0,014
3.26	0,015
3.58	82
3.67	2
3.69	1
3.70	0,04
6.3	0,044
10.1	0,12
10.27	0,038
10.43	0,07
15.20	0,04
15.14	0,032
16.1	0,06
17.6	0,62
17.11	0,78
18.3	0,05

01.06.01

18.11	0,33
18.20	0,039
18.25	2
25.2	0,4
28.2	2,8
41.1	0,022

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.

V tabulce níže jsou uvedeny hodnoty IC_{50} pro některé připravené sloučeniny. Hodnota IC_{50} pro AMP je 20 μM.

Sloučenina #	IC_{50} (hlFBPáza), μM
3.1	0,18
3.2	2,5
3.25	0,5
3.26	0,25
3.70	0,15
6.3	0,5
10.1	2
10.2	2,5
10.27	2,9
10.43	0,8
15.2	1,3
15.4	4,1

01.06.01

15.6	7
15.20	0,6
15.14	0,68
16.1	1,8
18.20	0,28
18.3	0,49
41.1	0,16

Příklad B

Vazba na vazebné místo AMP

Za účelem testování, zda se sloučeniny váží k allosterickémi AMP vazebnému místu hIFBPázy, se enzym inkubuje s radioznačeným AMP v přítomnosti různých koncentrací testované sloučeniny. Reakční směs obsahuje 25 mM ^{3}H-AMP (54 mCi/mmol) a 0 - 1000 mM testované sloučeniny v 25 mM Tris-HCl, pH 7,4, 100 mM KCl a 1 mM $MgCl_2$. Nakonec se přidá 1,45 mg homogenní FBPázy (± 1 nmole). Po 1 minutě inkubace se AMP vázaná k FBPáze oddělí od nevázané AMP pomocí odstřeďovací 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.

01.06.01

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 $MgCl_2$, 1,0 µM [U-^{14}C]adenosinu (400-600 mCi/mmol) a různé koncentrace inhibitoru v dvojnásobném provedení. ^{14}C-AMP se oddělí od nezreagovaného ^{14}C-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. Aktivity se určí z množství IMP vznikajícího během 5 minut. IMP se oddělí

01.06.01

od AMP pomocí HPLC za použití aniontové iontoměničové kolony Beckman Ultrasil-SAX (4,6 mm x 25 cm) s isokratickým pufrovacím systémem (12,5 mM fosforečnanu draselného, 30 mM KCl, pH 3,5) a detekuje se spektrofotometricky při absorbanci 254 nm.

Fosfofruktokináza: Enzym (králičí 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 a-glycerofosfátdehydrogenázy. 200 µl 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 a-glycerofosfátdehydrogenázy. Koncentrace testovaných sloučeniny se pohybuje mezi 1 až 500 µM. Reakce se zahájí přidáním 0,0025 jednotek fosfofruktokinázy a monitoruje se 15 minut.

Glykogenfosforyláza: Enzym (králičí 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 (králičí 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 chloridté. 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.

V tabulce níže jsou uvedeny údaje o selektivitě sloučenin 10.1 a 3.1.

	10.1 (µM)	3.1 (µM)
FBPáza (inh.)	0,1	0,025
Adenosinkináza (inh.)	»10	»10
AMP Deamináza (inh.)	»10	»10
Adenylátkináza (inh.)	>500	>500
Glykogenfosforyláza (akt.)	>100	>100
Fosfofruktokináza (akt.)	>500	>500

Příklad D

Inhibice glukoneogeneze v hepatocytech krys

Hepatocyty se získají od krys 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 poloponořené do rychle míchané vodní lázně o teplotě 37 °C. Po 1 hodině se odebere alikvotní díl 0,25 ml, převede se do Eppendorfovy zkumavky a odstředí se. 50 μl supernatantu se potom testuje na obsah glukózy pomocí soupravy Sigma Glucose Oxidase podle návodu výrobce.

V tabulce níže jsou uvedeny hodnoty IC_{50} pro vybrané sloučeniny.

Sloučenina	IC_{50} produkce glukózy, μM
3.1	2,5
3.2	26
3.26	10
3.58	1,2
10.1	15
10.2	16
16.1	10
19.18	10
19.48	6,5
20.9	2,2
31.6	2,3
31.8	3

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 µl) buněčné suspenze a jeho centrifugací přes vrstvu oleje (0,8 ml silikon/minerální olej, 4/1) do vrstvy 10% kyseliny chloristé (100 µl). 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 µl 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) závislé na 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

Krysy 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

01.06.01

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.

Tabulka níže obsahuje procentuální snížení hladiny glukózy vyvolané sloučeninami vzhledem ke kontrolním zvířatům léčeným salinem.

Sloučenina #	i.v. snížení glukózy, %
3.1	65
3.2	55 (30 mg/kg)
3.25	76
3.26	73
3.58	82
3.71	72
6.3	24
10.1	51
10.43	61
15.20	24
18.2	80
18.3	75
35.3	65
41.1	80

Některé sloučeniny se také testovaly při dávce menší než 10 mg/kg. Sloučenina 3.26 se například testovala při dávce 3 mg/kg a zjistilo se, že snižuje hladinu glukózy o 52 %.

Příklad G

Analýza hladiny léčiva a akumulace v játrech zvířat

Krysy Sprague-Dawley o hmotnosti 250 až 300 g se nekrmily 18 hodin a potom se jim nitrožilně podal buď salin (n = 3) nebo 10 mg/kg buď sloučeniny 10.1 nebo 3.1 (n = 3/skupina). Sloučeniny se rozpustí ve vodě a roztok se neutralizuje hydroxidem sodným. Jednu hodinu po injeci se krysy 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 µl neutralizovaného extraktu analyzuje na obsah sloučeniny 10.1 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. Výsledky jsou uvedeny v tabulce níže.

Sloučenina #	Konc. v plazmě, µM	Konc. v játrech, nmol/g
10.1	18±2,8	35,6±4,2
10.2	22±1,5	
5.1	100±5,7	6,7±0,7
3.21	25±1	
15.20	66,3±3,9	13,1±2,3
3.26	56±2	

01.06.01

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 (n = 3/4/skupina). Fosfonová kyselina se připraví v deionizované vodě a roztok se neutralizuje hydroxidem sodným. Proléčivo 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). V tabulce níže jsou hodnoty uvedeny maximálního snížení obsahu glukózy v krvi dosažené vzhledem ke kontrolním zvířatům dávkovaným salinem.

Sloučenina #	% snížení glukózy	Dávka, mg/kg	Čas, h
3.26	70	30	2
3.27	61	60	3
10.1	55	90	3
10.2	36	90	3
19.42	26	30	3
19.48	63	30	2
19.46	53	30	2
20.9	67	90	3
31.6	60	10	3

Příklad I

Hodnocení orální biologické využitelnosti fosfonových kyselin a jejich proléčiv

Fosfonové kyseliny se rozpustí ve vodě a roztok se neutralizuje hydroxidem sodným. Proléčiva se rozpustí v 10% ethanolu/90% polyethylenglykolu (molární hmotnost 400). Sloučeniny se podá-

01.06.01

vají pomocí orální sondy krysám Sprague-Dawley o hmotnosti 220 až 250 g nekrmeným 18 hodin při dávkách 10 až 50 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.

V tabulce níže jsou uvedeny orální biologické využitelnosti vybraných fosfonových kyselin a proléčiv fosfonových kyselin.

Sloučenina #	% Orální biol. využitelnost
3.1	4
3.26	18
3.27	32
10.1	21
10.2	22
19.42	10
19.9	18,5
19.17	16,2
19.48	12
20.1	46
20.3	17,5
20.4	11
20.9	17,4
31.6	19
31.8	14

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. Jedno skupině se pomocí orální sondy podává sloučenina 3.26 v 1 hodinu odpoledne. Roztok léčiva se pro tento účel připraví při 25 mg/ml 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. Jak je zřejmé z tabulky níže, léčba sloučeninou 3.26 vede k 15,4% snížení hladiny glukózy v krvi vzhledem ke kontrolní skupině léčené salinem (p = 0,01).

Léčená skupina	Glukóza v krvi, mg/dl	
	1 hodina	7 hodin
Salin	575±28	587±26
3.26	573±26	497±14

Údaje naznačují, že sloučenina 3.26 je účinným činidlem snižujícím hladinu glukózy po orální podání na modelu cukerných diabetických obézních krys s diabetem typu II.

01.06.01

Příklad K

Snížená 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 ocarní 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 3.26 při 1, 3 nebo 30 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 analyzéru HemoCue (HemoCue Inc., Mission Viejo, CA) podle návodu výrobce.

Po 6 hodinách vede infuze sloučeniny 3.26 při 3 a 30 mg/kg/hod k výraznému snížení hladiny glukózy o 29 % a 39 % (v tomto pořadí) vzhledem ke kontrolní skupině dávkované salinem. Tato studie ukazuje, že sloučenina 3.26 je účinným činidlem snižujícím hladinu glukózy při nitrožilním podávání cukerným diabetickým obézním krysám s diabetem typu II.

Příklad L

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

Po šestihodinové infuzi sloučeniny 3.26 při 3 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 deionizo-

01.06.01

vanou 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-glokózy ve vzorcích od zvířat léčených léčivem hodnotou získanou u kontrolních zvířat injektovaných salinem.

Ukázalo se, že produkce ^{14}C-glukózy se inhibuje z 75 % u krys léčených infuzí sloučeniny 3.26. Tento výsledek poskytuje důkaz, že aktivita sloučeniny 3.26 na snížení hladiny glukózy u cukerných diabetických obézních krys (příklad K) je způsobeno 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 (10 až 100 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.

01.06.01

Příklad N

Určení orální absorpce proléčiv u krys

Proléčiva 19.42, 19.48, 31.6 a 31.8 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 3.1 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. Výsledky jsou uvedeny níže:

Slouč.	% vylouč. p.o.	% vylouč. i.p.	% absorpce
19.42	8,1	15,4	52
19.48	11,6	11,3	100
31.6	16,5	38,9	43
31.8	12,3	28,4	43

Všechna čtyři testovaná proléčiva se po orální podání snadno absorbují (43-100 %).

Příklad O

Léčba inhibitorem FBPázy vede k normalizaci hepatické hladiny glykogenu u myší db/db

Db/db myši a nediabetičtí db/+ jedinci z téhož vrhu se získají ve věku 8 týdnů (Jackson Labs., Bar Harbor, Maine) a do studie se zahrnou ve věku 11 týdnů. Db/db myši se léčí orálně buď salinem nebo sloučeninou 3.26 (100 mg/kg) v osm hodin ráno a 2 hodiny odpoledne v den provádění studie. Db/+ myši se léčí salinem podle stejného rozvrhu. V šest hodin odpoledne se myši

anestetizují halotanem a odebere se jim malá část jater (0,5 g) metodou zmrazených svorek. Vzorky jater se úplně zmrazí ponořením do kapalného dusíku a potom se homogenizují v 5 objemech studené 0,6N kyseliny chloristé. Obsah glykogenu se určí v homogenátech enzymaticky způsobem popsaným Kepplerem a Deckerem (Keppler D. a Decker K., Methods Of Enzymatic Analysis, Bergmeyer, HU, vyd. Verlag Chemie International, Deerfield Beach, FI, 1974). Výsledky vzhledem ke stavu před léčbou (8 hodin ráno) určené u oddělených skupin myší jsou uvedené v tabulce níže:

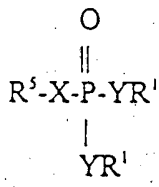
	Glykogen v játrech, µmol glukózy/g	
Léčená skupina	8 hodin ráno	6 hodin večer
db/db, kontrola	102±1,9 (n=3)	83,2±22,5 (n=7)
db/db, 3.26	-	34,4±7,1 (n=3)
db/+, kontrola	120,2±6,7 (n=3)	15,7±7,2 (n=3)

Údaje ukazují, že ukládání glykogenu v játrech se významně nesnížilo během dne u kontrolních (léčených salinem) diabetických db/db myší, zatímco došlo k výraznému pohybu glykogenu u kontrolních, nediabetických myší db/+. Akutní léčba db/db myší sloučeninou 3.26 vedla ke snížení ukládání glykogenu na hladinu, která se blíží hladině u nediabetických db/+ myší.

PV 2001-840
01.06.01

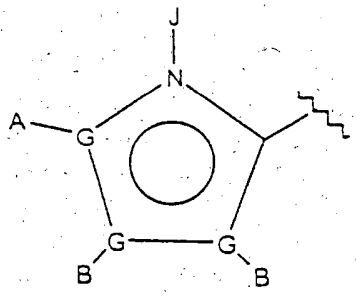
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina vzorce I:

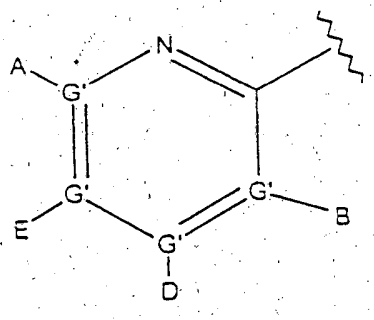


(I)

kde R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří:



a



kde:

každá skupina G je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku, atom dusíku, atom kyslíku, atom síry a atom selenu a kde pouze jedna ze skupin G může být atom kyslíku, atom síry nebo atom selenu a nejvýše jedna skupina G je atom dusíku;

každá skupina G´ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku a atom dusíku a kde maximálně dvě skupiny G´ jsou atom dusíku;

A je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-SO_2R^3$, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, perhalogenalkylová skupina, halogenalkylová skupina, arylová skupina, skupina $-CH_2OH$, skupina $-CH_2NR^4_2$, skupina $-CH_2CN$, skupina $-CN$, skupina $-C(S)NH_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, skupina $-N_3$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$, skupina -NHAc a nula;

01.06.01

každá skupina B a D je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina, atom halogenu, nitroskupina a nula, přičemž všechny skupiny, kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny, nitroskupiny a atomu halogenu, jsou popřípadě substituované;

E je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-CONR^4_2$, skupina -CN, $-NR^9_2$, skupina $-NO_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina, atom halogenu a nula, kdy všechny skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

J je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nula;

X je popřípadě substituovaná můstkující skupina, která spojuje R^5 s atomem fosforu prostřednictvím 2 až 4 atomů, včetně 0 až 1 heteroatomu vybraného ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, kromě toho, že když X je močovina nebo karbamát, jedná se o 2 heteroatomy, měřeno nejkratší cestou mezi R^5 a atomem fosforu, a kde atom vázaný k atomu fosforu je atom uhlíku a kde se v můstku nevyskytuje žádný atom dusíku, pokud není připojena přímo ke karbonylu nebo v kruhu heterocyklu; a kde X není dvouuhlíkatá skupina -alkyl- nebo skupina -alkenyl-; pod podmínkou, že X není substituovaná skupinou $-COOR^2$, skupinou $-SO_3R^1$, nebo skupinou $-PO_3R^1_2$;

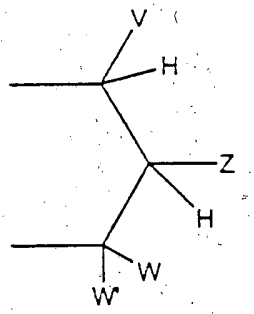
01.06.01

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

pokud Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná ke skupině -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 -alkylarylová skupina, 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, -alkyl-S-S-alkyl-hydroxylová skupina a -alkyl-S-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, skupina $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$, skupina $-C(R^4)_2COOR^3$, skupina $-[C(R^2)_2]_q-C-(O)SR$ a skupina -cykloalkylen-$COOR^3$;

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



kde

V, 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-alkinýlová skupina; nebo

01.06.01

jsou V a Z spojeny dohromady prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů, popřípadě 1 heteroatom, substituované hydroxylovou skupinou, acyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou nebo aryloxykarbonyloxyskupinou vázanou k atomu uhlíku, který je 3 atomy od obou skupin Y vázaných k atomu fosforu; nebo

jsou V a Z vázány dohromady prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny popřípadě obsahující 1 heteroatom, která je kondenzovaná k arylové skupině v beta a gama polohách vzhledem k Y vázané k fosforu;

V a W jsou vázány dohromady 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 atomů uhlíku, který je tři atomy od Y vázané k fosforu;

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

W a W' jsou vázány dohromady 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;

Z je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2OC(O)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)OR^3$, skupi-

na $-CHR^2OC(O)SR^3$, 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 $-NR^2_2$, skupina $-OCOR^3$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina $-SCOR^3$, skupina $-SCO_2R^3$, skupina $-NHCOR^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, $-CH_2$NHarylová skupina, skupina $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^2$;

p je celé číslo 2 nebo 3;

q je celé číslo 1 nebo 2;

pod podmínkou, že:

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

b) když Z je skupina $-R^2$, potom nejméně jedna ze skupin V, W a W' není atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo alicyklická skupina;

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

R^3 je vybrána 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 a alkylová skupina, nebo společně R^4 a R^4 tvoří cyklickou alkylovou skupinu;

R^6 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižší acylová skupina;

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

01.08.01

R^{11} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2_2$ a skupina $-OR^2$; a s podmínkami, že:

1) když G' je atom dusíku, potom příslušné A, B, D, nebo E je nula;

2) nejméně jedna ze skupin A a B, nebo A, B, D, a E není vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku nebo nula;

3) když R^5 je šestičlenný kruh, potom X není dvouatomový můstek, popřípadě substituovaná skupina -alkyl-, popřípadě substituovaná skupina -alkenyl-, popřípadě substituovaná skupina -alkyloxy- nebo popřípadě substituovaná skupina -alkylthio-;

4) když G je atom dusíku, potom příslušné A nebo B není atom halogenu nebo skupina přímo vázaná ke G prostřednictvím heteroatomu;

5) R^1 není nesubstituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku;

6) když X není skupina -aryl-, potom R^5 není substituovaná dvěma nebo více arylovými skupinami;

a její farmaceuticky přijatelná proléčiva a soli.

2. Sloučeniny podle nároku 1, kde R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří pyrrolylová skupina, imidazolylová skupina, oxazolylová skupina, thiazolylová skupina, isothiazolylová skupina, 1,2,4-thiadiazolylová skupina, pyrazolylová skupina, isoxazolylová skupina, 1,2,3-oxadiazolylová skupina, 1,2,4-oxadiazolylová skupina, 1,2,5-oxadiazolylová skupina, 1,3,4-oxadiazolylová skupina, 1,2,4-thiadiazolylová skupina, 1,3,4thiadiazolylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina, pyridazinylová skupina, 1,3,5-triazinylová skupina, 1,2,4-triazinylová skupina a 1,3-selena-

01.06.01

zolylová skupina, přičemž všechny tyto skupiny obsahují nejméně jeden substituent.

3. Sloučeniny podle nároku 1, kde

A je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina -NR^4_2, skupina -$CONR^4_2$, skupina -CO_2R^3, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina, skupina -CH_2OH, skupina -$CH_2NR^4_2$, skupina -CH_2CN, skupina -CN, skupina -$C(S)NH_2$, skupina -OR^4, skupina -SR^4, skupina -N_3, skupina -$NHC(S)NR^4_2$ a skupina -NHAc a nula;

každá skupina B a D je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina -$C(O)R^{11}$, skupina -$C(O)SR^3$, skupina -SO_2R^{11}, skupina -$S(O)R^3$, skupina -CN, skupina -NR^2_2, skupina -OR^3, skupina -SR^3, perhalogenalkylová skupina, atom halogenu a nula, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

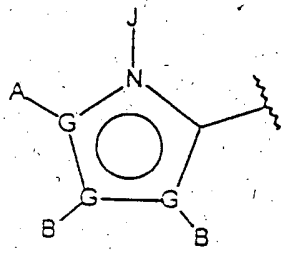
E je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina, alicyklická skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkylová skupina, skupina -$C(O)OR^3$, skupina -$CONR^4_2$, skupina -CN, skupina -NR^9_2, skupina -OR^3, skupina -SR^3, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atom halogenu a nula, kdy všechny tyto skupiny

01.06.01

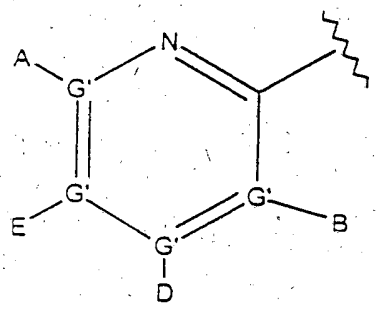
kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované; a

každá skupina R^4 je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku.

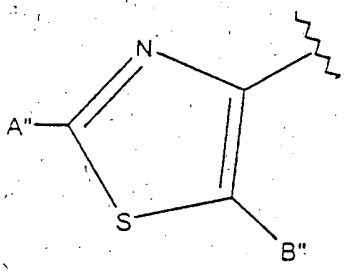
4. Sloučeniny podle nároku 1, kde R^5 je:

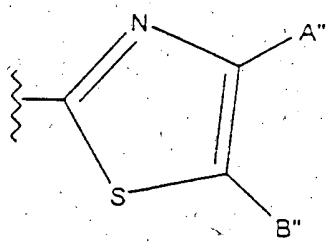


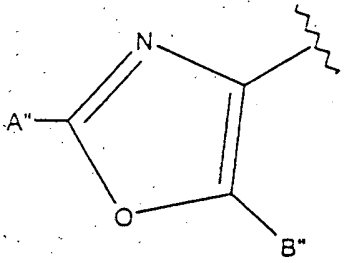
5. Sloučeniny podle nároku 1, kde R^5 je:

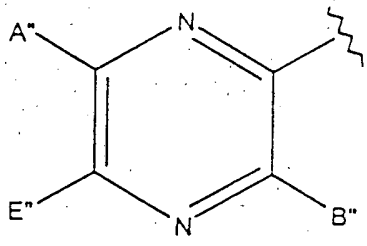


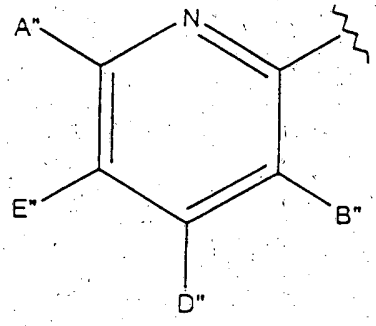
6. Sloučeniny podle nároku 1, kde R^5 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří



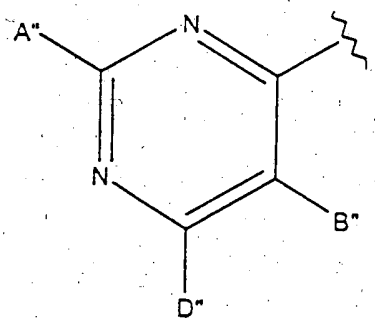








, a



;

kde

A" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina, skupina $-CH_2OH$, skupina $-CH_2NR^4_2$, skupina $-CH_2CN$, skupina -CN, skupina $-C(S)NH_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, skupina $-N_3$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$ a skupina -NHAc;

B" a D" jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

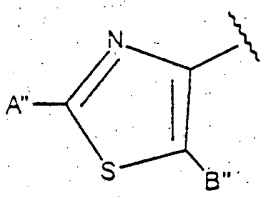
E" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alicyklická skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)OR^3$, skupina

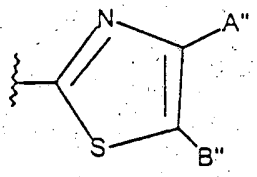
04.06.01

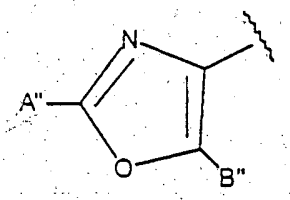
$-CONR^4_2$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované; a

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku.

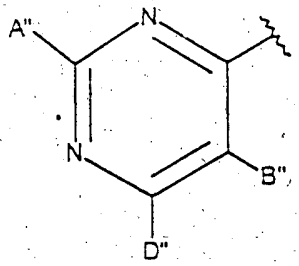
7. Sloučeniny podle nároku 6, kde R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří:



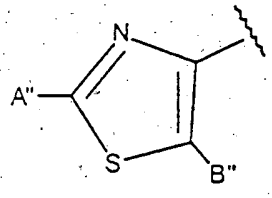


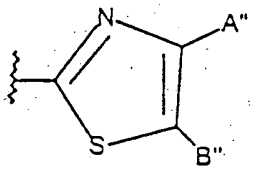


a

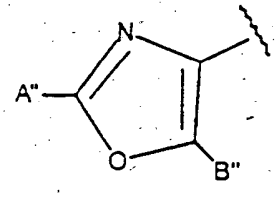


8. Sloučeniny podle nároku 6, kde R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří:



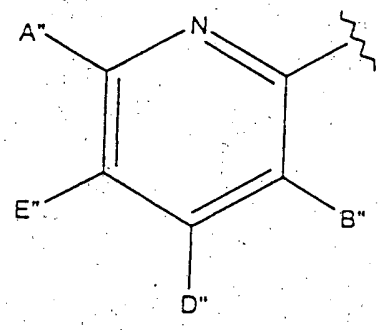


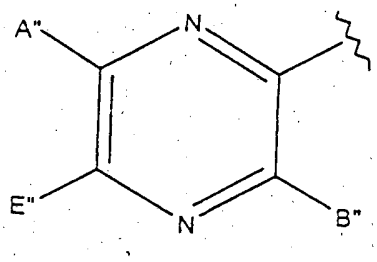
a



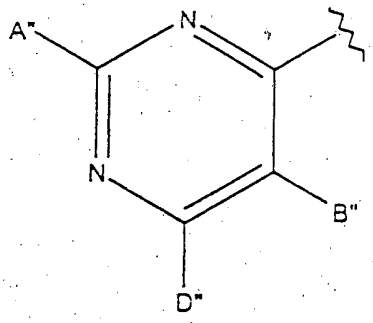
01.06.01

9. Sloučeniny podle nároku 6, kde R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří:





, a



10. Sloučeniny podle nároku 1, kde X je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkyl(hydroxy)-, skupina -alkyl-, skupina -alkinyl-, skupina -aryl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -1,1-dihalogenalkyl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyloxy-, skupina -alkylthioalkyl-, skupina -alkylthio-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alicyklická-, skupina -arylalkyl-, skupina -alkylaryl-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -karbonyloxyalkyl-, skupina -alkoxykarbonylamino- a skupina -alkylaminokarbonylamino-, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované.

11. Sloučeniny podle nároku 4, kde X je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkyl(hydroxy)-, skupina -alkyl-, skupina -alkinyl-, skupina -aryl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -1,1-dihalogenalkyl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -al-

01.06.01

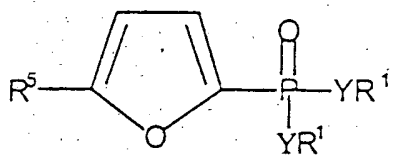
kyloxy-, skupina -alkylthioalkyl-, skupina -alkylthio-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonylamino-, -alicyklická- skupina, skupina -arylalkyl-, skupina -alkylaryl-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -karbonyloxyalkyl-, skupina -alkoxykarbonylamino- a skupina -alkylaminokarbonylamino-, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované.

12. Sloučeniny podle nároku 5, kde X je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkyl(hydroxy)-, skupina -alkyl-, skupina -alkinyl-, skupina -aryl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -1,1-dihalogenalkyl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyloxy-, skupina -alkylthioalkyl-, skupina -alkylthio-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonylamino-, -alicyklická- skupina, skupina -arylalkyl-, skupina -alkylaryl-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -karbonyloxyalkyl-, skupina -alkoxykarbonylamino- a skupina -alkylaminokarbonylamino-, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované.

13. Sloučeniny podle nároku 3, kde X je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -heteroaryl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkoxykarbonyl- a skupina -alkoxyalkyl-.

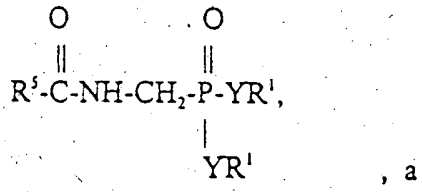
14. Sloučeniny podle nároku 13, kde X je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -heteroaryl- a skupina -alkoxykarbonyl-.

15. Sloučeniny podle nároku 3, kde jmenovaná sloučenina je sloučenina vzorce II, III nebo IV



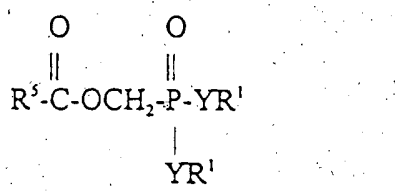
(II)

04.06.01



(III)

, a

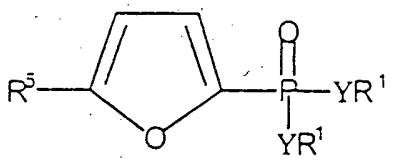


(IV)

16. Sloučeniny podle nároku 6, kde X je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkyl(hydroxy)-, skupina -alkyl-, skupina -alkinyl-, skupina -aryl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -1,1-dihalogenalkyl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyloxy-, skupina -alkylthioalkyl-, skupina -alkylthio-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonylamino-, -alicyklická- skupina, skupina -arylalkyl-, skupina -alkylaryl-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -karbonyloxyalkyl-, skupina -alkoxykarbonylamino- a skupina -alkylaminokarbonylamino-, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované.

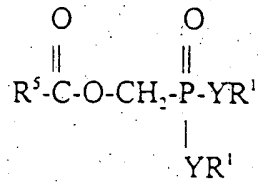
17. Sloučeniny podle nároku 16, kde X je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -heteroaryl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkoxykarbonyl- a skupina -alkoxyalkyl-.

18. Sloučeniny podle nároku 17, kde jmenovanými sloučeninami jsou sloučeniny vzorce II nebo IV:



(II)

01.06.01



(IV)

19. Sloučeniny podle nároku 17, kde A´´ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří aminoskupina, skupina $-CONH_2$, atom halogenu, methylová skupina, trifluormethylová skupina, skupina $-CH_2$-halogen, kyanoskupina, skupina $-OCH_3$, skupina $-SCH_3$ a atom vodíku.

20. Sloučeniny podle nároku 19, kde A´´ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom chloru, aminoskupina, atom bromu a methylová skupina.

21. Sloučeniny podle nároku 17, kde každá skupina B´´ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, atom halogenu, kyanoskupina, skupina $-SR^3$, skupina $-NR^9_2$ a skupina $-OR^3$.

22. Sloučeniny podle nároku 21, kde každá skupina B´´ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-C(O)SR^3$, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alicyklická skupina, atom halogenu, heteroarylová skupina a skupina $-SR^3$.

23. Sloučeniny podle nároku 17, kde skupina D´´ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, atom halogenu, skupina $-NR^9_2$ a skupina $-SR^3$.

01.06.01

24. Sloučeniny podle nároku 23, kde skupina D´´ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-C(O)OR^3$, nižší alkylová skupina, alicyklická skupina a atom halogenu.

25. Sloučeniny podle nároku 17, kde skupina E´´ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nižší alicyklická skupina, atom halogenu, kyanoskupina, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-SR^3$ a skupina $-CONR^4_2$.

26. Sloučeniny podle nároku 25, kde E´´ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, atom bromu a atom chloru.

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

28. Sloučeniny podle nároku 4, kde obě skupiny Y jsou skupina -O-.

29. Sloučeniny podle nároku 5, kde obě skupiny Y jsou skupina -O-.

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

31. Sloučeniny podle nároku 4, kde jedna skupina Y je skupina $-NR^6-$ a jedna skupina Y je -O-.

32. Sloučeniny podle nároku 5, kde jedna skupina Y je skupina $-NR^6-$ a jedna skupina Y je -O-.

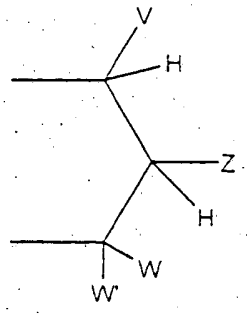
33. Sloučeniny podle nároku 1, kde pokud Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná k -O- je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát nebo thiokarbonát, popřípadě substituovaná -alkylarylová skupina, skupina $-C(R^2)_2OC(O)R^3$, skupina

01.08.01

$-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$, skupina $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$, skupina -alkyl-S-C-$(O)R^3$ a -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina;

když Y je skupina $-NR^6-$, potom skupina R^1 vázaná k $-NR^6-$ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$, skupina $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR^3$, skupina $-C(R^4)_2COOR^3$ a skupina -cykloalkylen-$COOR^3$;

nebo když každá skupina Y je nezávisle vybraná ze skupiny -O- a skupiny $-NR^6-$, potom jsou R^1 a R^1 společně



kde:

V, 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-alkinylová skupina; nebo

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 tři atomy od Y vázané k fosforu;

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

01.06.01

skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina;

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;

Z je 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 $-CHR^2-OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-NHCOR^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, skupina $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^2-$;

p je celé číslo 2 nebo 3;

q je celé číslo 1 nebo 2;

pod podmínkou, že:

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

b) když Z je skupina $-R^2$, potom nejméně jedna ze skupin V, W, a W' není atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo alicyklická skupina; a

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

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

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

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

01.06.01

34. Sloučeniny podle nároku 33, kde když obě skupiny Y jsou skupina -O-, potom R^1 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří popřípdě 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; a

když Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 vázaná k této skupině $-NR^6-$ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^4)_2-COOR^3$ a skupina $-C(R^2)_2COOR^3$; a druhá skupina Y je skupina -O- a potom R^1 vázaná k této skupině -O- je vybraná ze skupiny, kterou tvoří popřípdě substituovaná arylová skupina, skupina $-C(R^2)_2O-C(O)R^3$ a skupina $-C(R^2)_2OC(O)OR^3$.

35. Sloučenina podle nároku 34, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a R^1 je atom vodíku.

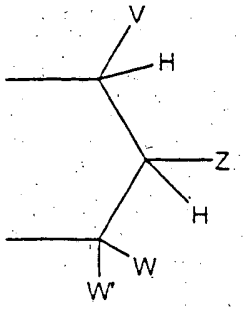
36. Sloučeniny podle nároku 17, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a R^1 je arylová skupina nebo skupina $-C(R^2)_2$-aryl.

37. Sloučeniny podle nároku 17, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a nejméně jedna skupina R^1 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^2)_2OC(O)R^3$ a skupina $-C(R^2)_2OC(O)OR^3$.

38. Sloučeniny podle nároku 17, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a nejméně jedna skupina R^1 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina, skupina -alkyl-S-$C(O)R^3$ a -alkyl-S-S-S-alkylhydroxylová skupina nebo jsou společně R^1 a R^1 skupina -alkyl-S-S-alkyl- za vzniku cyklické skupiny.

39. Sloučeniny podle nároku 17, kde nejméně jedna skupina Y je -O- a R^1 a R^1 jsou

04.06.01



kde

V, 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-alkinylová skupina; nebo

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 tři atomy od Y vázané k fosforu;

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

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;

01.06.01

Z je 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 $-CHR^2-OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-NHCOR^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, skupina $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^2-$;

p je celé číslo 2 nebo 3;

pod podmínkou, že:

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

b) když Z je skupina $-R^2$, potom nejméně jedna ze skupin V, W, a W' není atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo alicyklická skupina; a

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

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

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

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

40. Sloučeniny podle nároku 34, 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 $-C(R^4)_2COOR^3$ a skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$.

41. Sloučeniny podle nároku 40, kde R^1 vázaná ke skupině -O- je vybraná ze skupiny, kterou tvoří fenylová skupina a fenylová skupina substituovaná 1 až 2 substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina $-NHC(O)CH_3$, atom fluoru, atom chloru,

01.06.01

atom bromu, skupina $-C(O)OCH_2CH_3$ a methylová skupina; 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 methylová skupina, ethylová skupina a atom vodíku.

42. Sloučenina podle nároku 41, kde substituenty jmenované substituované fenylové skupiny jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří skupina $-NHC(O)CH_3$, atom chloru, atom bromu, skupina 2-$C(O)OCH_2CH_3$ a methylová skupina.

43. Sloučeniny podle nároku 6, kde

A" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-NH_2$, skupina $-CONH_2$, atom halogenu, skupina $-CH_3$, skupina $-CF_3$, skupina $-CH_2$-halogen, skupina -CN, skupina $-OCH_3$, skupina $-SCH_3$ a atom vodíku;

B" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, atom halogenu, skupina -CN, skupina $-SR^3$, skupina $-OR^3$ a skupina $-NR^9_2$;

D" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-NR^9_2$, alkylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, atom halogenu a skupina $-SR^3$;

E" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nižší alicyklická skupina, atom halogenu, skupina -CN, skupina $-C(O)OR^3$, a skupina $-SR^3$;

X je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkyl(hydroxy)-, skupina -alkyl-, skupina -alkinyl-, skupina -aryl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -1,1-dihalogenalkyl-, skupina

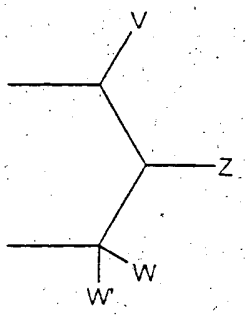
01.06.01

-alkoxyalkyl-, skupina -alkyloxy-, skupina -alkylthioalkyl-, skupina -alkylthio-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonylamino-, -alicyklická- skupina, skupina -arylalkyl-, skupina -alkylaryl-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -karbonyloxyalkyl-, skupina -alkoxykarbonylamino- a skupina -alkylaminokarbonylamino-, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované;

když jsou obě skupiny Y 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

když jedna skupina Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná ke skupině -O- je popřípadě substituovaná arylová skupina; a druhá skupina Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 vázaná ke skupině $-NR^6-$ je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^4)_2COOR^3$, a skupina $-C(R^2)_2COOR^3$; nebo

když Y je skupina -O- nebo skupina $-NR^6-$, potom společně R^1 a R^1 tvoří skupinu



kde V, W, a W' jsou nezávisle na sobě vybrané 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-alkinylová skupina nebo

V a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 atomů uhlíku za vzniku popřípadě substituované cyklické skupiny

01.06.01

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 tři atomy od Y vázané k fosforu;

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

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;

Z je 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 $-CHR^2-OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-NHCOR^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, skupina $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^2-$;

p je celé číslo 2 nebo 3;

pod podmínkou, že:

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

b) když Z je skupina $-R^2$, potom nejméně jedna ze skupin V, W, a W' není atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo alicyklická skupina; a

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

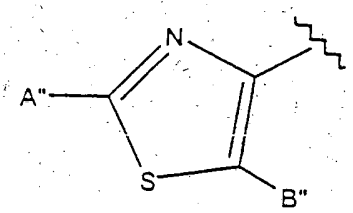
01.06.01

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

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

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

44. Sloučeniny podle nároku 6, kde R^5 je



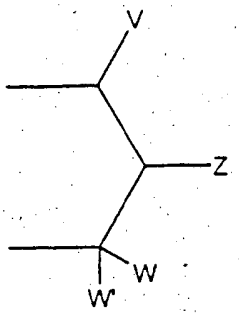
X je vybraná ze skupiny, kterou tvoří methylenoxykarbonylová skupina a furan-2,5-diylová skupina; nejméně jedna skupina Y je -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva.

45. Sloučeniny podle nároku 44, kde když Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná k -O- je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, popřípadě substituovaná fenylová skupina, skupina $-CH_2OC(O)-tBu$, skupina $-CH_2OC(O)Et$ a skupina $-CH_2OC(O)-iPr$;

když Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 vázaná ke skupině $-NR^5-$ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^2)_2CO-OR^3$, skupina $-C(R^4)_2COOR^3$, nebo

když Y je skupina -O- nebo skupina $-NR^6-$, a nejméně jedna skupina Y je -O-, potom společně R^1 a R^1 tvoří skupinu

01.06.01



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

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

46. Sloučeniny podle nároku 45, kde A" je skupina $-NH_2$, X je furan-2,5-diylová skupina a B" je skupina $-CH_2-CH(CH_3)_2$.

47. Sloučeniny podle nároku 45, kde A" je skupina $-NH_2$, X je furan-2,5-diylová skupina a B" je skupina -COOEt.

48. Sloučeniny podle nároku 45, kde A" je skupina $-NH_2$, X je furan-2,5-diylová skupina a B" je skupina $-SCH_3$.

49. Sloučeniny podle nároku 46, kde A" je skupina $-NH_2$, X je methylenoxykarbonylová skupina a B" je skupina $-CH(CH_3)_2$.

50. Sloučeniny podle nároku 46, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a R^1 je atom vodíku.

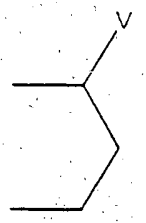
51. Sloučeniny podle nároku 46, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a R^1 je skupina $CH_2OC(O)OEt$.

52. Sloučeniny podle nároku 46, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a R^1 a R^1 jsou společně skupina

01.06.01

a V je fenylová skupina substituovaná 1 až 3 atomy halogenu.

53. Sloučeniny podle nároku 47, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a R^1 a R^1 jsou společně skupina

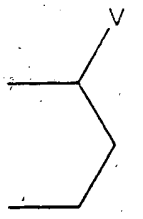


a V je fenylová skupina substituovaná 1 až 3 atomy halogenu.

54. Sloučeniny podle nároku 48, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a R^1 a R^1 jsou společně skupina

a V je fenylová skupina substituovaná 1 až 3 atomy halogenu.

55. Sloučeniny podle nároku 49, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a R^1 a R^1 jsou společně skupina



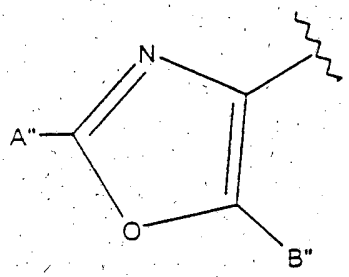
01.06.01

a V je fenylová skupina substituovaná 1 až 3 atomy halogenu.

56. Sloučeniny podle nároku 52, kde V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří 3,5-dichlorfenylová skupina, 3-brom-4-fluorfenylová skupina, 3-chlorfenylová skupina a 3-bromfenylová skupina.

57. Sloučeniny podle nároku 46, kde jedna skupina Y je -O- a její odpovídající skupina R^1 je -fenylová skupina, zatímco druhá skupina Y je skupina -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina $-CH(Me)CO_2Et$ a $-NH^*CH(Me)CO_2Et$ je v konfiguraci L.

58. Sloučeniny podle nároku 6, kde R^5 je



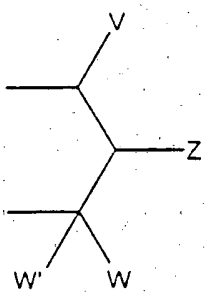
X je furan-2,5-diylová skupina a methylenoxykarbonylová skupina a A" je skupina $-NH_2$; nejméně jedna skupina Y je skupina -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich proléčiva.

59. Sloučeniny podle nároku 58, kde

když Y je skupina -O-, potom každá skupina R^1 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, popřípadě substituovaná fenylová skupina, skupina $-CH_2OC(O)-tBu$, skupina $-CH_2OC(O)Et$, a $-CH_2OC(O)-iPr$;

nebo když Y je skupina $-NR^6-$, potom každá skupina R^1 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$ a skupina $-C(R^4)_2COOR^3$;

nebo když Y je nezávisle vybraná ze skupiny -O- a skupiny $-NR^6-$, potom společně R^1 a R^1 jsou



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.

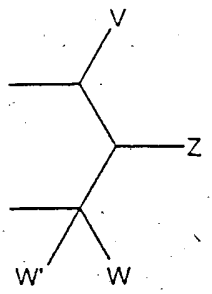
60. Sloučeniny podle nároku 59, kde B" je skupina $-SCH_2CH_2CH_3$; a X je furan-2,5-diylová skupina.

61. Sloučeniny podle nároku 60, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a R^1 je atom vodíku.

62. Sloučeniny podle nároku 60, kde jedna skupina Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 je -fenylová skupina, zatímco druhá skupina Y je skupina -NH-, a její odpovídající skupina R^1 je skupina $-CH(Me)CO_2Et$ a skupina $-NH*CH(Me)CO_2Et$ je v konfiguraci L.

63. Sloučeniny podle nároku 60, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a R^1 je skupina $-CH_2OC(O)OEt$.

64. Sloučeniny podle nároku 60, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a R^1 a R^1 jsou společně

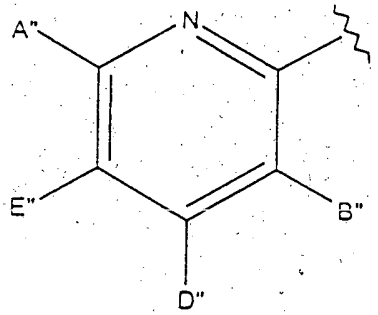


01.06.01

a V je fenylová skupina substituovaná 1 až 3 atomy halogenu.

65. Sloučeniny podle nároku 64, kde V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří 3,5-dichlorfenylová skupina, 3-brom-4-fluorfenylová skupina, 3-chlorfenylová skupina a 3-bromfenylová skupina.

66. Sloučeniny podle nároku 6, kde R^5 je



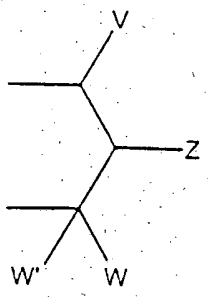
A" je skupina $-NH_2$, E" a D" jsou atom vodíku, B" je n-propylová skupina a cyklopropylová skupina, X je furan-2,5-diylová skupina a methylenoxykarbonylová skupina; nejméně jedna skupina Y je skupina -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva.

67. Sloučeniny podle nároku 66, kde

když Y je skupina -O-, potom každá skupina R^1 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, popřípadě substituovaná fenylová skupina, skupina $-CH_2OC(O)$-tBu, skupina $-CH_2O$-C(O)Et a skupina $-CH_2OC(O)$-iPr;

nebo když Y je skupina $-NR^6$-, potom každá skupina R^1 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$ a skupina $-C(R^4)_2COOR^3$;

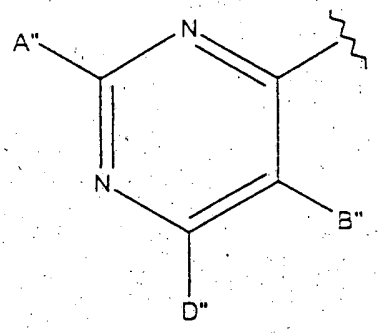
nebo když Y je nezávisle vybraná z -O- a $-NR^6$-, potom jsou společně R^1 a R^1 skupina



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.

68. Sloučeniny podle nároku 6, kde R^5 je



A" je skupina $-NH_2$, D" je atom vodíku, B" je n-propylová skupina a cyklopropylová skupina, X je furan-2,5-diylová skupina a methylenoxykarbonylová skupina; nejméně jedna skupina Y je skupina -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva.

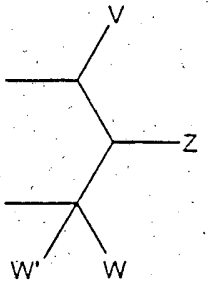
69. Sloučeniny podle nároku 68, kde

když Y je skupina -O-, potom každá skupina R^1 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, popřípadě substituovaná fenylová skupina, skupina $-CH_2OC(O)$-tBu, skupina $-CH_2OC(O)Et$, a skupina $-CH_2OC(O)$-iPr;

01.08.01

nebo když Y je skupina $-NR^6-$, potom každá skupina R^1 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$ a skupina $-C(R^4)_2COOR^3$;

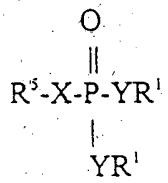
nebo když Y je nezávisle vybraná ze skupiny -O- a skupiny $-NR^5-$, potom společně R^1 a R^1 jsou



,

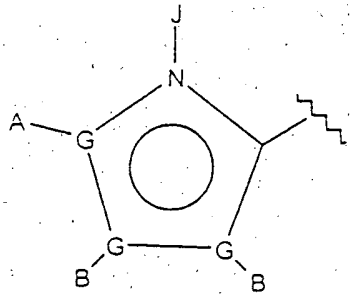
kde V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří popřípadě substituovaná arylová skupina a popřípadě substituovaná heteroarylová skupina; a Z, W', a W jsou atom vodíku.

70. Způsob léčení onemocnění nebo stavu závislého na fruktóza-1,6-bisfosfatáze u živočicha, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání živočichovi trpícímu onemocněním nebo stavem závislým na fruktóza-1,6-bisfosfatáze farmaceuticky účinného množství sloučeniny vzorce I:

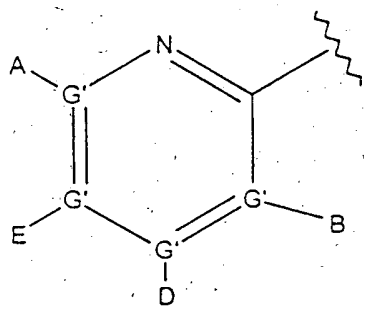


(I)

kde R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří



a



kde

01.06.01

každá skupina G je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku, atom dusíku, atom kyslíku, atom síry a atom selenu a kde pouze jedna ze skupin G může být atom kyslíku, atom síry nebo atom selenu;

každá skupina G´ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku a atom dusíku a kde maximálně dvě skupiny G´ jsou atom dusíku;

A je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-SO_2R^3$, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, perhalogenalkylová skupina, halogenalkylová skupina, arylová skupina, skupina $-CH_2OH$, skupina $-CH_2NR^4_2$, skupina $-CH_2CN$, skupina -CN, skupina $-C(S)NH_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, skupina $-N_3$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$ skupina -NHAc a nula;

každá skupina B a D je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina, atom halogenu, nitroskupina a nula, přičemž všechny skupiny, kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny, nitroskupiny a atomu halogenu, jsou popřípadě substituované;

E je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-CONR^4_2$, skupina -CN, $-NR^9_2$, skupina $-NO_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina, atom halo-

01.06.01

genu a nula, kdy všechny skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

J je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nula;

X je popřípadě substituovaná můstkující skupina, která spojuje R^5 s atomem fosforu prostřednictvím 2 až 4 atomů, včetně 0 až 1 heteroatomu vybraného ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, kromě toho, že když X je močovina nebo karbamát, jedná se o 2 heteroatomy, měřeno nejkratší cestou mezi R^5 a atomem fosforu, a kde atom vázaný k atomu fosforu je atom uhlíku a kde se v můstku nevyskytuje žádný atom dusíku, pokud není připojena přímo ke karbonylu nebo v kruhu heterocyklu; a kde X není dvouuhlíkatá skupina -alkyl- nebo skupina -alkenyl-; pod podmínkou, že X není substituovaná skupinou $-COOR^2$, skupinou $-SO_3R^1$, nebo skupinou $-PO_3R^1{}_2$;

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

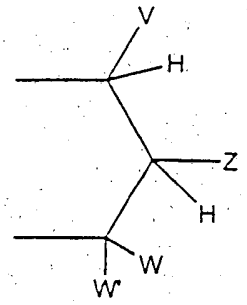
pokud Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná ke skupině -O- je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát nebo thiokarbonát, popřípadě substituovaná -alkylarylová skupina, 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, -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina a -alkyl-S-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, sku-

01.06.01

pina $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$, skupina $-C(R^4)_2COOR^3$, skupina $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR$ a skupina -cykloalkylen-$COOR^3$;

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



kde

V, 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-alkinylová skupina; nebo

V a Z jsou spojeny dohromady prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů, popřípadě 1 heteroatom, substituované hydroxylovou skupinou, acyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou nebo aryloxykarbonyloxyskupinou vázanou k atomu uhlíku, který je 3 atomy od obou skupin Y vázaných k atomu fosforu; nebo

V a Z jsou vázány dohromady prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, která je kondenzovaná k arylové skupině v beta a gama polohách vzhledem k Y vázané k fosforu;

V a W jsou vázány dohromady prostřednictvím dalších 3 atomů uhlíku za vzniku popřípadě substituované cyklické skupiny

01.06.01

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 atomů uhlíku, který je tři atomy od Y vázané k fosforu;

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

W a W' jsou vázány dohromady 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;

Z je 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 $-OR^2$, 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 $-NR^2_2$, skupina $-OCOR^3$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina $-SCOR^3$, skupina $-SCO_2R^3$, skupina $-NHCOR^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, $-CH_2$NHarylová skupina, skupina $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^2$;

p je celé číslo 2 nebo 3;

q je celé číslo 1 nebo 2;

pod podmínkou, že:

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

01.06.01

b) když Z je skupina $-R^2$, potom nejméně jedna ze skupin V, W a W' není atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo alicyklická skupina;

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

R^3 je vybrána 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 a alkylová skupina, nebo společně R^4 a R^4 tvoří cyklickou alkylovou skupinu;

R^6 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižší acylová skupina;

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

R^{11} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, arylová skupina, skupina $-NR^2_2$ a skupina $-OR^2$; a s podmínkami, že:

1) když G' je atom dusíku, potom příslušné A, B, D, nebo E je nula;

2) nejméně jedna ze skupin A a B, nebo A, B, D, a E není vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku nebo nula;

3) když R^5 je šestičlenný kruh, potom X není dvouatomový můstek, popřípadě substituovaná skupina -alkyl-, popřípadě substituovaná skupina -alkenyl-, popřípadě substituovaná sku-

01.08.01

pina -alkyloxy- nebo popřípadě substituovaná skupina -alkylthio-;

4) když G je atom dusíku, potom příslušné A nebo B není atom halogenu nebo skupina přímo vázaná ke G prostřednictvím heteroatomu;

5) R^1 není nesubstituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku;

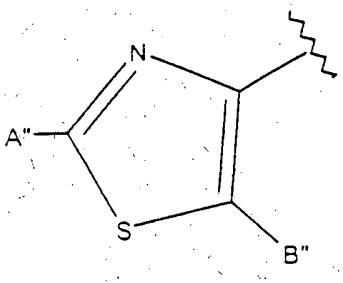
6) když X není skupina -aryl-, potom R^5 není substituovaná dvěma nebo více arylovými skupinami;

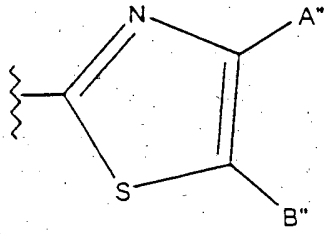
a její farmaceuticky přijatelná proléčiva a soli.

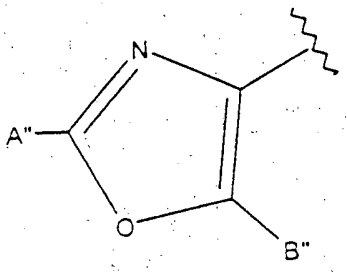
71. Způsob podle nároku 70, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří pyrrolylová skupina, imidazolylová skupina, oxazolylová skupina, thiazolylová skupina, isothiazolylová skupina, 1,2,4-thiadiazolylová skupina, pyrazolylová skupina, isoxazolylová skupina, 1,2,3-oxadiazolylová skupina, 1,2,4-oxadiazolylová skupina, 1,2,5-oxadiazolylová skupina, 1,3,4-oxadiazolylová skupina, 1,2,4-thiadiazolylová skupina, 1,3,4thiadiazolylová skupina, 1,2,3-triazolylová skupina, 1,2,4-triazolylová skupina, 1,2,3,4-tetrazolylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina, pyridazinylová skupina, 1,3,5-triazinylová skupina, 1,2,4-triazinylová skupina a 1,3-selenazolylová skupina, přičemž všechny tyto skupiny obsahují nejméně jeden substituent.

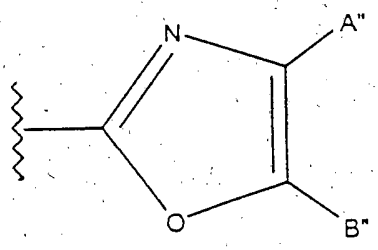
72. Způsob podle nároku 70, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří

01.06.01

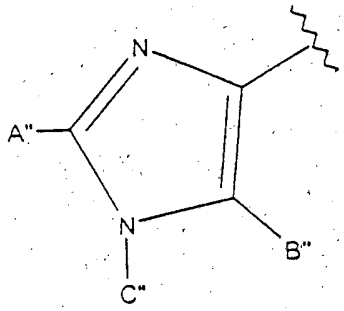


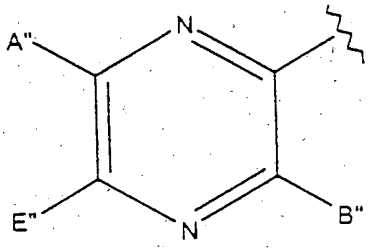




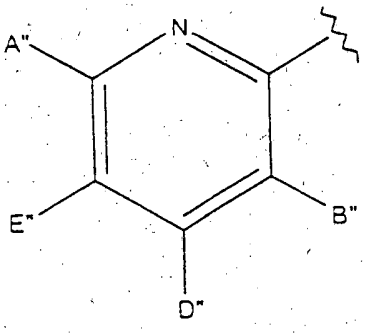


,

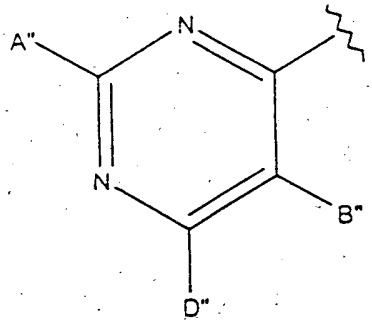




,



, a



01.06.01

A" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina -NR^4_2, skupina -$CONR^4_2$, skupina -CO_2R^3, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina, skupina -CH_2OH, skupina -$CH_2NR^4_2$, skupina -CH_2CN, skupina -CN, skupina -$C(S)NH_2$, skupina -OR^3, skupina -SR^3, skupina -N_3, skupina -$NHC(S)NR^4_2$ a skupina -NHAc;

B" a D" jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina -$C(O)R^{11}$, skupina -$C(O)SR^3$, skupina -SO_2R^{11}, skupina -$S(O)R^3$, skupina -CN, skupina -NR^9_2, skupina -OR^3, skupina -SR^3, perhalogenalkylová skupina a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

E" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alicyklická skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkylová skupina, skupina -C(O)OR, skupina -$CONR^4_2$, skupina -CN, skupina -NR^9_2, skupina -OR^3, skupina -SR^3, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

C´´ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkylalkenylová skupina, alkylalkinylová skupina,

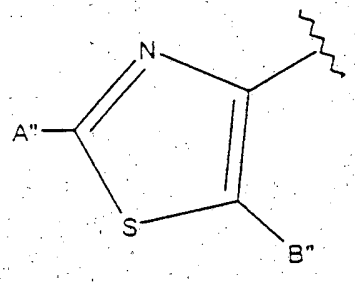
01.06.01

arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, aryloxyalkylová skupina a alkoxyalkylová skupina, kdy všechny tyto skupiny, jsou popřípadě substituované;

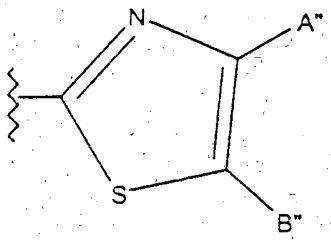
R^4 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku; a

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

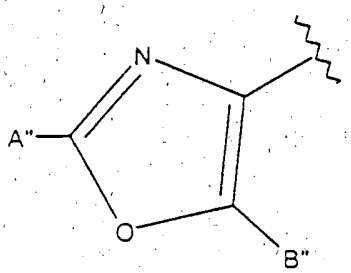
73. Způsob podle nároku 70, kde R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří:



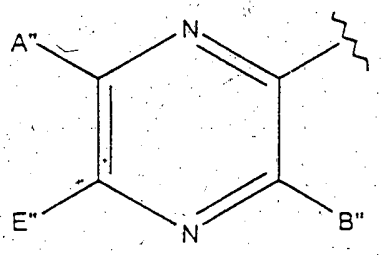
,



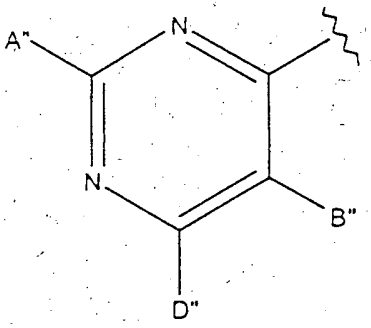
,



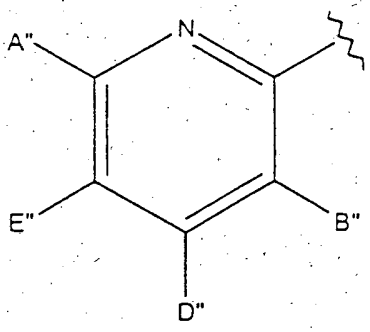
,



,



, a



;

01.06.01

A" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina -NR^4_2, skupina -$CONR^4_2$, skupina -CO_2R^3, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina, skupina -CH_2OH, skupina -$CH_2NR^4_2$, skupina -CH_2CN, skupina -CN, skupina -$C(S)NH_2$, skupina -OR^3, skupina -SR^3, skupina -N_3, skupina -$NHC(S)NR^4_2$ a skupina -NHAc;

B" a D" jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina -$C(O)R^{11}$, skupina -$C(O)SR^3$, skupina -SO_2R^{11}, skupina -$S(O)R^3$, skupina -CN, skupina -NR^9_2, skupina -OR^3, skupina -SR^3, perhalogenalkylová skupina a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

E" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alicyklická skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkylová skupina, skupina -$C(O)OR^3$, skupina -$CONR^4_2$, skupina -CN, skupina -NR^9_2, skupina -OR^3, skupina -SR^3, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované; a

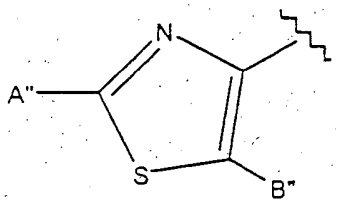
každá skupina R^4 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku.

01.06.01

74. Způsob podle nároku 73, v y z n a č u j í c í s e t í m, že X je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkyl(hydroxy)-, skupina -alkyl-, skupina -alkinyl-, skupina -aryl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -1,1-dihalogenalkyl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyloxy-, skupina -alkylthioalkyl-, skupina -alkylthio-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alicyklická-, skupina -arylalkyl-, skupina -alkylaryl-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -karbonyloxyalkyl-, skupina -alkoxykarbonylamino-, skupina -alkylaminokarbonylamino-, skupina -alkylamino- a skupina -alkenyl-, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované.

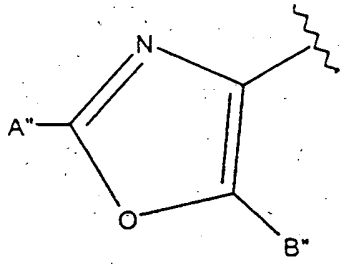
75. Způsob podle nároku 74, v y z n a č u j í c í s e t í m, že X je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -heteroaryl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkoxykarbonyl- a skupina -alkoxyalkyl-.

76. Způsob podle nároku 75, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^5 je



X je vybraná ze skupiny, kterou tvoří methylenoxykarbonylová skupina a furan-2,5-diylová skupina; nejméně jedna skupina Y je -O-; a její farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva.

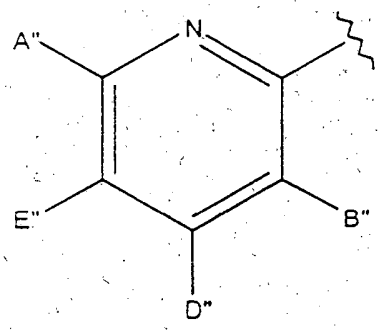
77. Způsob podle nároku 75, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^5 je



01.06.01

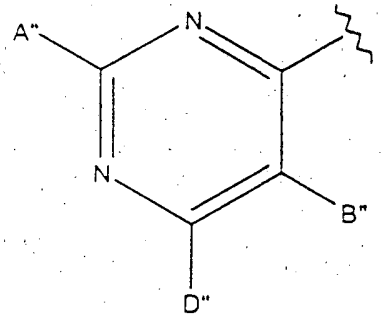
X je furan-2,5-diylová skupina a methylenoxykarbonylová skupina a A" je skupina $-NH_2$; nejméně jedna skupina Y je skupina -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva.

78. Způsob podle nároku 75, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^5 je



A" je skupina $-NH_2$, E" a D" jsou atom vodíku, B" je n-propylová skupina a cyklopropylová skupina, X je furan-2,5-diylová skupina a methylenoxykarbonylová skupina; nejméně jedna skupina Y je skupina -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva.

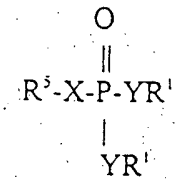
79. Způsob podle nároku 75, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^5 je



A" is $-NH_2$, D" je atom vodíku, B" je n-propylová skupina a cyklopropylová skupina, X je furan-2,5-diylová skupina a methylenoxykarbonylová skupina; nejméně jedna skupina Y je skupina -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva.

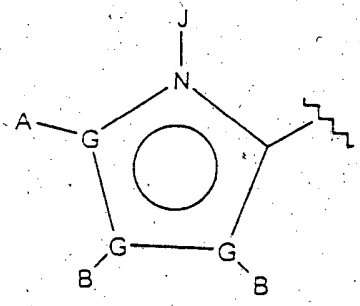
01.06.01

80. Způsob léčení diabetu, vyznačující se tím, že se pacientovi v případě potřeby podává farmaceuticky účinné množství inhibitoru FBPázy vzorce I:

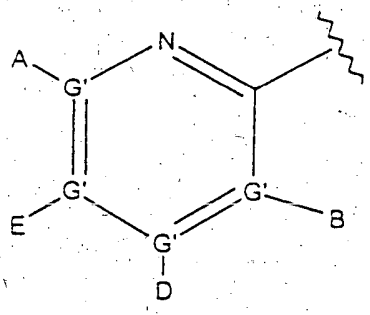


(I)

kde R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří



a



kde

každá skupina G je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku, atom dusíku, atom kyslíku, atom síry a atom selenu a kde pouze jedna ze skupin G může být atom kyslíku, atom síry nebo atom selenu;

každá skupina G´ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku a atom dusíku a kde maximálně dvě skupiny G´ jsou atom dusíku;

A je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-SO_2R^3$, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, perhalogenalkylová skupina, halogenalkylová skupina, arylová skupina, skupina $-CH_2OH$, skupina $-CH_2NR^4_2$, skupina $-CH_2CN$, skupina $-CN$, skupina $-C(S)NH_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, skupina $-N_3$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$ skupina -NHAc a nula;

01.06.01

každá skupina B a D je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina, atom halogenu, nitroskupina a nula, přičemž všechny skupiny, kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny, nitroskupiny a atomu halogenu, jsou popřípadě substituované;

E je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-CONR^4_2$, skupina -CN, $-NR^9_2$, skupina $-NO_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina, atom halogenu a nula, kdy všechny skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

J je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nula;

X je popřípadě substituovaná můstkující skupina, která spojuje R^5 s atomem fosforu prostřednictvím 2 až 4 atomů, včetně 0 až 1 heteroatomu vybraného ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, kromě toho, že když X je močovina. nebo karbamát, jedná se o 2 heteroatomy, měřeno nejkratší cestou mezi R^5 a atomem fosforu, a kde atom vázaný k atomu fosforu je atom uhlíku a kde se v můstku nevyskytuje žádný atom dusíku, pokud není připojena přímo ke karbonylu nebo v kruhu heterocyklu; a kde X není dvouuhlíkatá skupina -alkyl- nebo skupina -alkenyl-; pod podmínkou, že X není substituovaná skupinou $-COOR^2$, skupinou $-SO_3R^1$, nebo skupinou $-PO_3R^1_2$;

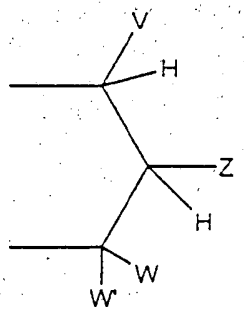
01.06.01

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

pokud Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná ke skupině -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 -alkylarylová skupina, 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, -alkyl-S-S-alkyl-hydroxylová skupina a -alkyl-S-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, skupina $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$, skupina $-C(R^4)_2COOR^3$, skupina $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR$ a skupina -cykloalkylen-$COOR^3$;

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



kde

V, 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-alkinylová skupina; nebo

01.06.01

V a Z jsou spojeny dohromady prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů, popřípadě 1 heteroatom, substituované hydroxylovou skupinou, acyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou nebo aryloxykarbonyloxyskupinou vázanou k atomu uhlíku, který je 3 atomy od obou skupin Y vázaných k atomu fosforu; nebo

V a Z jsou vázány dohromady prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, která je kondenzovaná k arylové skupině v beta a gama polohách vzhledem k Y vázané k fosforu;

V a W jsou vázány dohromady 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 atomů uhlíku, který je tři atomy od Y vázané k fosforu;

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

W a W' jsou vázány dohromady 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;

Z je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-CHR^2OH$, skupina $-CHR^2OC(O)R^3$, skupina $-CHR^2OC(S)R^3$; skupina $-CHR^2OC(S)OR^3$, skupi-

01.06.01

na $-CHR^2OC(O)SR^3$, 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 $-NR^2_2$, skupina $-OCOR^3$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina $-SCOR^3$, skupina $-SCO_2R^3$, skupina $-NHCOR^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, $-CH_2$NHarylová skupina, skupina $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^2$;

p je celé číslo 2 nebo 3;

q je celé číslo 1 nebo 2;

pod podmínkou, že:

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

b) když Z je skupina $-R^2$, potom nejméně jedna ze skupin V, W a W' není atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo alicyklická skupina;

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

R^3 je vybrána 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 a alkylová skupina, nebo společně R^4 a R^4 tvoří cyklickou alkylovou skupinu;

R^6 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižší acylová skupina;

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

01.06.01

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

a s podmínkami, že:

1) když G' je atom dusíku, potom příslušná A, B, D, nebo E je nula;

2) nejméně jedna ze skupin A a B, nebo A, B, D, a E není vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku nebo nula;

3) když R^5 je šestičlenný kruh, potom X není dvouatomový můstek, popřípadě substituovaná skupina -alkyl-, popřípadě substituovaná skupina -alkenyl-, popřípadě substituovaná skupina -alkyloxy- nebo popřípadě substituovaná skupina -alkylthio-;

4) když G je atom dusíku, potom příslušné A nebo B není atom halogenu nebo skupina přímo vázaná ke G prostřednictvím heteroatomu;

5) R^1 není nesubstituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku;

6) když X není skupina -aryl-, potom R^5 není substituovaná dvěma nebo více arylovými skupinami;

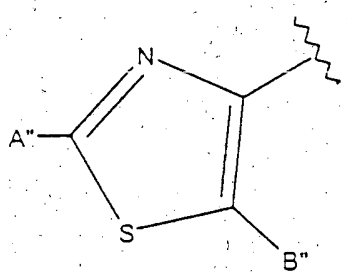
a jejich farmaceuticky přijatelná proléčiva a soli.

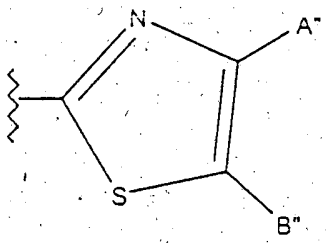
81. Způsob podle nároku 80, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří pyrrolylová skupina, imidazolylová skupina, oxazolylová skupina, thiazolylová skupina, isothiazolylová skupina, 1,2,4-thiadiazolylová skupina, pyrazolylová skupina, isoxazolylová skupina, 1,2,3-oxadiazolylová skupina, 1,2,4-oxadiazolylová skupina, 1,2,5-oxadiazolylová skupina, 1,3,4-oxadiazolylová skupina, 1,2,4-thiadiazoly-

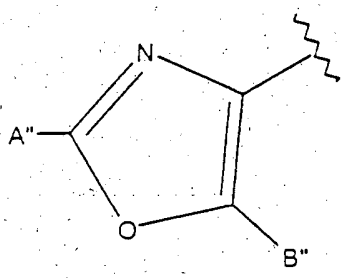
01.08.01

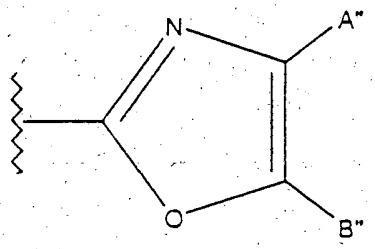
lová skupina, 1,3,4-thiadiazolylová skupina, 1,2,3-triazolylová skupina, 1,2,4-triazolylová skupina, 1,2,3,4-tetrazolylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina, pyridazinylová skupina, 1,3,5-triazinylová skupina, 1,2,4-triazinylová skupina a 1,3-selenazolylová skupina, přičemž všechny tyto skupiny obsahují nejméně jeden substituent.

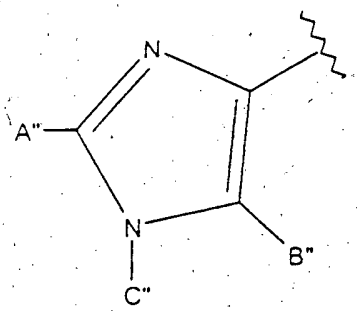
82. Způsob podle nároku 80, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří

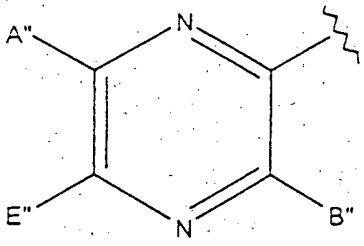




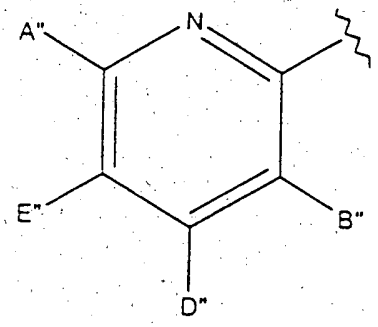




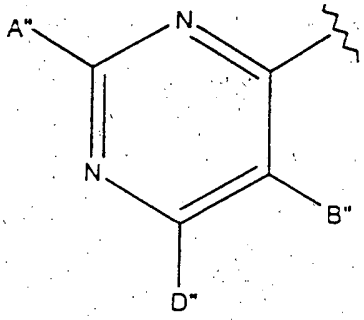




01.06.01



, a



A" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina, skupina $-CH_2OH$, skupina $-CH_2NR^4_2$, skupina $-CH_2CN$, skupina -CN, skupina $-C(S)NH_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, skupina $-N_3$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$ a skupina -NHAc;

B" a D" jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

E" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alicyklická skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkylová skupina, skupina -C(O)OR, skupina $-CONR^4_2$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$,

01.06.01

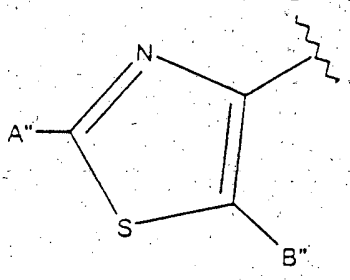
perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

C´´ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkylalkenylová skupina, alkylalkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, aryloxyalkylová skupina a alkoxyalkylová skupina, kdy všechny tyto skupiny, jsou popřípadě substituované;

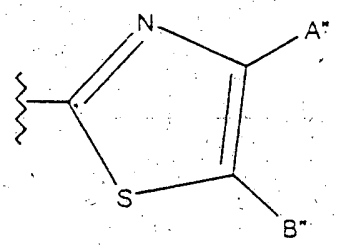
R^4 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku; a

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

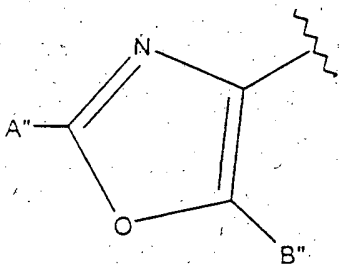
83. Způsob podle nároku 80, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří:



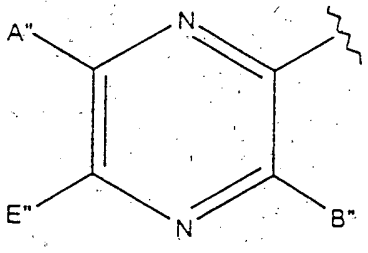
,



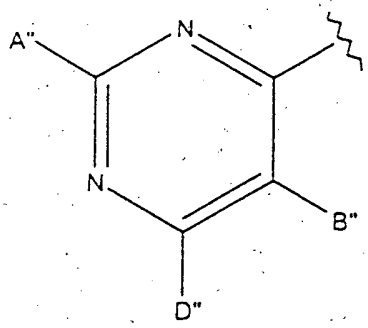
,



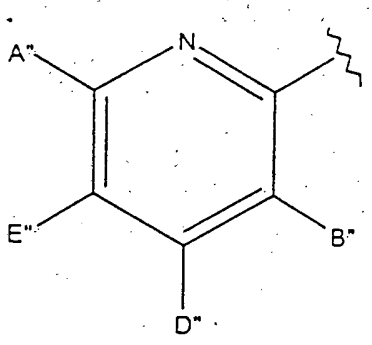
,



,



, a



;

01.06.01

A" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina -NR^4_2, skupina -$CONR^4_2$, skupina -CO_2R^3, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina, skupina -CH_2OH, skupina -$CH_2NR^4_2$, skupina -CH_2CN, skupina -CN, skupina -$C(S)NH_2$, skupina -OR^3, skupina -SR^3, skupina -N_3, skupina -$NHC(S)NR^4_2$ a skupina -NHAc;

B" a D" jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina -$C(O)R^{11}$, skupina -$C(O)SR^3$, skupina -SO_2R^{11}, skupina -$S(O)R^3$, skupina -CN, skupina -NR^9_2, skupina -OR^3, skupina -SR^3, perhalogenalkylová skupina a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

E" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alicyklická skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkylová skupina, skupina -$C(O)OR^3$, skupina -$CONR^4_2$, skupina -CN, skupina -NR^9_2, skupina -OR^3, skupina -SR^3, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované; a

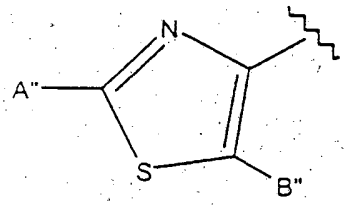
každá skupina R^4 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku.

01.06.01

84. Způsob podle nároku 83, v y z n a č u j í c í s e t í m , že X je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkyl(hydroxy)-, skupina -alkyl-, skupina -alkinyl-, skupina -aryl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -1,1-dihalogenalkyl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyloxy-, skupina -alkylthioalkyl-, skupina -alkylthio-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alicyklická-, skupina -arylalkyl-, skupina -alkylaryl-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -karbonyloxyalkyl-, skupina -alkoxykarbonylamino-, skupina -alkylaminokarbonylamino-, skupina -alkylamino- a skupina -alkenyl-, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované.

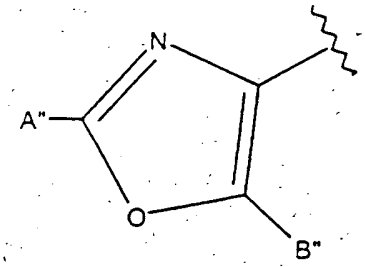
85. Způsob podle nároku 84, v y z n a č u j í c í s e t í m , že X je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -heteroaryl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkoxykarbonyl- a skupina -alkoxyalkyl-.

86. Způsob podle nároku 85, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^5 je



X je vybraná ze skupiny, kterou tvoří methylenoxykarbonylová skupina a furan-2,5-diylová skupina; nejméně jedna skupina Y je -O-; a její farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva.

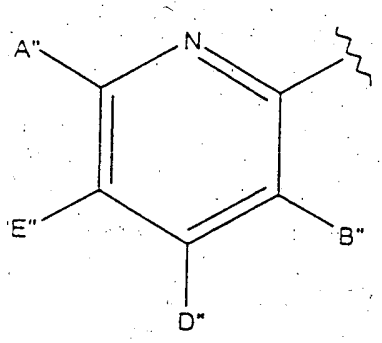
87. Způsob podle nároku 85, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^5 je



01-06-01

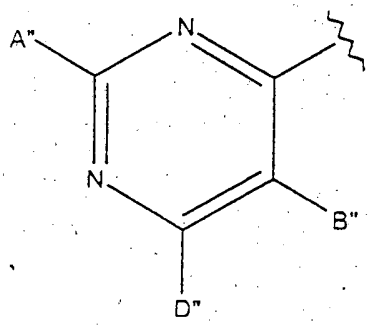
X je furan-2,5-diylová skupina a methylenoxykarbonylová skupina a A" je skupina $-NH_2$; nejméně jedna skupina Y je skupina -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva.

88. Způsob podle nároku 85, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^5 je



A" je skupina $-NH_2$, E" a D" jsou atom vodíku, B" je n-propylová skupina a cyklopropylová skupina, X je furan-2,5-diylová skupina a methylenoxykarbonylová skupina; nejméně jedna skupina Y je skupina -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva.

89. Způsob podle nároku 85, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^5 je

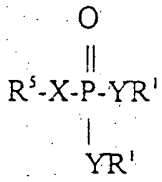


A" is $-NH_2$, D" je atom vodíku, B" je n-propylová skupina a cyklopropylová skupina, X je furan-2,5-diylová skupina a methylenoxykarbonylová skupina; nejméně jedna skupina Y je skupina -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva.

90. Způsob podle nároku 85, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jmenovaný pacient má diabetes typu I.

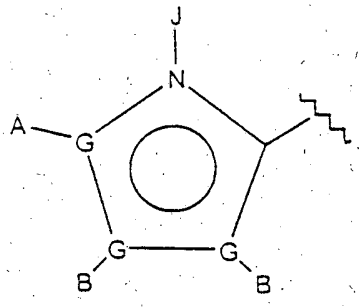
91. Způsob podle nároku 85, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jmenovaný pacient má diabetes typu II.

92. Způsob léčení onemocnění ukládání glykogenu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se pacientovi v případě potřeby podává farmaceuticky účinné množství inhibitoru FBPázy vzorce I:

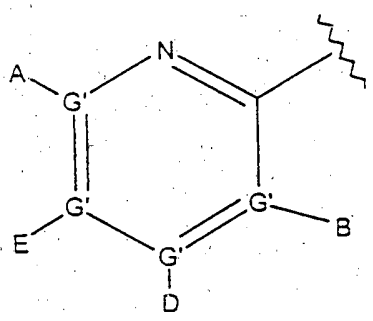


(I)

kde R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří



a



kde

každá skupina G je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku, atom dusíku, atom kyslíku, atom síry a atom selenu a kde pouze jedna ze skupin G může být atom kyslíku, atom síry nebo atom selenu;

každá skupina G´ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom uhlíku a atom dusíku a kde maximálně dvě skupiny G´ jsou atom dusíku;

A je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, skupina $-S(O)R^3$, skupina $-SO_2R^3$, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, perhalogenalkylová skupina, halogenalkylová skupina, arylová skupina, skupina $-CH_2OH$, skupina $-CH_2NR^4_2$, skupina $-CH_2CN$, skupina $-CN$, skupina $-C(S)NH_2$, skupina $-OR^3$,

skupina $-SR^3$, skupina $-N_3$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$, skupina -NHAc a nula;

každá skupina B a D je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina, atom halogenu, nitroskupina a nula, přičemž všechny skupiny, kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny, nitroskupiny a atomu halogenu, jsou popřípadě substituované;

E je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)OR^3$, skupina $-CONR^4_2$, skupina -CN, $-NR^9_2$, skupina $-NO_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina, atom halogenu a nula, kdy všechny skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

J je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a nula;

X je popřípadě substituovaná můstkující skupina, která spojuje R^5 s atomem fosforu prostřednictvím 2 až 4 atomů, včetně 0 až 1 heteroatomu vybraného ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, kromě toho, že když X je močovina nebo karbamát, jedná se o 2 heteroatomy, měřeno nejkratší cestou mezi R^5 a atomem fosforu, a kde atom vázaný k atomu fosforu je atom uhlíku a kde se v můstku nevyskytuje žádný atom dusíku, pokud není připojena přímo ke karbonylu nebo v kruhu heterocyklu; a kde X není dvouuhlíkatá skupina -alkyl- nebo

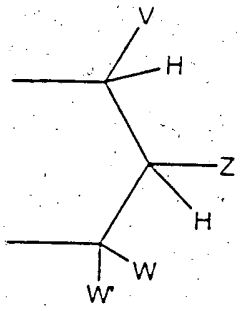
skupina -alkenyl-; pod podmínkou, že X není substituovaná skupinou $-COOR^2$, skupinou $-SO_3R^1$, nebo skupinou $-PO_3R^1{}_2$;

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

pokud Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná ke skupině -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 -alkylarylová skupina, 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, -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina a -alkyl-S-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, skupina $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$, skupina $-C(R^4)_2COOR^3$, skupina $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR$ a skupina -cykloalkylen-$COOR^3$;

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



kde

V, 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-alkinylová skupina; nebo

V a Z jsou spojeny dohromady prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů, popřípadě 1 heteroatom, substituované hydroxylovou skupinou, acyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou nebo aryloxykarbonyloxyskupinou vázanou k atomu uhlíku, který je 3 atomy od obou skupin Y vázaných k atomu fosforu; nebo

V a Z jsou vázány dohromady prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, která je kondenzovaná k arylové skupině v beta a gama polohách vzhledem k Y vázané k fosforu;

V a W jsou vázány dohromady 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 atomů uhlíku, který je tři atomy od Y vázané k fosforu;

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

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

lová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina;

Z je 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 $-OR^2$, 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 $-NR^2_2$, skupina $-OCOR^3$, skupina $-OCO_2R^3$, skupina $-SCOR^3$, skupina $-SCO_2R^3$, skupina $-NHCOR^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, $-CH_2$NHarylová skupina, skupina $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^2$;

p je celé číslo 2 nebo 3;

q je celé číslo 1 nebo 2;

pod podmínkou, že:

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

b) když Z je skupina $-R^2$, potom nejméně jedna ze skupin V, W a W' není atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo alicyklická skupina;

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

R^3 je vybrána 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 a alkylová skupina, nebo společně R^4 a R^4 tvoří cyklickou alkylovou skupinu;

R^6 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižší acylová skupina;

01.06.01

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

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

a s podmínkami, že:

1) když G' je atom dusíku, potom příslušná A, B, D, nebo E je nula;

2) nejméně jedna ze skupin A a B, nebo A, B, D, a E není vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku nebo nula;

3) když R^5 je šestičlenný kruh, potom X není dvouatomový můstek, popřípadě substituovaná skupina -alkyl-, popřípadě substituovaná skupina -alkenyl-, popřípadě substituovaná skupina -alkyloxy- nebo popřípadě substituovaná skupina -alkylthio-;

4) když G je atom dusíku, potom příslušné A nebo B není atom halogenu nebo skupina přímo vázaná ke G prostřednictvím heteroatomu;

5) R^1 není nesubstituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku;

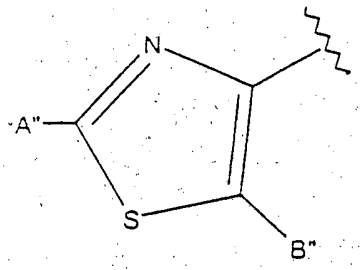
6) když X není skupina -aryl-, potom R^5 není substituovaná dvěma nebo více arylovými skupinami;

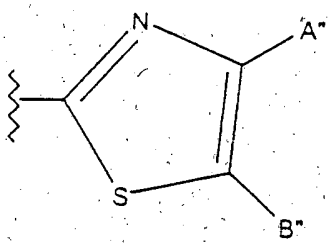
a jejich farmaceuticky přijatelná proléčiva a soli.

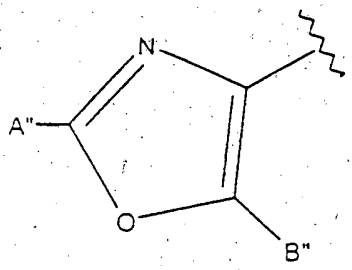
93. Způsob podle nároku 92, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří pyrrolylová skupina, imidazolylová skupina, oxazolylová skupina, thiazolylová skupina, isothiazolylová skupina, 1,2,4-thiadiazolylová skupina,

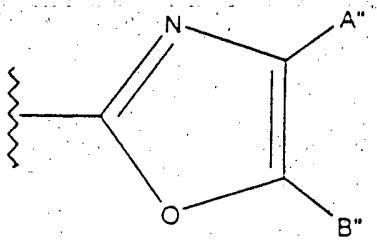
pyrazolylová skupina, isoxazolylová skupina, 1,2,3-oxadiazolylová skupina, 1,2,4-oxadiazolylová skupina, 1,2,5-oxadiazolylová skupina, 1,3,4-oxadiazolylová skupina, 1,2,4-thiadiazolylová skupina, 1,3,4-thiadiazolylová skupina, 1,2,3-triazolylová skupina, 1,2,4-triazolylová skupina, 1,2,3,4-tetrazolylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina, pyridazinylová skupina, 1,3,5-triazinylová skupina, 1,2,4-triazinylová skupina a 1,3-selenazolylová skupina, přičemž všechny tyto skupiny obsahují nejméně jeden substituent.

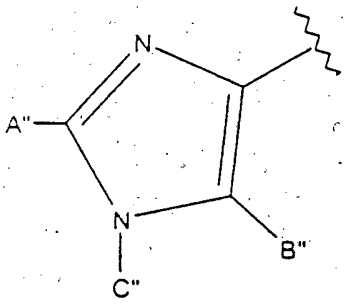
94. Způsob podle nároku 92, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří

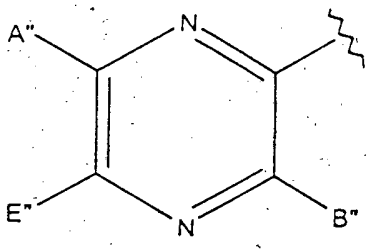


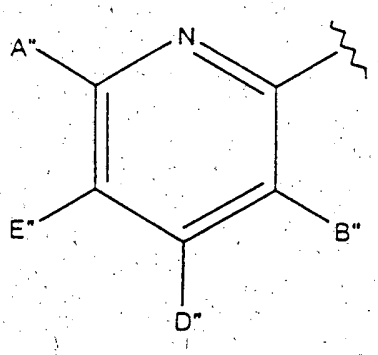




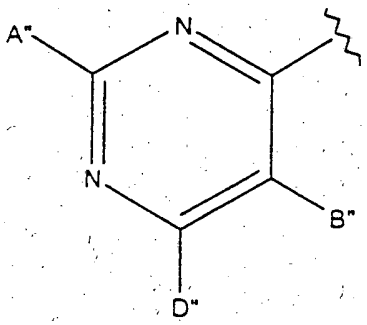








, a



A" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina $-CONR^4_2$, skupina $-CO_2R^3$, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina, skupina $-CH_2OH$, skupina $-CH_2NR^4_2$, skupina $-CH_2CN$, skupina -CN, skupina $-C(S)NH_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, skupina $-N_3$, skupina $-NHC(S)NR^4_2$ a skupina -NHAc;

B" a D" jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $-C(O)R^{11}$, skupina $-C(O)SR^3$, skupina $-SO_2R^{11}$, skupina $-S(O)R^3$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$, perhalogenalkylová skupina a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

E" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alicyklická skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkylová skupina, skupina -C(O)OR, skupina $-CONR^4_2$, skupina -CN, skupina $-NR^9_2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^3$,

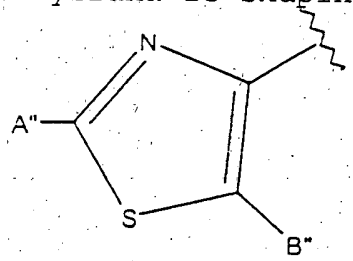
perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

C´´ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkylalkenylová skupina, alkylalkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, aryloxyalkylová skupina a alkoxyalkylová skupina, kdy všechny tyto skupiny, jsou popřípadě substituované;

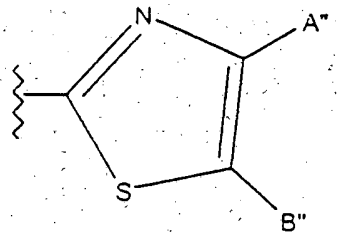
R^4 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku; a

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

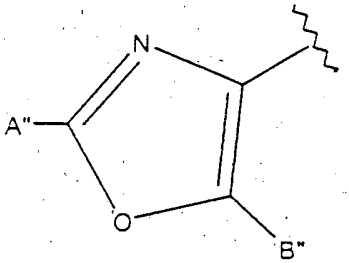
95. Způsob podle nároku 92, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří:



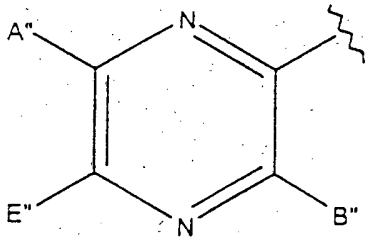
,



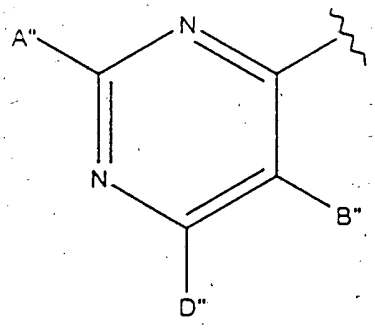
,



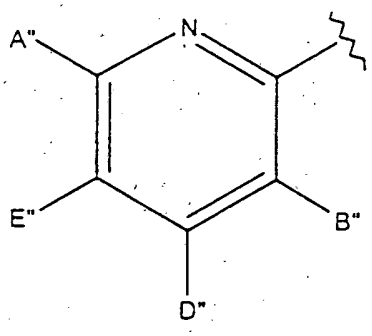
,



,



, a



;

01.06.01

A" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina -NR^4_2, skupina -$CONR^4_2$, skupina -CO_2R^3, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina, skupina -CH_2OH, skupina -$CH_2NR^4_2$, skupina -CH_2CN, skupina -CN, skupina -$C(S)NH_2$, skupina -OR^3, skupina -SR^3, skupina -N_3, skupina -$NHC(S)NR^4_2$ a skupina -NHAc;

B" a D" jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, alicyklická skupina, arylalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina -$C(O)R^{11}$, skupina -$C(O)SR^3$, skupina -SO_2R^{11}, skupina -$S(O)R^3$, skupina -CN, skupina -NR^9_2, skupina -OR^3, skupina -SR^3, perhalogenalkylová skupina a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované;

E" je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alicyklická skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkylová skupina, skupina -$C(O)OR^3$, skupina -$CONR^4_2$, skupina -CN, skupina -NR^9_2, skupina -OR^3, skupina -SR^3, perhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a atom halogenu, kdy všechny tyto skupiny kromě atomu vodíku, kyanoskupiny, perhalogenalkylové skupiny a atomu halogenu jsou popřípadě substituované; a

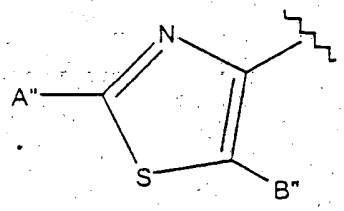
každá skupina R^4 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku.

01.06.01

96. Způsob podle nároku 95, v y z n a č u j í c í s e t í m , že X je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkyl(hydroxy)-, skupina -alkyl-, skupina -alkinyl-, skupina -aryl-, skupina -karbonylalkyl-, skupina -1,1-dihalogenalkyl-, skupina -alkoxyalkyl-, skupina -alkyloxy-, skupina -alkylthioalkyl-, skupina -alkylthio-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alicyklická-, skupina -arylalkyl-, skupina -alkylaryl-, skupina -alkoxykarbonyl-, skupina -karbonyloxyalkyl-, skupina -alkoxykarbonylamino-, skupina -alkylaminokarbonylamino-, skupina -alkylamino- a skupina -alkenyl-, kdy všechny tyto skupiny jsou popřípadě substituované.

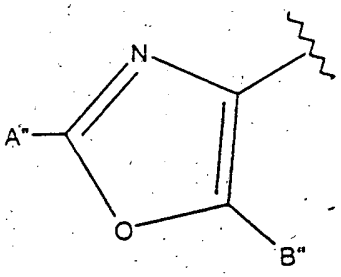
97. Způsob podle nároku 96, v y z n a č u j í c í s e t í m , že X je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -heteroaryl-, skupina -alkylkarbonylamino-, skupina -alkylaminokarbonyl-, skupina -alkoxykarbonyl- a skupina -alkoxyalkyl-.

98. Způsob podle nároku 97, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^5 je



X je vybraná ze skupiny, kterou tvoří methylenoxykarbonylová skupina a furan-2,5-diylová skupina; nejméně jedna skupina Y je -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva.

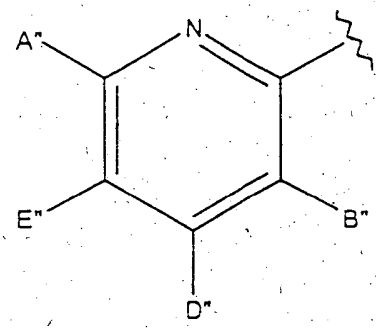
99. Způsob podle nároku 97, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^5 je



01.06.01

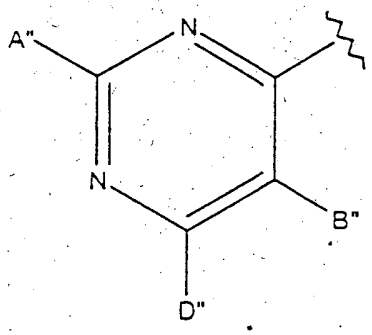
X je furan-2,5-diylová skupina a methylenoxykarbonylová skupina a A" je skupina $-NH_2$; nejméně jedna skupina Y je skupina -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva.

100. Způsob podle nároku 97, vyznačující se tím, že R^5 je



A" je skupina $-NH_2$, E" a D" jsou atom vodíku, B" je n-propylová skupina a cyklopropylová skupina, X je furan-2,5-diylová skupina a methylenoxykarbonylová skupina; nejméně jedna skupina Y je skupina -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva.

101. Způsob podle nároku 97, vyznačující se tím, že R^5 je



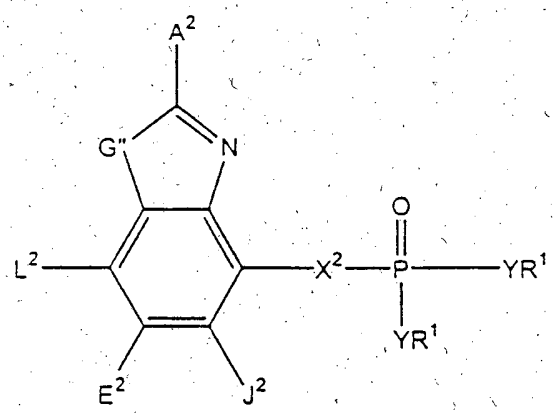
A" is $-NH_2$, D" je atom vodíku, B", je n-propylová skupina a cyklopropylová skupina, X je furan-2,5-diylová skupina a methylenoxykarbonylová skupina; nejméně jedna skupina Y je skupina -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva.

01.06.01

102. Způsob podle nároku 70, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jmenované onemocnění nebo stav je vybrán ze skupiny, kterou tvoří atherosklerόza, hyperinsulinemie, hypercholesterolemie a hyperlipidemie.

103. Způsob podle nároku 70, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jmenovaný inhibitor FBPázy podává pro prevenci ischemické příhody myokardu.

104. Sloučeniny vzorce X:



(X)

kde:

G" je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -O- a skupina -S-;

A^2, L^2, E^2 a J^2 jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří skupina $-NR^4_2$, skupina $-NO_2$, atom vodíku, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-C(O)NR^4_2$, atom halogenu, skupina $-COR^{11}$, skupina $-SO_2R^3$, guanidinylová skupina, amidinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkyoxyalkylová skupina, skupina -SCN, skupina $-NHSO_2R^9$, skupina $-SO_2NR^4_2$, skupina -CN, skupina $-S(O)R^3$, perhalogenacylová skupina, perhalogenalkylová skupina, perhalogenalkoxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku a nižší alicyklická skupina, nebo společně L^2 a E^2 nebo E^2 a J^2 tvoří anelovanou cyklickou skupinu;

01-05-01

X^2 je popřípadě substituovaný můstek, který spojuje R^5 a atom fosforu prostřednictvím 1 až 3 atomů, včetně 0 až 1 heteroatomu vybraného z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry a kde atomem vázaným k atomu fosforu je atom uhlíku;

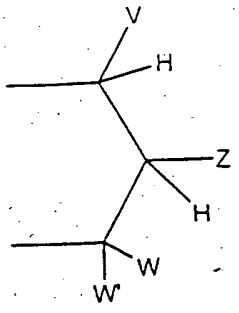
s podmínkou, že X^2 není substituovaná skupinou $-COOR^2$, skupinou $-SO_2R^1$ nebo skupinou $-PO_3R^1_2$;

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

když Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná ke skupině -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 -alkylaryl, 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, -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina a -alkyl-S-S-S-alkylhydroxylová skupina,

když Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 vázaná ke skupině $-NR^6-$ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$, skupina $-C(R^4)_2COOR^3$, skupina $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR$ a skupina -cykloalkylen-$COOR^3$;

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



01.06.01

kde V, 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-alkinylová skupina; nebo

jsou V a Z dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů, popřípadě jeden heteroatom, substituované hydroxylovou skupinou, acyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou nebo aryloxykarbonyloxyskupinou vázanou k atomu uhlíku, který je tři atomy od obou skupin Y vázaných k fosforu; nebo

jsou V a Z dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, která je kondenzovaná k arylové skupině v polohách beta a gama vzhledem k Y vázané k fosforu;

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 atomů uhlíku, který je tři atomy od Y vázané k fosforu;

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

01.06.01

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;

Z je 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 $-CHR^2-OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-CHR^2N_3$, skupina $-CH_2$aryl, skupina -CH(aryl)OH, skupina $-CH(CH=CR^2_2)OH$, skupina $-CH(C\equiv CR^2)OH$, 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 $-NHCO_2R^3$, $-CH_2$NHarylová skupina, skupina $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^2-$;

p je celé číslo 2 nebo 3;

q je celé číslo 1 nebo 2;

pod podmínkou, že:

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

b) když Z je skupina $-R^2$, potom nejméně jedna ze skupin V, W, a W' není atom vodíku; alkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo alicyklická skupina;

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, nebo společně R^4 a R^4 tvoří cyklickou alkylovou skupinu;

01.06.01

R^6 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižší acylová skupina;

každá skupina R^9 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina nebo společně R^9 a R^9 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

jejich farmaceuticky přijatelná proléčiva a soli.

105. Sloučeniny podle nároku 104, kde G´´ je skupina -S-.

106. Sloučeniny podle nároku 104, kde A^2, L^2, E^2 a J^2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, NR^4_2, skupina -S-C≡N, atom halogenu, skupina $-OR^3$, hydroxylová skupina, skupina -alkyl(OH), arylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina, skupina $-SR^3$, nižší perhalogenalkylová skupina a alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo společně L^2 a E^2 tvoří anelovanou cyklickou skupinu.

107. Sloučenina podle nároku 106, kde A^2, L^2, E^2 a J^2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-NR^4_2$, skupina -S-C≡N, atom halogenu, nižší alkoxyskupina, hydroxylová skupina, nižší alkyl(hydroxy) skupina, nižší arylová skupina a alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo společně L^2 a E^2 tvoří anelovanou cyklickou skupinu.

108. Sloučeniny podle nároku 107, kde A^2 je aminoskupina, atom vodíku, atom halogenu a alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku.

01-06-01

109. Sloučeniny podle nároku 107, kde L^2 a E^2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina -S-C≡N, nižší alkoxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, nižší alkyl(hydroxy) skupina, nižší arylová skupina a atom halogenu nebo společně L^2 a E^2 tvoří anelovanou cyklickou skupinu obsahující další 4 atomy uhlíku.

110. Sloučeniny podle nároku 109, kde J^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku a alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku.

111. Sloučeniny podle nároku 104, kde X^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkyl-, skupina -alkenyl-, skupina -alkinyl-, skupina -alkylen-NR^4-, skupina -alkylen-O-, skupina alkylen-S-, skupina -C(O)-alkylen- a skupina -alkylen-C(O)-.

112. Sloučeniny podle nároku 111, kde X^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -alkylen-O-, skupina alkylen-S- a skupina -alkyl-.

113. Sloučeniny podle nároku 112, kde X^2 skupina -methylenoxy-.

114. Sloučeniny podle nároku 104, kde obě skupiny Y jsou skupina -O-.

115. Sloučeniny podle nároku 104, kde jedna skupina Y je skupina -NR^6- a jedna skupina Y je skupina -O-.

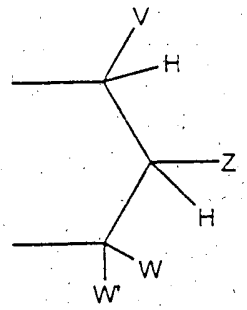
116. Sloučeniny podle nároku 104, kde když jedna skupina Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná k -O- je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát nebo thiokarbonát, popřípadě substituovaná -alkylarylová skupina, skupina -$C(R^2)_2OC$-

01.06.01

$(O)R^3$, skupina $-C(R^2)_2-OC(O)OR^3$, skupina $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$, skupina -alkyl-S-$C(O)R^3$ a -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina;

když Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 vázaná ke skupině $-NR^6-$ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$, skupina $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR^3$, skupina $-C(R^4)_2COOR^3$ a skupina -cykloalkylen-$COOR^3$;

nebo když každá skupina Y je nezávisle vybraná ze skupiny -O- a skupiny $-NR^6-$, potom R^1 a R^1 jsou společně skupina



kde V, 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-alkinylová skupina; nebo

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 atomů uhlíku, který je tři atomy od Y vázané k fosforu;

Z a W jsou dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující jeden

01.06.01

heteroatom a V musí být arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina;

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;

Z je 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 $-CHR^2-OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-NHCOR^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, skupina $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^2-$;

p je celé číslo 2 nebo 3;

q je celé číslo 1 nebo 2;

pod podmínkou, že:

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

b) když Z je skupina $-R^2$, potom nejméně jedna ze skupin V, W, a W' není atom vodíku; alkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo alicyklická skupina; a

c) 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;

01.06.01

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

117. Sloučeniny podle nároku 116, kde když 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; a

když Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 vázaná ke jmenované skupině $-NR^6-$ je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^4)_2-COOR^3$, skupina $-C(R^2)_2COOR^3$ a atom vodíku; a druhá skupina Y je skupina -O- a R^1 vázaná ke jmenované skupině -O- je vybrána ze skupiny, kterou tvoří popřípadě substituovaná arylová skupina, skupina $-C(R^2)_2OC(O)R^3$ a skupina $-C(R^2)_2OC(O)OR^3$.

118. Sloučeniny podle nároku 116, kde obě skupiny Y jsou -O-, a R^1 je atom vodíku.

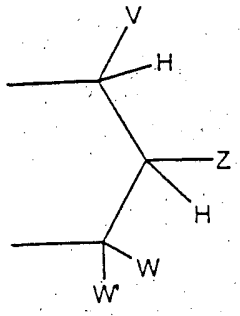
119. Sloučeniny podle nároku 116, kde obě skupiny Y jsou -O-, a R^1 je arylová skupina nebo $-C(R^2)_2$-arylová skupina.

120. Sloučeniny podle nároku 116, kde obě skupiny Y jsou -O-, a nejméně jedna skupina R^1 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$ a skupina $-C(R^2)_2-OC(O)OR^3$.

121. Sloučeniny podle nároku 116, kde obě skupiny Y jsou -O-, a nejméně jedna skupina R^1 je -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina, skupina -alkyl-S-C(O)R^3 a -alkyl-S-S-S-alkylhydroxylová skupina nebo R^1 a R^1 jsou společně skupina -alkyl-S-S-alkyl- za vzniku cyklické skupiny.

122. Sloučeniny podle nároku 116, kde nejméně jedna skupina Y je -O- a R^1 a R^1 jsou společně skupina

01.06.01



kde V, 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-alkinylová skupina; nebo

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 atomů uhlíku, který je tři atomy od Y vázané k fosforu;

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

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;

01.06.01

Z je 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 $-CHR^2-OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-NHCOR^2$, skupina $-NHCO_2R^3$, skupina $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^2-$;

p je celé číslo 2 nebo 3;

pod podmínkou, že:

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

b) když Z je skupina $-R^2$, potom nejméně jedna ze skupin V, W, a W' není atom vodíku; alkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo alicyklická skupina; a

c) 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.

123. Způsoby podle nároku 112, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^1 je alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát nebo thiokarbonát.

124. Sloučeniny podle nároku 117, 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 $-C(R^4)_2COOR^3$, a skupina $-C(R^2)_2C(O)OR^3$.

01.06.01

125. Sloučeniny podle nároku 124, kde R^1 vázaná k -O- je vybrána ze skupiny, kterou tvoří fenylová skupina a fenylová skupina substituovaná 1 až 2 substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina $-NHC(O)CH_3$, atom chloru, atom bromu, skupina $-C(O)OCH_2CH_3$, a methylová skupina; a kde R^1 vázaná k $-NR^6-$ je skupina $-C(R^2)_2COOR^3$; každá skupina R^2 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří methylová skupina a ethylová skupina.

126. Sloučeniny podle nároku 125, kde substituenty jmenované substituované fenylové skupiny jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří skupina 4-$NHC(O)CH_3$, atom chloru, atom bromu, skupina 2-$C(O)OCH_2CH_3$ a methylová skupina.

127. Sloučeniny podle nároku 104, kde A^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, aminoskupina, methylová skupina, atom chloru a atom bromu;

L^2 je atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom halogenu, nižší alkyloxyskupina, hydroxylová skupina, skupina -alkenylen-OH, nebo společně s E^2 tvoří cyklickou skupinu, včetně arylové skupiny, cyklické alkylové skupiny, heteroarylové skupiny, heterocyklické alkylové skupiny;

E^2 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom halogenu, skupina SCN, nižší alkyloxykarbonylová skupina, nižší alkyloxyskupina, nebo společně s L^2 tvoří cyklickou skupinu, včetně arylové skupiny, cyklické alkylové skupiny, heteroarylové skupiny nebo heterocyklické alkylové skupiny;

J^2 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, atom halogenu a nižší alkylová skupina;

01.06.01

G" je skupina -S-;

X^2 je skupina $-CH_2O-$; a

nejméně jedna skupina Y je skupina -O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a proléčiva.

128. Sloučeniny podle nároku 127, kde jedna skupina Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 je popřípadě substituovaná fenylová skupina, zatímco druhá skupina Y je skupina -NH-, a její odpovídající skupina R^1 je skupina $C(R^2)_2$-$COOR^3$.

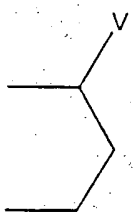
129. Sloučeniny podle nároku 128, kde když druhá skupina Y je skupina -NH-, potom odpovídající R^1 je skupina $-CHR^2COOR^3$, a skupina $-NH-*CHR^2COOR^3$ má stereochemii L.

130. Sloučeniny podle nároku 127, kde A^2 je skupina NH_2, L^2 je skupina -Et, E^2 je skupina -SCN a J^2 je atom vodíku.

131. Sloučeniny podle nároku 130, kde když obě skupiny Y jsou skupina -O-, potom R^1 je atom vodíku.

132. Sloučeniny podle nároku 130, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a R^1 je skupina $-CH_2OC(O)OEt$.

133. Sloučeniny podle nároku 130, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a R^1 a R^1 jsou společně skupina



a V je fenylová skupina substituovaná 1 až 3 atomy halogenu.

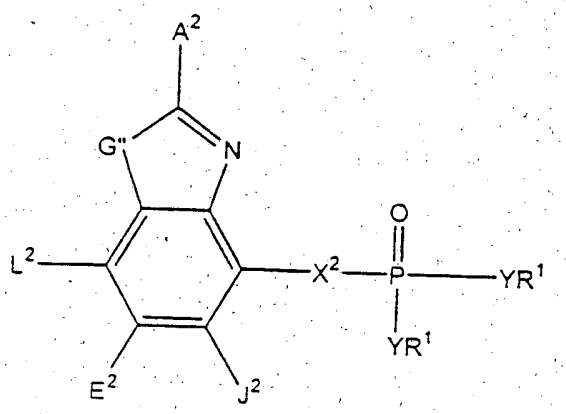
134. Sloučeniny podle nároku 133, kde V je vybraná ze skupiny, kterou tvoří 3,5-dichlorfenylová skupina, 3-brom-4-fluorfeny-

01.06.01

lová skupina, 3-chlorfenylová skupina a 3-bromfenylová skupina.

135. Sloučeniny podle nároku 130, kde jedna skupina Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 je -fenylová skupina, zatímco druhá skupina Y je -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina $-CH(Me)CO_2Et$ a skupina $-NH*CH(Me)CO_2Et$ má konfiguraci L.

136. Způsob léčení onemocnění nebo stavu závislého na fruktóza-1,6-bisfosfatáze u živočichů, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání živočichovi trpícímu onemocněním nebo stavem závislým na fruktóza-1,6-bisfosfatáze farmaceuticky účinného množství sloučeniny vzorce X:



(X)

kde:

G" je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -O- a skupina -S-;

A^2, L^2, E^2 a J^2 jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří skupina $-NR^4_2$, skupina $-NO_2$, atom vodíku, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-C(O)NR^4_2$, atom halogenu, skupina $-COR^{11}$, skupina $-SO_2R^3$, guanidinylová skupina, amidinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkyoxyalkylová skupina, skupina -SCN, skupina $-NHSO_2R^9$, skupina $-SO_2NR^4_2$, skupina -CN, skupina $-S(O)R^3$, perhalogenacylová skupina, perhalogenalkylová skupina, per-

01.06.01

halogenalkoxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku a nižší alicyklická skupina, nebo společně L^2 a E^2 nebo E^2 a J^2 tvoří anelovanou cyklickou skupinu;

X^2 je popřípadě substituovaný můstek, který spojuje R^5 a atom fosforu prostřednictvím 1 až 3 atomů, včetně 0 až 1 heteroatomu vybraného z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry a kde atomem vázaným k atomu fosforu je atom uhlíku;

s podmínkou, že X^2 není substituovaná skupinou $-COOR^2$, skupinou $-SO_2R^1$ nebo skupinou $-PO_3R^1_2$;

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

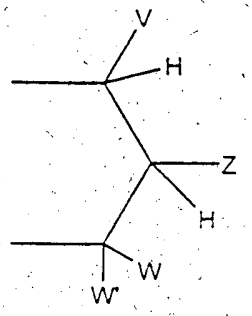
když Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná ke skupině -O- je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát nebo thiokarbonát, popřípadě substituovaná skupina -alkylaryl, 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, -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina a -alkyl-S-S-S-alkylhydroxylová skupina,

když Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 vázaná ke skupině $-NR^6-$ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$, skupina $-C(R^4)_2COOR^3$, skupina $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR$ a skupina -cykloalkylen-$COOR^3$;

nebo když každá skupina Y je nezávisle vybraná ze skupiny -O- a skupiny $-NR^6-$, potom R^1 a R^1 jsou společně skupina -alkyl-S-

01.06.01

S-alkyl- za vzniku cyklické skupiny nebo R^1 a R^1 jsou společně skupina



kde V, 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-alkinylová skupina; nebo

jsou V a Z dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů, popřípadě jeden heteroatom, substituované hydroxylovou skupinou, acyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou nebo aryloxykarbonyloxyskupinou vázanou k atomu uhlíku, který je tři atomy od obou skupin Y vázaných k fosforu; nebo

jsou V a Z dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, která je kondenzovaná k arylové skupině v polohách beta a gama vzhledem k Y vázané k fosforu;

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, alkylthiokarbonyloxysku-

pina a aryloxykarbonyloxyskupina, vázané k jednomu ze jmenovaných atomů uhlíku, který je tři atomy od Y vázané k fosforu;

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

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;

Z je 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 $-CHR^2-OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-CHR^2N_3$, skupina $-CH_2$aryl, skupina -CH(aryl)OH, skupina $-CH(CH=CR^2_2)OH$, skupina $-CH(C\equiv CR^2)OH$, 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 $-NHCO_2R^3$, $-CH_2$NHarylová skupina, skupina $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^2-$;

p je celé číslo 2 nebo 3;

q je celé číslo 1 nebo 2;

pod podmínkou, že:

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

b) když Z je skupina $-R^2$, potom nejméně jedna ze skupin V, W a W' není atom vodíku; alkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo alicyklická skupina;

01.06.01

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, nebo společně R^4 a R^4 tvoří cyklickou alkylovou skupinu;

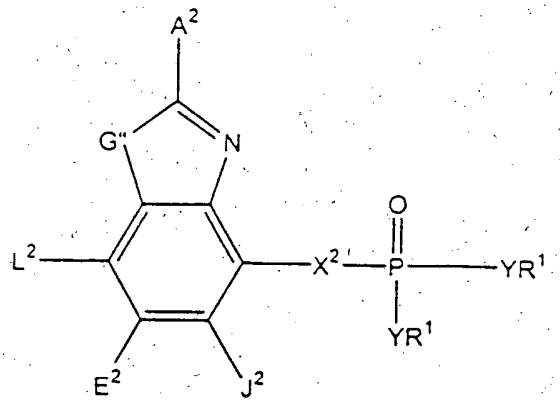
R^6 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižší acylová skupina;

každá skupina R^9 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina nebo společně R^9 a R^9 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

jejich farmaceuticky přijatelná proléčiva a soli.

137. Způsob léčení diabetu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se pacientovi v případě potřeby podává farmaceuticky účinné množství inhibitoru FBPázy vzorce X:



(X)

01.06.01

G" je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -O- a skupina -S-;

A^2, L^2, E^2 a J^2 jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří skupina -NR^4_2, skupina -NO_2, atom vodíku, skupina -OR^2, skupina -SR^2, skupina -$C(O)NR^4_2$, atom halogenu, skupina -COR^{11}, skupina -SO_2R^3, guanidinylová skupina, amidinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkyoxyalkylová skupina, skupina -SCN, skupina -$NHSO_2R^9$, skupina -$SO_2NR^4_2$, skupina -CN, skupina -$S(O)R^3$, perhalogenacylová skupina, perhalogenalkylová skupina, perhalogenalkoxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku a nižší alicyklická skupina, nebo společně L^2 a E^2 nebo E^2 a J^2 tvoří anelovanou cyklickou skupinu;

X^2 je popřípadě substituovaný můstek, který spojuje R^5 a atom fosforu prostřednictvím 1 až 3 atomů, včetně 0 až 1 heteroatomu vybraného z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry a kde atomem vázaným k atomu fosforu je atom uhlíku;

s podmínkou, že X^2 není substituovaná skupinou -$COOR^2$, skupinou -SO_2R^1 nebo skupinou -$PO_3R^1_2$;

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

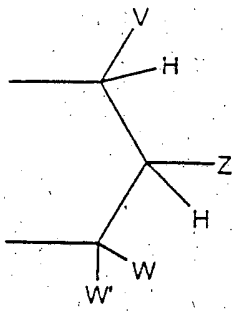
když Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná ke skupině -O- je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná alicyklická skupina, kde cyklická skupina obsahuje karbonát nebo thiokarbonát, popřípadě substituovaná skupina -alkylaryl, 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 -

01.08.01

$C(R^2)_2OC(O)SR^3$, skupina -alkyl-S-C(O)R^3, -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina a -alkyl-S-S-S-alkylhydroxylová skupina,

když Y je skupina -NR^6-, potom R^1 vázaná ke skupině -NR^6- je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina -$[C(R^2)_2]_q$-$COOR^3$, skupina -$C(R^4)_2COOR^3$, skupina -$[C(R^2)_2]_q$-C(O)SR a skupina -cykloalkylen-$COOR^3$;

nebo když každá skupina Y je nezávisle vybraná ze skupiny -O- a skupiny -NR^6-, potom R^1 a R^1 jsou společně skupina -alkyl-S-S-alkyl- za vzniku cyklické skupiny nebo R^1 a R^1 jsou společně skupina



kde V, 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-alkinylová skupina; nebo

jsou V a Z dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů, popřípadě jeden heteroatom, substituované hydroxylovou skupinou, acyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou nebo aryloxykarbonyloxyskupinou vázanou k atomu uhlíku, který je tři atomy od obou skupin Y vázaných k fosforu; nebo

01.06.01

jsou V a Z dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, která je kondenzovaná k arylové skupině v polohách beta a gama vzhledem k Y vázané k fosforu;

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 atomů uhlíku, který je tři atomy od Y vázané k fosforu;

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

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;

Z je 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 $-CHR^2-OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-CHR^2N_3$, skupina $-CH_2$aryl, skupina -CH(aryl)OH, skupina $-CH(CH=CR^2_2)OH$, skupina $-CH(C\equiv CR^2)OH$, 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 $-NHCO_2R^3$, $-CH_2$NHarylová skupina, skupina $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^2-$;

01.06.01

p je celé číslo 2 nebo 3;

q je celé číslo 1 nebo 2;

pod podmínkou, že:

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

b) když Z je skupina $-R^2$, potom nejméně jedna ze skupin V, W, a W' není atom vodíku; alkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo alicyklická skupina;

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, nebo společně R^4 a R^4 tvoří cyklickou alkylovou skupinu;

R^6 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižší acylová skupina;

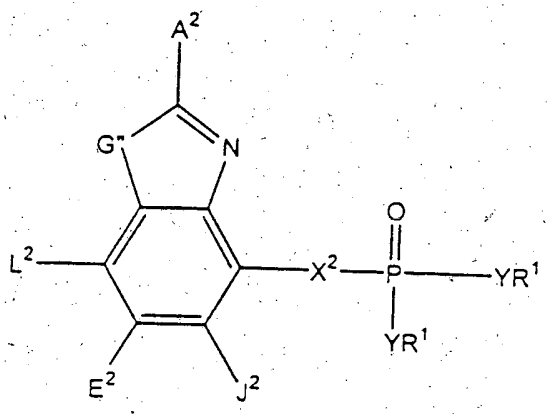
každá skupina R^9 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyklická skupina nebo společně R^9 a R^9 tvoří cyklickou alkylovou skupinu;

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

jejich farmaceuticky přijatelná proléčiva a soli.

01.06.01

138. Způsob léčby onemocnění ukládání glykogenu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se pacientovi v případě potřeby podává farmaceuticky účinné množství inhibitoru FBPázy vzorce X:



(X)

G" je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -O- a skupina -S-;

A^2, L^2, E^2 a J^2 jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří skupina $-NR^4_2$, skupina $-NO_2$, atom vodíku, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-C(O)NR^4_2$, atom halogenu, skupina $-COR^{11}$, skupina $-SO_2R^3$, guanidinylová skupina, amidinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkyoxyalkylová skupina, skupina -SCN, skupina $-NHSO_2R^9$, skupina $-SO_2NR^4_2$, skupina -CN, skupina $-S(O)R^3$, perhalogenacylová skupina, perhalogenalkylová skupina, perhalogenalkoxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku a nižší alicyklická skupina, nebo společně L^2 a E^2 nebo E^2 a J^2 tvoří anelovanou cyklickou skupinu;

X^2 je popřípadě substituovaný můstek, který spojuje R^5 a atom fosforu prostřednictvím 1 až 3 atomů, včetně 0 až 1 heteroatomu vybraného z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry a kde atomem vázaným k atomu fosforu je atom uhlíku;

s podmínkou, že X^2 není substituovaná skupinou $-COOR^2$, skupinou $-SO_2R^1$ nebo skupinou $-PO_3R^1_2$;

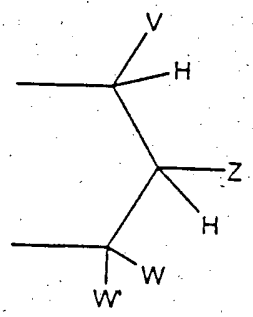
01.06.01

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

když Y je skupina -O-, potom R^1 vázaná ke skupině -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 -alkylaryl, 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, -alkyl-S-S-alkylhydroxylová skupina a -alkyl-S-S-S-alkylhydroxylová skupina,

když Y je skupina $-NR^6-$, potom R^1 vázaná ke skupině $-NR^6-$ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$, skupina $-C(R^4)_2COOR^3$, skupina $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR$ a skupina -cykloalkylen-$COOR^3$;

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



kde V, 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 heteroary-

01.06.01

lová skupina, 1-alkenylová skupina a 1-alkinylová skupina; nebo

jsou V a Z dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny obsahující 5 až 7 atomů, popřípadě jeden heteroatom, substituované hydroxylovou skupinou, acyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou nebo aryloxykarbonyloxyskupinou vázanou k atomu uhlíku, který je tři atomy od obou skupin Y vázaných k fosforu; nebo

jsou V a Z dohromady vázány prostřednictvím dalších 3 až 5 atomů za vzniku cyklické skupiny, popřípadě obsahující 1 heteroatom, která je kondenzovaná k arylové skupině v polohách beta a gama vzhledem k Y vázané k fosforu;

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 atomů uhlíku, který je tři atomy od Y vázané k fosforu;

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

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;

01.06.01

Z je 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 $-CHR^2-OCO_2R^3$, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-CHR^2N_3$, skupina $-CH_2$aryl, skupina -CH(aryl)OH, skupina $-CH(CH=CR^2_2)OH$, skupina $-CH(C\equiv CR^2)OH$, 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 $-NHCO_2R^3$, $-CH_2$NHarylová skupina, skupina $-(CH_2)_p-OR^2$ a skupina $-(CH_2)_p-SR^2-$;

p je celé číslo 2 nebo 3;

q je celé číslo 1 nebo 2;

pod podmínkou, že:

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

b) když Z je skupina $-R^2$, potom nejméně jedna ze skupin V, W, a W' není atom vodíku; alkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo alicyklická skupina;

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, nebo společně R^4 a R^4 tvoří cyklickou alkylovou skupinu;

R^6 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, acyloxyalkylová skupina, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina a nižší acylová skupina;

každá skupina R^9 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina a alicyk-

01.06.01

lická skupina nebo společně R^9 a R^9 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

jejich farmaceuticky přijatelná proléčiva a soli.

139. Sloučeniny podle nároku 45, kde A" je skupina $-NH_2$, X je furan-2,5-diylová skupina a B" je skupina $-SCH_2CH_2CH_3$.

140. Sloučeniny podle nároku 45, kde jedna skupina Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 is -fenylová skupina, a druhá skupina Y je skupina -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina $-CH_2CO_2Et$.

141. Sloučeniny podle nároku 45, kde jedna skupina Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 je -fenylová skupina a druhá skupina Y je skupina -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina $-C(Me)_2CO_2Et$.

142. Sloučeniny podle nároku 45, kde jedna skupina Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -(fenyl-4-$NHC(O)CH_3$) a druhá skupina Y je skupina -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina $-CH_2CO_2Et$.

143. Sloučeniny podle nároku 45, kde jedna skupina Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -(fenyl-4-$NHC(O)CH_3$), a druhá skupina Y je skupina -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina $-C(Me)_2CO_2Et$.

144. Sloučeniny podle nároku 45, kde one Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -(fenyl-2-CO_2Et), a druhá skupina Y je skupina -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina $-CH_2CO_2Et$.

01.06.01

145. Sloučeniny podle nároku 45, kde jedna skupina Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -(fenyl-2-CH_3), a druhá skupina Y je skupina -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -CH_2CO_2Et.

146. Sloučeniny podle nároku 46, kde jedna skupina Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 je -fenylová skupina, a druhá skupina Y je skupina -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -CH_2CO_2Et.

147. Sloučeniny podle nároku 46, kde jedna skupina Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 je -fenylová skupina, a druhá skupina Y je skupina -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -$C(Me)_2CO_2Et$.

148. Sloučeniny podle nároku 46, kde jedna skupina Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -(fenyl-4-$NHC(O)CH_3$), a druhá skupina Y je skupina -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -CH_2CO_2Et.

149. Sloučeniny podle nároku 46, kde jedna skupina Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -(fenyl-4-$NHC(O)CH_3$) a druhá skupina Y je skupina -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -$C(Me)_2CO_2Et$.

150. Sloučeniny podle nároku 46, kde jedna skupina Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -(fenyl-2-CO_2Et), a druhá skupina Y je skupina -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -CH_2CO_2Et.

151. Sloučeniny podle nároku 46, kde jedna skupina Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -(fenyl-2-CH_3), a druhá skupina Y je skupina -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -CH_2CO_2Et.

01.06.01

152. Sloučeniny podle nároku 47, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a R^1 je atom vodíku.

153. Sloučeniny podle nároku 47, kde obě skupiny Y jsou skupina -O-, a R^1 je skupina $-CH_2OC(O)OEt$.

154. Sloučeniny podle nároku 48, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a R^1 je atom vodíku.

155. Sloučeniny podle nároku 48, kde obě skupiny Y jsou skupina -O-, a R^1 je skupina $-CH_2OC(O)OEt$.

156. Sloučeniny podle nároku 49, kde obě skupiny Y jsou skupina -O- a R^1 je atom vodíku.

157. Sloučeniny podle nároku 49, kde obě skupiny Y jsou skupina -O-, a R^1 je skupina $-CH_2OC(O)OEt$.

158. Sloučeniny podle nároku 53, kde V je vybrána ze skupiny, kterou tvoří 3,5-dichlorfenylová skupina, 3-brom-4-fluorfenylová skupina, 3-chlorfenylová skupina a 3-bromfenylová skupina.

159. Sloučeniny podle nároku 47, kde jedna skupina Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 je -fenylová skupina, zatímco druhá skupina Y je skupina -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina $-CH(Me)CO_2Et$ a skupina $-NH*CH(Me)CO_2Et$ má konfiguraci L.

160. Sloučeniny podle nároku 54, kde V je vybrána ze skupiny, kterou tvoří 3,5-dichlorfenylová skupina, 3-brom-4-fluorfenylová skupina, 3-chlorfenylová skupina a 3-bromfenylová skupina.

161. Sloučeniny podle nároku 48, kde jedna skupina Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 je -fenylová skupina,

01.06.01

zatímco druhá skupina Y je skupina -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -CH(Me)CO_2Et a skupina -NH*CH(Me)CO_2Et má konfiguraci L.

162. Sloučeniny podle nároku 55, kde V je vybrána ze skupiny, kterou tvoří 3,5-dichlorfenylová skupina, 3-brom-4-fluorfenylová skupina, 3-chlorfenylová skupina a 3-bromfenylová skupina.

163. Sloučeniny podle nároku 49, kde jedna skupina Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 je -fenylová skupina, zatímco druhá skupina Y je skupina -NH- a její odpovídající skupina R^1 je skupina -CH(Me)CO_2Et a skupina -NH*CH(Me)-CO_2Et má konfiguraci L.

164. Sloučeniny podle nároku 60, kde jedna skupina Y je skupina -O- a její odpovídající skupina R^1 je -fenylová skupina, zatímco druhá skupina Y je skupina -NH, a její odpovídající skupina R^1 je skupina -CH_2CO_2Et.

165. Sloučeniny podle nároku 130, kde jedna skupina Y je skupina -O-, a její odpovídající skupina R^1 je fenylová skupina, zatímco druhá skupina Y je skupina -NH, a její odpovídající skupina R^1 je skupina -CH_2CO_2Et.