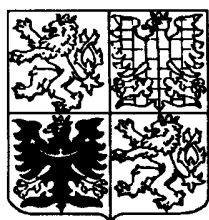


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



• ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 26.01.94
(32) 26.01.93
(31) 93/4302051
(33) DE
(40) 16.11.94

(21) 181-94

(13) A3

5(51)

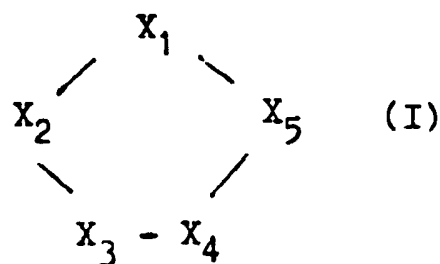
C 07 D 417/12
C 07 D 401/02
A 61 K 31/425
A 61 K 31/41

(71) Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung,
Biberach/Riss, DE;

(72) Linz Günter dr., Mittelbiberach, DE;
Himmelsbach Frank dr., Mittelbiberach, DE;
Austel Volkhard prof. dr., Biberach, DE;
Pieper Helmut dr., Biberach, DE;
Müller Thomas dr., Biberach, DE;
Weisenberger Johannes dr., Biberach, DE;
Guth Brian dr., Warthausen, DE;

(54) Pětičlenné heterocykly, způsob jejich výroby
a léčivo obsahující tyto sloučeniny

(57) Pětičlenné heterocyklické obecné vzorce I, jejich tautome-
ry, jejich stereoisomery včetně jejich směsí a jejich soli, ze-
jména jejich fyziologicky přijatelné soli s anorganickými
nebo organickými kyselinami nebo bázemi, které vykazují
cenné farmakologické vlastnosti, výhodně účinnost potla-
čování agregace, léčivo, obsahující tyto sloučeniny a způso-
by jejich výroby.



70 187-99

Pětičlenné heterocykly, způsoby jejich výroby a léčivo,
obsahující tyto sloučeniny

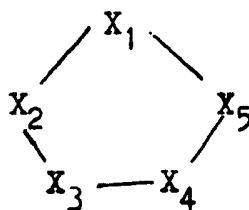
Oblast techniky

č.j.	13569
Došlo	08 III 94
ORAD	
PROMYŠLOVÉHO VLASTNICTVÍ	
Přil.	

Vynález se týká pětičlenných heterocyklů, způsobů
jejich výroby a léčiv, obsahujících tyto sloučeniny.

Podstata vynálezu

Vynález se týká pětičlenných heterocyklů, majících
obecný vzorec I



(I)

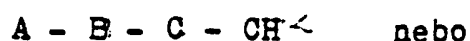
jejich tautomerů, jejich stereoisomerů včetně jejich směsí
a jejich solí, zejména jejich fyziologicky přijatelných
solí s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo
bázemi, které mimo jiné vykazují cenné farmakologické
vlastnosti, zejména agregaci potlačující účinnosti, léčiv,
léčiva, obsahujících tyto sloučeniny a způsobů jejich vý-
roby.

Ve výše uvedeném obecném vzorci I znamená

i) s podmínkou, že pětičlenný heterocyklický kruh nezna-
mená pyrrolidinový, pyrrolinonový nebo pyrrolidinonový
kruh a obsahuje alespoň jeden atom uhlíku a

ii) s výjimkou sloučenin 3-(4-amidino-fenyl)-1-/4-(2-amino-
2-karboxy-ethyl)-fenyl/-2H-pyrazol-5-onu a 3-(4-amidino-
fenyl)-1-/4-(2-amino-2-methoxykarbonyl-ethyl)-fenyl/-2H-
pyrazol-5-onu,

znamená jeden ze zbytků X_1 až X_5 skupinu vzorců



A znamená popřípadě 1 až 4 alkylovými skupinami, jednou hydroxy-, alkoxy-, fenylalkoxy-, kyano-, aminokarbonyl-, karboxy-, alkoxykarbonyl- nebo fenylalkoxykarbonylskupinou substituovanou cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, ve které je jedna nesubstituovaná methylenová skupina nahrazena skupinou R_a-N , kde

R_a znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s celkem 2 až 6 atomy uhlíku, fenylalkoxykarbonylovou skupinu, alkenylalkoxykarbonylovou skupinu s celkem 4 až 6 atomy uhlíku, cykloalkoxykarbonylovou skupinu s celkem 6 až 8 atomy uhlíku nebo $R_1-CO-O-(R_2CH)-O-CO$ -skupinu, kde

R_1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu a

R_2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

a dále v takto vytvořených 6- nebo 7-členných azacykloalkylskupinách jedna $>CH-$ jednotka v poloze 4 může být nahrazena atomem dusíku nebo v takto vytvořených 5- až 7-členných azacykloalkylskupinách jedna jednotka $-CH_2-CH <$ může být nahrazena $-CH=C <$ jednotkou a v takto vytvořených

piperazinylových nebo homopiperazinylových kruzích methylenová skupina, která sousedí s atomem dusíku v poloze 4 může být nahrazena karbonylovou skupinou,

pyridylovou nebo chinuklidinylovou skupinu, nebo také, když

D znamená $R_3R_4N-CO-NR_5$ - nebo $R_6-SO_2-NR_3$ -skupinou substituovanou alkylenovou nebo alkenylenovou skupinu vždy s až 8 atomy uhlíku, kde R_3 až R_5 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají každý atom vodíku, alkylovou nebo fenyalkylovou skupinu a

R_6 představuje alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenyalkylovou nebo fenylovou skupinu,

nebo E představuje hydroxy-, alkoxy-, alkylsulfenyl-, R_3R_4N -, R_3O-CO -, R_6CO-NR_3 -, $R_6O-CO-NR_3$ -, $R_6SO_2-NR_3$ - nebo $R_3R_4N-CO-NR_5$ -skupinou substituovanou přímou nebo rozvětvenou alkylenovou nebo alkenylenovou skupinu vždy až s 5 atomy uhlíku, kde R_3 až R_6 mají výše definovaný význam,

fenylovou skupinu, která je substituována v poloze 4 skupinou R_aNH-CH_2 - nebo $R_aNH-C(=NH)$ -, nebo fenylovou skupinu, na které je připojena přes dva sousední atomy uhlíku R_aNH -skupinou substituovaná n-alkylenová můstková skupina se 3 nebo 4 atomy uhlíku, přičemž R_a vždy má výše uvedený význam,

B znamená vazbu, alkylenovou skupinu, $-OCH_2$ -, $-CH_2O$ -, $-SCH_2$ -, $-CH_2S$ -, $-CONR_3$ -, $-R_3NCO$ -, $-CH_2NR_3$ -, $-NR_3CH_2$ -, $-SO_2NR_3$ - nebo $-NR_3SO_2$ -skupinu, kde R_3 má výše definovaný význam a atom kyslíku nebo dusíku zbytku B není přímo spojen s atomem dusíku zbytku A nebo pětičlenného heterocyklu,

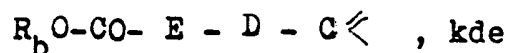
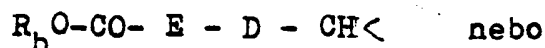
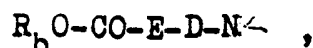
C znamená fenylenovou skupinu, která může být mono nebo disubstituována atomem fluoru, chloru nebo bromu, alkylovou, trifluormethylovou, hydroxylovou, alkoxylovou, alkylsulfenyllovou, alkylsulfinylovou nebo alkylsulfonylovou skupinou, přičemž substituenty mohou být stejné nebo rozdílné,

pyridinylen-, pyrimidinylen-, pyrazinylen- nebo pyridazinylenovou skupinu, která může být vždy substituována v uhlíkatém zbytku atomem chloru, alkylovou nebo alkoxy-skupinou,

1,4-cyklohexylen-, 1,3-piperidinylen-, 1,4-piperidinylen- nebo 1,4-piperazinylenovou skupinu nebo

také pokud A nepředstavuje pyridylovou skupinu a současně B alkylen-, -CONH- nebo -CH₂S- skupinu, vazbu, přičemž současně B může jen tehdy představovat vazbu, je-li A amidinofenyllová skupina,

druhý ze zbytků X₁ až X₅ představuje skupinu vzorců



D znamená -CO-NR₃-, -NR₃-CO-, -SO₂-NR₃- nebo -NR₃-SO₂-skupinu, popřípadě hydroxy-, alkoxy-, alkylsulfenyl-, R₃R₄N-, R₃O-CO-, R₆CO-NR₃-, R₆O-CO-NR₃-, R₆SO₂-NR₃- nebo R₃R₄N-CO-NR₅-skupinou substituovanou přímou nebo rozvětvenou alkylenovou nebo alkenylenovou skupinu, ve které vždy může alkylenová část obsahovat 1 až 8 atomů uhlíku a alkenylenová část 2 až 8 atomů uhlíku, a R₃ až R₆ mají výše definovaný význam,

fenylenovou skupinu, které může být mono nebo disubstituována atomem fluoru, chloru nebo bromu, alkyl-, trifluor-methyl-, hydroxy-, alkoxy-, alkylsulfenyl-, alkylsufinyl- nebo alkylsulfonylovou skupinou,

pyridinylen-, pyrimidinylen-, pyrazinylen-, pyridazinylen- nebo triazinylenovou skupinu, které vždy v uhlíkatém zbytku mohou být substituovány atomem chloru, alkylovou nebo alkoxykupinou, přičemž navíc jedna nebo dvě $-\text{CH}=\text{N}-$ skupiny mohou být nahrazeny $-\text{CO}-\text{NR}_3-$ skupinou, kde R_3 má výše definovaný význam a jeden z atomů dusíku místo na zbytek R_3 může být také navázán na zbytek E, pokud tento neznámá vazba a není připojen přes atom kyslíku nebo atom síry na zbytek D, nebo může být připojen ke kruhovému atomu kteréhokoliv ze zbytků X_1 až X_5 ,

popřípadě alkylovou, fenylalkylovou nebo fenylovou skupinou substituovanou cykloalkylenovou skupinu se 4 až 5 atomy uhlíku, ve které jedna $>\text{CH}-$ jednotka může být nahrazena atomem dusíku a dále methylenová skupina, sousedící s atomem dusíku může být nahrazena karbonylovou skupinou,

popřípadě alkylovou, fenylalkylovou nebo fenylovou skupinou substituovanou cykloalkylenovou skupinu se 6 nebo 7 atomy uhlíku, ve které jedna nebo dvě $>\text{CH}-$ jednotky mohou být nahrazeny atomem dusíku, přičemž navíc vždy jedna nebo dvě methylenové skupiny, sousedící s atomem dusíku, mohou být nahrazeny karbonylovou skupinou, nebo

alkylenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku spojenou přes zbytek W_1 s kruhovým atomem kteréhokoliv ze zbytků X_1 až X_5 , kde W_1 představuje NR_3 -skupinu, kde R_3 má dříve

definovaný význam, přičemž atom kyslíku nebo síry zbytku W_1 nemůže být přímo navázán na atom dusíku pětičlenného kruhu,

E znamená vazbu, přičemž současně neznámá C vazbu a A 1-methyl- nebo 1-benzyl-4-piperazinylovou skupinu, nebo

popřípadě hydroxy-, alkoxy-, alkylsulfenyl-, R_3R_4N -, R_3O-CO -, R_6CO-NR_3 -, $R_6O-CO-NR_3$ -, $R_6SO_2-NR_3$ - nebo $R_3R_4N-CO-NR_5$ skupinou substituovaná přímá nebo rozvětvená alkylenová nebo alkenylenová skupina, ve které vždy alkylenová část může obsahovat 1 až 5 atomů uhlíku a alkenylenová část 2 až 5 atomů uhlíku a R_3 a R_6 mají výše uvedený význam, nebo

přes zbytek W_2 se zbytkem D spojenou alkylenovou skupinu, ve které W_2 znamená atom kyslíku nebo síry, sílfinyl-, sulfonyl-, $-NR_3$ -, $-(R_6CO)M$ -, $-(R_6SO_2)N$ -, $-CONR_3$ - nebo $-NR_3CO$ -skupinu, kde R_3 a R_6 mají výše definovaný význam a kde atom kyslíku nebo síry zbytku W_2 nemá přímo navázán na atom dusíku zbytku D a

R_b znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylovou nebo cykloalkylalkylovou skupinu vždy s 5 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části nebo skupinu $R_1-CO-O-(R_2CH)$ -, ve které R_1 a R_2 mají dříve definovaný význam, přičemž vzdálenost mezi nejvzdálenějším atomem dusíku skupiny A a skupinou $COOR_b$ činí nejméně 11 vazeb,

třetí ze zbytků X_1 až X_5 představuje atom síry, $HN<$, $R_6N<$, $R_7C\leq$ nebo $(R_7)_2C<$ skupinu nebo N-atom, kde R_6 má již definovaný význam a R_7 znamená atom vodíku, alkyl-, fenylalkyl-, fenyl-, alkoxy-, R_3R_4N- , R_3OCO- nebo R_3R_4N-CO- skupinu, kde R_3 a R_4 mají již definovaný význam,

čtvrtý ze zbytků X_1 až X_5 představuje atom kyslíku, síry nebo dusíku nebo $R_7C\ll$ skupinu, kde R_7 má již definovaný význam, nebo také karbonylovou skupinu, pokud tato není mezi dvěma atomy dusíku,

pátý zbytek ze zbytků X_1 až X_5 znamená atom dusíku, $R_7C\ll$ nebo $(R_7)_2C<$ skupinu, kde R_7 mají již definovaný význam,

nebo také dva sousedící zbytky ze zbytků X_1 až X_5 dohromady znamenají o-fenyleneovou skupinu,

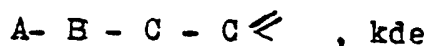
kde, pokud není uvedeno jinak,

výše uvedené alkylové, alkyleneové a alkoxylové části mohou obsahovat vždy 1 až 3 atomy uhlíku.

Do výše uvedeného obecného vzorce I tak například spadají odpovídajícím způsobem substituované furan-, tetrahydrofuran-, 2,3-dihydro-furan-, 2,5-dihydro-furan-, thiofen-, 2,3-dihydro-thiofen-, 2,5-dihydrothiofen-, tetrahydrothiofen-, 1,2-dithiolan-, 1,3-dithiolan-, pyrrol-, indol-, isoindol-, 2,3-dihydro-indol-, 2,3-dihydro-isoindol-, 2-indolon-, imidazol-, 4,5-dihydro-imidazol-, tetrahydroimidazol-, benzimidazolin-, pyrazol-, 2H-pyrazol-5-on-, 4,5-dihydro-pyrazol-, 2,3-dihydro-pyrazol-, indazol-, 2,3-dihydroindazol-, oxazol-, isoxazol-, oxazolin-, oxazolidin-, thiazol-, isothiazol-, thiazolin-, thiazolidin-, 1,3,4-oxafiazol-, 1,3,4-thiadiazol-, 1,2,3-triazol-, 1,2,4-triazol- a tetrazolderiváty.

Výhodné jsou ty sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I, kde

jeden ze zbytků X_1 až X_5 znamená skupinu vzorců



A znamená popřípadě 1 až 4 alkylskupinami, hydroxy-, alkoxy-, kyano-, aminokarbonyl-, karboxy nebo alkoxykarbonylovou skupinou substituovanou cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, ve které je jedna nesubstituovaná methylenová skupina nahrazena skupinou $R_a-N<$, kde

R_a znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s celkem 2 až 6 atomy uhlíku, fenylalkoxykarbonylovou skupinu, cykloalkoxykarbonylovou skupinu s celkem 6 až 8 atomy uhlíku nebo $R_1-CO-O-(R_2CH)-O-CO$ -skupinu, kde

R_1 znamená alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu a

R_2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

a navíc v takto vytvořených 6- nebo 7-členných azacykloalkylskupinách může být nahrazena jedna $>CH-$ jednotka

v poloze 4 atomem dusíku nebo v takto vytvořených 5- až 7-členných azacykloalkylskupinách může být jedna $-\text{CH}_2-\text{CH}<$ jednotka může být nahrazena jednou $-\text{CH}=\text{C}<$ jednotkou,

pyridylovou nebo chinuklidinylovou skupinu nebo také, když

D znamená $\text{R}_3\text{R}_4\text{N}-\text{CO}-\text{NR}_5-$ nebo $\text{R}_6-\text{SO}_2-\text{NR}_3-$ skupinou substituovanou alkylenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, kde

R_3 až R_5 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají každý atom vodíku, alkyl- nebo fenylalkylovou skupinu a

R_6 představuje alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylalkyl- nebo fenylovou skupinu,

nebo E představuje $\text{R}_3\text{R}_4\text{N}-$, $\text{R}_6\text{CO}-\text{NR}_3-$, $\text{R}_6\text{SO}_2-\text{NR}_3-$, $\text{R}_3\text{R}_4\text{N}-\text{CO}-\text{NR}_5-$, hydroxy- nebo alkoxy skupinou substituovanou alkylenovou skupinu vždy s 1 až 5 atomy uhlíku, kde R_3 až R_6 mají výše definovaný význam,

fenylovou skupinu, která je v poloze 4 substituována $\text{R}_a\text{NH}-\text{CH}_2-$ nebo $\text{R}_a\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-$ skupinou, nebo fenylovou skupinu, na kterou je mezi polohami 3 a 4 zaveden n-propylenový nebo n-butylenový můstek, přičemž n-propylenový a n-butylenový můstek je substituován $\text{R}_a\text{NH}-$ skupinou a R_a má vždy výše uvedený význam,

B znamená vazbu, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CONR}_3-$ nebo $-\text{R}_3\text{NCO}-$ skupinu, kde R_3 má již definovaný význam a atom kyslíku nebo atom dusíku zbytku B není přímo spojen s atomem dusíku zbytku A nebo 5-ti členného heterocyklu,

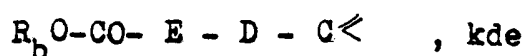
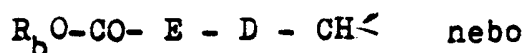
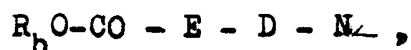
C znamená fenyleneovou skupinu, která může být mono nebo disubstituována atomem fluoru, chloru nebo bromu, alkylem, trifluormethyl-, hydroxy- nebo alkoxy skupinami, kde substituenty mohou být stejné nebo rozdílné,

pyridinylen-, pyrimidinylen-, pyrazinylen- nebo pyridazinylen skupinu, kde uhlíkatý zbytek může vždy být substituován alkyl- nebo alkoxy skupinou,

1,4-cyklohexylen-, 1,4-piperidinylen- nebo 1,4-piperazinylenovou skupinu, nebo

také, pokud A neznámá pyridylovou skupinu a současně B neznámá ethylen- nebo CONH-skupinu, vazbu, přičemž současně B může jen tehdy znamenat vazbu, jestliže A představuje amidinofenylovou skupinu,

druhý ze zbytků X_1 až X_5 znamená skupinu vzorců



D znamená $-CO-NR_3-$ nebo $-NR_3-CO-$ skupinu, která popřípadě hydroxy-, alkoxy-, R_3R_4N- , R_6CO-NR_3- , $R_6O-CO-NR_3-$, $R_6SO_2-NR_3-$ nebo $R_3R_4N-CO-NR_5-$ skupinou substituovanou přímou nebo rozvětvenou alkylenovou nebo alkenylenovou skupinu, kde každá alkylová část může obsahovat 1 až 5 atomů uhlíku a alkenylová část 2 až 5 atomů uhlíku a R_3 až R_6 mají výše definovaný význam,

fenylenovou skupinu, která může být mono- nebo disubstituována atomem fluoru, chloru nebo bromu, alkyl-, trifluor-methyl-, hydroxy- nebo alkoxy skupinami,

pyridinylenovou, pyrimidinylenovou, pyrazinylenovou nebo pyridazinylenovou skupinu, která v uhlíkatém zbytku může být substituována vždy alkylovou nebo alkoxylovou skupinou,

cyklohexylenovou skupinu, ve které jedna nebo dvě $>CH$ -jednotky mohou být nahrazeny vždy atomem dusíku, přičemž methylenová skupina sousedící s karbonylovou skupinou může být nahrazena karbonylovou skupinou, nebo

přes zbytek W_1 s atomem kteréhokoliv ze zbytků X_1 až X_5 nacházejícím se v kruhu, spojenou alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, ve které W_1 představuje NR_3 -skupinu, kde R_3 má výše definovaný význam, atom kyslíku nebo atom síry, kde atom kyslíku nebo atom síry zbytku W_1 nemůže být přímo navázán na atom dusíku pětičlenného heterocyklu,

E představuje vazbu, přičemž současně C nemůže znamenat vazbu a A 1-methyl- nebo 1-benzyl-4-piperazinylovou skupinu, nebo

popřípadě hydroxy-, alkoxy-, R_3R_4N -, $R_6CO.NR_3$ -, $R_6O-CO-NR_3$ -, $R_6SO_2-NR_3$ - nebo $R_3R_4NCO-NR_5$ - skupinou substituovanou přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, kde R_3 až R_6 mají již definovaný význam, nebo

alkylenovou skupinu spojenou přes zbytek W_2 se zbytkem D, kde W_2 představuje atom kyslíku nebo síry, $-NR_3-$, $-(R_6CO)N-$ nebo $-(R_6SO_2)N-$ skupinu, kde R_3 a R_6 mají již definovaný význam a kde atom kyslíku nebo síry zbytku W_2 není přímo navázán na atom dusíku zbytku D, a

R_b představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenyalkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku nebo $R_1-CO-O-(R_2CH)-$ skupinu, kde R_1 a R_2 mají dříve definovaný význam, kde vzdálenost mezi nejvzdálenějším atomem dusíku skupiny A a $COOR_b$ skupinou činí nejméně 11 vazeb,

třetí ze zbytků X_1 až X_5 představuje $HN<$, $R_6N<$, $R_7C<$ nebo $(R_7)_2C<$ skupinu nebo N-atom, kde R_6 má dříve definovaný význam a R_7 představuje atom vodíku, alkylovou nebo fenylovou skupinu,

čtvrtý ze zbytků X_1 až X_5 představuje atom kyslíku, síry nebo dusíku nebo skupinu $R_7C<$, kde R_7 má výše definovaný význam,

pátý ze zbytků X_1 až X_5 představuje atom dusíku, $R_7C<$ nebo $(R_7)_2C<$ skupinu, kde R_7 má již definovaný význam,

nebo také dva sousední zbytky ze zbytků X_1 až X_5 dohromady znamenají o-fenylenovou skupinu,

zejména ty sloučeniny, kde

jeden ze zbytků X_1 až X_5 znamená skupinu vzorce

$A - B - C - N <$ nebo

$A - B - C - C \ll$, kde

A představuje popřípadě v uhlíkatém zbytku 1 až 4 methylskupinami, hydroxy-, methoxy-, kyano- nebo aminokarbonylovou skupinou substituovanou 1,3-pyrrolidinyll-, 1,3-piperidyl- nebo 1,4-piperidylskupinu, kde uvedené pyrrolidinyll- a piperidinyllskupiny jsou v poloze 1 substituovány zbytkem R_a a

R_a znamená atom vodíku, methylovou skupinu, athylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s celkem 2 až 6 atomy uhlíku,

1,4-piperazinyll- nebo 3,4-dehydro-1,4-piperidylskupinu, které jsou každá v poloze 1 substituovány zbytkem R_a a R_a má dříve uvedený význam,

pyridyl- nebo chinuklidinyllskupinu nebo také, když

D znamená $R_6-SO_2-NR_3$ -skupinou substituovanou ethylenovou skupinu, kde

R_3 znamená atom vodíku, methyl- nebo ethylskupinu a

R_6 znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo fenylskupinu,

nebo E představuje amino-, R_6CO-NR_3 -, $R_6SO_2-NR_3$ - nebo hydroxyskupinou substituovanou ethylenovou skupinu, kde R_3 a R_6 mají definovaný význam dříve,

fenylovou skupinu, která v poloze 4 je substituována $R_aNH-C(=NH)$ -skupinou,

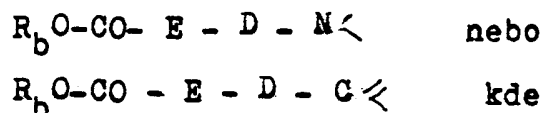
B znamená vazbu, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CONR}_3-$ nebo $-\text{R}_3\text{NCO}-$ skupinu, kde R_3 má dříve definovaný význam a atom kyslíku nebo dusíku zbytku B není přímo spojen s atomem dusíku zbytku A nebo pětičlenného heterocyklu,

C znamená fenylenovou skupinu, která může být substituována atomem chloru nebo methylovou skupinou,

pyridinylenovou, pyrimidinylenovou, pyridazinylenovou nebo 1,4-piperidinylenovou skupinu,

nebo také, když A neznámá pyridylskupinu a současně nepředstavuje ethylen- nebo CONH-skupinu, vazbu, kde současně B jen tehdy může znamenat vazbu, jestliže A představuje amidinofenylskupinu,

druhý ze zbytků X_1 až X_5 skupinu vzorců



D znamená $-\text{CO}-\text{NR}_3-$ nebo $-\text{NR}_3-\text{CO}-$ skupinu, kde R_3 má dříve definovaný význam, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

skupinou $\text{R}_6\text{SO}_2-\text{NR}_3-$ substituovanou ethylenovou skupinu,

fenylenovou skupinu, která může být substituována atomem chloru nebo methylovou skupinou,

1,4-cyklohexylenovou skupinu nebo

přes $-NR_3$ -skupinu, kde R_3 má dříve definovaný význam, s kruhovým atomem kteréhokoliv ze zbytků X_1 až X_5 spojenou alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

E znamená vazbu, přičemž současně C nepředstavuje vazbu a A 1-methyl- nebo 1-benzyl-4-piperazinylovou skupinu, nebo

popřípadě R_6CO-NR_3 - nebo $R_6SO_2-NR_3$ -skupinou substituovanou ethylenovou skupinu, kde R_3 a R_6 mají již definovaný význam, nebo

$-O-CH_2-$ nebo $-NR_3-CH_2-$ skupinu, kde R_3 mají výše definovaný význam a

R_b představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku, přičemž vzdálenost mezi nejvzdálenějším atomem dusíku skupiny A a skupinou $COOR_b$ činí nejméně 11 vazeb,

třetí ze zbytků X_1 až X_5 znamená skupinu $HN<$, $R_6N<$ nebo $R_7C<$ skupinu, nebo N-atom, kde R_6 má dříve definovaný význam a R_7 znamená atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

čtvrtý ze zbytků X_1 až X_5 představuje atom dusíku, síry nebo kyslíku nebo skupinu $R_7C<$, kde R_7 má dříve definovaný význam,

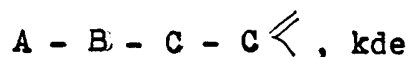
pátý ze zbytků X_1 až X_5 znamená atom dusíku nebo $R_7C<$ skupinu, kde R_7 má dříve definovaný význam,

nebo také dva sousedící zbytky ze zbytků X_1 až X_5 společně znamenají o-fenylenovou skupinu,

jejich tautomery, jejich stereoisomery včetně jejich směsí a jejich solí, zejména jejich fyziologicky přijatelných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo bázemi.

Zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce uvedeného výše jsou ty, kde

první ze zbytků X_1 až X_5 znamená skupinu vzorců



A znamená v poloze 1 zbytkem R_a substituovanou 4-piperidylovou skupinu, kde

R_a znamená atom vodíku, benzylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s celkem 2 až 6 atomy uhlíku,

1,4-piperazinylovou skupinu, která v poloze 1 je substituována zbytkem R_a , kde R_a má dříve definovaný význam

nebo také, když

D znamená R_6 -SO₂-NR₃-skupinou substituovanou ethylenovou skupinu, kde

R_3 znamená atom vodíku a

R_6 znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

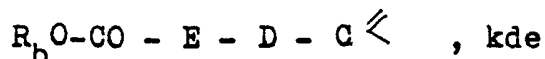
fenylovou skupinu, která v poloze 4 je substituována

$\text{NH}_2\text{-C(=NH)-}$ skupinou,

B znamená vazbu, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ nebo $-\text{CH}_2\text{O-}$ skupinu,

C znamená fenylen- nebo 1,4-piperidinylenovou skupinu nebo, nebo jestliže B současně neznámá vazbu, také vazbu,

druhý ze zbytků X_1 až X_5 znamená skupinu vzorce



D znamená $-\text{CO-NH-}$ skupinu, alkylenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylenovou skupinu, 1,4-cyklohexylenovou skupinu nebo $\text{R}_6\text{-SO}_2\text{-NR}_3\text{-}$ skupinou substituovanou ethylenovou skupinu,

E znamená vazbu, když současně C nemůže znamenat vazbu a A 1-benzyl-4-piperazinylskupinu, nebo ethylenovou skupinu a

R_b představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, kde vzdálenost mezi nejvzdálenějším atomem dusíku skupiny A a COOR_b skupinou je nejméně 11 vazeb,

třetí ze zbytků X_1 až X_5 znamená fenyln- $\ll$ nebo $\text{R}_7\text{C} \ll$ skupinu nebo N-atom, kde R_7 představuje atom vodíku, methyl- nebo ethylskupinu,

čtvrtý ze zbytků X_1 až X_5 znamená atom kyslíku, síry nebo dusíku nebo $\text{R}_7\text{C} \ll$ skupinu, kde R_7 má již definovaný význam,

pátý ze zbytků X_1 až X_5 znamená atom dusíku,

jejich tautomery, jejich stereoisomery včetně jejich směsí a jejich soli, zejména jejich fyziologicky přijatelné

solí s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo
bázemi.

Dále jsou uvedeny zvláště výhodné sloučeniny:

i) 2-(trans-4-karboxy-cyklohexyl)-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-
1,3,4-thiadiazol,

ii) 2-/trans-4-(methoxykarbonyl)-cyklohexyl/-5-/4-(4-piúe-
ridyl)-fenyl/-1,3,4-thiadiazol,

iii) 1-/6-(4-amidino-fenyl)-3-pyridazinyl/-4-/2-(n-butan-
sulfonylamino)-2-karboxy-ethyl/-imidazol,

iv) 1-/6-(4-amidino-fenyl)-3-pyridazinyl/-4-/2-(n-butan-
sulfonylamino)-2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-imidazol,

v) 2-/trans-4-(isobutyloxykarbonyl)-cyklohexyl/-5-/4-(4-
piperidinyll)-fenyl/-1,3,4-thiadiazol a

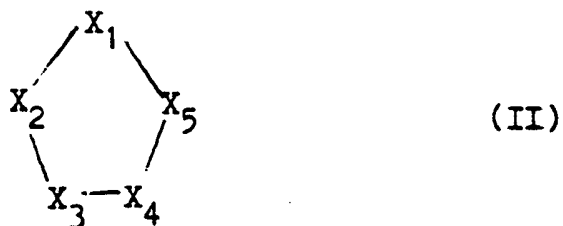
vi) 2-/trans-4-(ethyloxykarbonyl)-cyklohexyl/-5-/4-(4-
piperidinyll)-fenyl/-1,3,4-thiadiazol

a jejich soli.

Podle vynálezu se získají sloučeniny například násle-
dujícími způsoby:

a) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde druhý
ze zbytků X_1 až X_5 představuje $R_bO-CO-E-D-CH<$ - nebo
 $R_bO-CO-E-D-C<$ skupinu:

reakcí sloučeniny obecného vzorce II



kde X_1 až X_5 mají výše definovaný význam s tím omezením, že druhý zbytek ze zbytků X_1 až X_5 znamená $HO-CO-CH<$ nebo $HO-CO-C<$ skupinu, nebo jejího reskce schopného derivátu, se sloučeninou obecného vzorce III



kde

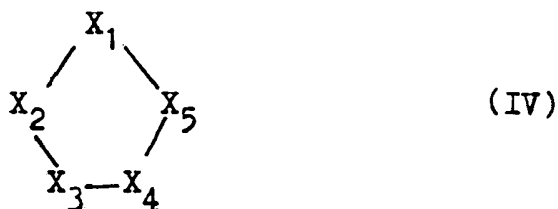
R_3 , R_b a E mají již dříve definovaný význam.

Reakce se výhodně provádí v rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel jako je methylenchlorid, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, benzen, toluen, chlorbenzen, tetrahydrofuran, benzen/tetrahydrofuran nebo dioxan, popřípadě za přítomnosti činidel odnímajících vodu, např. za přítomnosti isobutylesteru kyseliny chlormravenčí, thionylchloridu, trimethylchlorsilanu, kyseliny chlorovodíkové, kyseliny methansulfonové, p-toluensulfonové, chloridu fosforitého, chloridu fosforečného, N,N' -dicyklohexylkarbodiimidu, N,N' -dicyklohexylkarbodiimidu/ N -hydroxysulcinimidu, 2-/(1H)-benzotriazolyl/-1,1,3,3-tetramethyluroniových solí, N,N' -thionylidiimidazolu, N,N' -karbonyldi-

imidazolu nebo trifenylfosfin/chloridu uhličitého, popřípadě za přítomnosti dimethylaminopyridinu nebo 1-hydroxybenzotriazolu a/nebo báze jako je triethylamin, N-ethyl-diisopropylamin nebo N-methyl-morfolin, výhodně při teplotách mezi -10 a 150 °C, zejména při teplotách mezi 0 a 50 °C.

b) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde R_a představuje atom vodíku:

Odštěpí se chránicí zbytek ze sloučeniny obecného vzorce IV



kde X_1 až X_5 mají výše definovaný význam s tou výjimkou, že R_a znamená alkoxykarbonylskupinu s celkem 2 až 6 atomy uhlíku, fenylalkoxykarbonylskupinu, alkenyloxykarbonylovou skupinu s celkem 4 až 6 atomy uhlíku, cykloalkoxykarbonylovou skupinu s celkem 6 až 8 atomy uhlíku nebo odštěpitelnou skupinu, chránicí iminoskupinu jako je acetyl-, trifluoracetyl-, benzoyl, benzyl-, methoxybenzyl- nebo 2,4-dimethoxybenzylskupina, pomocí hydrolýzy, hydrogenolýzy nebo termolýzy.

Hydrolýza se výhodně provádí buď za přítomnosti kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina octová, kyselina octová/kyselina chlorovodíková, kyselina trichloroctová nebo kyselina trifluoroctová nebo za přítomnosti báze jako je hydroxid lithný, hydroxid sodný nebo hydroxid draselný ve vhodném rozpouštědle jako je

voda, methanol, voda/methanol, ethanol, voda/ethanol, voda/isopropanol, voda/tetrahydrofuran, ether/dioxan nebo voda/dioxan při teplotách mezi -10°C a 120°C , např. při teplotách mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi.

Při kyselé hydrolýze mohou být současně podle použitých podmínek také hydrolyticky odštěpeny jiné hydrolyticky odštěpitelné skupiny přítomné ve sloučenině vzorce IV jako je alkoxykarbonyl- nebo fenylalkoxykarbonylskupina.

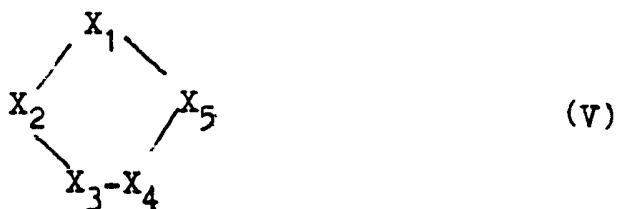
Jestliže například R_a znamená terc.butyloxykarbonylskupinu, může být tato terc.butylskupina také odštěpena kyselinou jako je kyselina trifluoroctová, kyselina chlorovodíková, kyselina mravenčí, kyselina p-toluensulfonová, kyselina sírová, kyselina fosforečná nebo kyselina polyfosforečná, v inertním rozpouštědle jako je methanol, methylenchlorid, chloroform, benzen, toluen, tetrahydrofuran, dioxan, ether/dioxan, nebo ether/dioxan/methanol, výhodně při teplotách mezi -10°C a 120°C , např. při teplotách mezi 0 a 60°C , nebo také tepelně popřípadě v inertním rozpouštědle jako je methylenchlorid, chloroform, benzen, toluen, tetrahydrofuran nebo dioxan a popřípadě za přítomnosti katalytického množství kyseliny jako je kyselina p-toluensulfonová, kyselina sírová, kyselina fosforečná nebo kyselina polyfosforečná, výhodně při teplotě varu použitého rozpouštědla, např. při teplotách mezi 40°C a 100°C .

Jestliže například R_a znamená benzyloxykarbonylskupinu, může se benzylová skupina také odštěpit hydrolyticky za přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru jako je palladium/uhlí ve vhodném rozpouštědle jako je methanol,

ethanol, ethanol/voda, ledová kyselina octová, ethylester kyseliny octové, dioxan nebo dimethylformamid, výhodně při teplotách mezi 0 a 50 °C, např. při teplotě místnosti a při tlaku vodíku 0,1 až 1 MPa. Při hydrogenolýze mohou současně být redukovány jiné zbytky, např. nitroskupina na aminoskupinu nebo benzyloxyskupina na hydroxyskupinu a benzylaminoskupina na aminoskupinu. Mimoto mohou současně být hydrogenovány přítomné C=C dvojné vazby.

c) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde R_b představuje atom vodíku:

Odštěpí se chránicí zbytek ze sloučeniny obecného vzorce V



kde X_1 až X_5 mají výše uvedený význam s tím již výše uvedeným opatřením, že R_b znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkyl- nebo cykloalkylalkylovou skupinu vždy s 5 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části nebo odštěpitelný chránicí zbytek karboxyskupiny jako je trimethylsilyl-, methoxybenzyl-, 2,4-dimethoxybenzyl- nebo tetrahydropyranylskupina, pomocí hydrolýzy, hydrogenolýzy nebo termolýzy.

Hydrolýza se účelně provádí buď za přítomnosti kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina octová, kyselina octová/kyselina chlorovodíková, kyselina trichloroctová nebo kyselina trifluoroctová nebo za přítomnosti báze jako je hydroxid lithný, hydroxid sodný nebo hydroxid draselný ve vhodném rozpouštědle jako je voda, methanol, voda/methanol, ethanol, voda/ethanol, voda/isopropanol, voda/tetrahydrofuran nebo voda/dioxan při teplotách mezi -10°C a 120°C , např. při teplotách mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi.

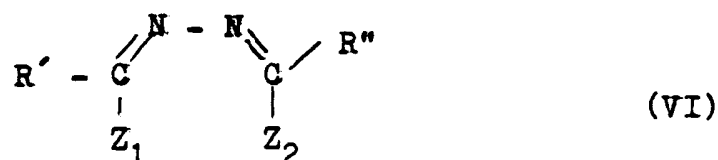
Při kyselé hydrolýze mohou být současně podle použitých podmínek odštěpeny také jiné ve sloučenině vzorce V popřípadě přítomné hydrolyticky odštěpitelné skupiny jako je acetyl-, trifluoracetyl-, benzoyl-, terc.butyl-oxykarbonyl- nebo benzyloxykarbonylskupina.

Jestliže například R_b znamená terc.butylskupinu, může být terc.butylskupina odštěpena také zpracováním s kyselinou jako je kyselina trifluoroctová, kyselina chlorovodíková, kyselina mravenčí, kyselina p-toluensulfonová, kyselina sírová, kyselina fosforečná nebo kyselina polyfosforečná popřípadě v inertním rozpouštědle jako je methylenchlorid, chloroform, benzen, toluen, tetrahydrofuran nebo dioxan, výhodně při teplotách mezi -10°C a 120°C , např. při teplotách mezi 0°C a 60°C , nebo také termicky popřípadě v inertním rozpouštědle jako je methylenchlorid, chloroform, benzen, toluen, tetrahydrofuran, nebo dioxan, popřípadě za přítomnosti katalytického množství kyseliny jako kyseliny p-toluensulfonové, kyseliny sírové, kyseliny fosforečné nebo kyseliny polyfosforečné, výhodně při teplotě varu použitého rozpouštědla, např. při teplotách mezi 40°C a 100°C .

Jestliže R_b znamená například benzylskupinu, může být benzylová skupina odštěpena také hydrogenolyticky za přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru jako je palladium/uhlí ve vhodném rozpouštědle jako je methanol, ethanol, ethanol/voda, ledová kyselina octová, ethylester kyseliny octové, dioxan nebo dimethylformamid, výhodně při teplotách mezi 0 a 50 °C, např. při teplotě místnosti, a tlaku vodíku od 0,1 do 1 MPa. Při hydrogenolýze mohou být současně redukovány jiné zbytky, např. nitroskupina na aminoskupinu nebo benzyloxyskupina na hydroxyskupinu a benzylamino- nebo benzyloxykarbonylaminoskupina na aminoskupinu. Mimoto může být současně hydrogenována C=C-dvojná vazba na jednoduchou vazbu.

d) Pro výrobu 1,3,4-oxadiazol-, 1,2,4-triazol- a 1,3,4-thiadiazolderivátů obecného vzorce I:

Cyklizuje se popřípadě v reakční směsi připravená sloučenina obecného vzorce VI



kde

Z_1 a Z_2 , které mohou současně být stejné nebo rozdílné, představují atom halogenu, popřípadě R_6 substituované aminoskupiny, hydroxy-, alkoxy-, merkpto- nebo alkylmerkptoskupiny, jeden ze zbytků R' nebo R'' znamená A-B-C-skupinu a druhý zbytek R' nebo R'' $R_bO-CO-E-D$ -skupinu, a v případě potřeby se potom provede alkylace.

Reakce se účelně provádí v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dichlorbenzen nebo pyridin při teplotách až do teploty varu použitého rozpouštědla, např. při teplotách mezi 20 a 180 °C.

Jestliže ve sloučenině obecného vzorce VI znamená Z_1 a Z_2 vždy hydroxyskupinu, provádí se reakce výhodně za přítomnosti činidla, odnímajícího vodu jako je thionylchlorid,

pro výrobu 1,3,4-thiadiazolderivátu se reakce provádí výhodně za přítomnosti reagensie zavádějící síru, jako je 2,4-bis-(4-methoxyfenyl)-1,3-dithia-2,4-difosfoetan-2,4-disulfid a

pro výrobu 1,3,4-triazolderivátu se reakce výhodně provádí za přítomnosti činidla, zavádějícího halogen jako je chlorid fosforitý a za přítomnosti anilinu.

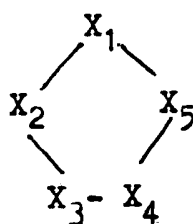
Pro výrobu ostatních 1,2,4-triazolderivátů se sloučenina obecného vzorce VI, kde jeden ze zbytků Z_1 nebo Z_2 znamená hydroxyskupinu a druhý ze zbytků Z_1 nebo Z_2 aminoskupinu, cyklizuje a popřípadě potom je-li to žádoucí alkyluje.

Následná alkylace se účelně provádí v rozpouštědle jako je methylenchlorid, tetrahydrofuran, dioxan, dimethylsulfoxid nebo dimethylformamid, popřípadě za přítomnosti báze jako je uhličitan sodný, uhličitan draselný nebo hydroxid sodný nebo za přítomností terciární organické báze jako je N-ethyl-diisopropylamin nebo N-methyl-morfolim, které současně mohou sloužit jako rozpouštědlo, při teplotách mezi -30 a 100 °C, výhodně však při teplotách mezi -10 a 80 °C.

e) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde A

představuje fenylovou skupinu, která v poloze 4 je substituována $R_a\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})$ -skupinou:

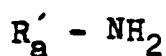
Reakcí popřípadě v reakční směsi vytvořené sloučeniny obecného vzorce VII



(VII)

kde

X_1 až X_5 mají výše definovaný význam s tím opatřením, že A představuje fenylovou skupinu, která v poloze 4 je substituována $\text{Z}_3-\text{C}(=\text{NH})$ -skupinou, kde Z_3 představuje alkoxy-, aralkoxyskupinu jako je methoxy-, ethoxy, n-propoxy-, isopropoxy- nebo benzyloxyskupina nebo alkylthio- nebo aralkylthioskupina jako je methylthio-, ethylthio-, n-propylthio- nebo benzylthioskupina nebo aminoskupinu, s aminem obecného vzorce VII



(VIII)

kde

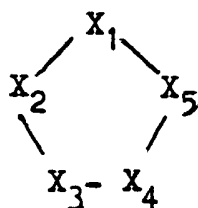
R'_a představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku.

Reakce se účelně provádí v rozpouštědle jako je methanol, ethanol, n-propanol, voda, methanol/voda, tetrahydrofuran nebo dioxan při teplotách mezi 0 a 150 °C, výhodně při teplotách mezi 20 a 120 °C, s odpovídajícím volným aminem nebo s odpovídající adiční solí kyseliny jako je například uhličitán amonný nebo octan amonný.

Sloučenina obecného vzorce VII se například získá reakcí odpovídajícího nitrilu s odpovídajícím alkoholem jako je methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol nebo benzylalkohol za přítomnosti kyseliny jako je kyselina chlorovodíková nebo za přítomnosti odpovídajícího alkoholátu jako je ethylát sodný nebo ethylát sodný nebo reakcí odpovídajícího amidu s trialkyloxoniovou solí jako je triethyloxonium-tetrafluoroborát v rozpouštědle jako je methylenchlorid, tetrahydrofuran nebo dioxan při teplotách mezi -10 a 50°C , výhodně však při teplotách mezi 0 a 20°C , nebo odpovídajícího nitrilu se sirovo-
díkem, výhodně v rozpouštědle jako je pyridin nebo dimethylformamid a za přítomnosti báze jako je triethylamin s následující alkylací vytvořeného thioamidu odpovídajícím alkal- nebo aralkylhalogenidem.

f) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde A představuje fenylskupinu, která v poloze 4 je substituována $\text{R}_a\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})$ -skupinou:

Reakcí sloučeniny obecného vzorce IX



(IX)

kde

X_1 až X_5 mají výše definovaný význam s tou podmínkou, že A představuje fenylovou skupinu, která v poloze 4 je substituována kyanoskupinou,

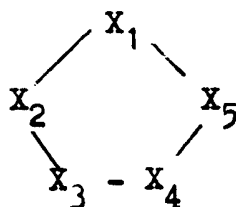
s hydroxylaminem a potom redukcí takto získaného amidoximu.

Reakce s hydroxylaminem se účelně provádí v rozpouštědle jako je methanol, ethanol, n-propanol, voda, methanol/voda, ethanol/voda, tetrahydrofuran nebo dioxan, popřípadě za přídavku báze jako je např. uhličitan sodný při teplotách mezi 0 a 100 °C, výhodně při teplotách mezi 20 a 80 °C, buď s volným hydroxylaminem nebo s odpovídající kationní solí s kyselinou jako je například hydrochlorid.

Následná redukce se výhodně provádí ve vhodném rozpouštědle jako je methanol, methanol/voda, methanol/amoniak, methanol/voda/amoniak, methanol/kyselina chlorovodíková, ethanol, ether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethylformamid nebo ledová kyselina octová za přítomnosti katalyticky zpracovaného vodíku, např. vodíku za přítomnosti Raney-niklu, platiny nebo palladia/uhlí při teplotách mezi 0 a 100 °C, výhodně při teplotách mezi 20 a 80 °C.

g) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde A představuje fenylskupinu, kde tato skupina je v poloze 4 substituována $R_aNH-C(=NH)$ -skupinou:

Reakcí sloučeniny obecného vzorce IX



(IX)

kde

X_1 až X_5 mají výše uvedený význam s tou podmínkou, že A představuje fenylskou skupinu, která je v poloze 4 substituována kyanoskupinou,

s odpovídajícím alkylchloraluminiumamidem.

Reakce se účelně provádí ve vhodném rozpouštědle, například v benzenu, toluenu, při teplotách mezi 0 a 100 °C, výhodně ale při teplotě mezi 20 a 80 °C a takto získaný aluminiumkomplex se potom hydrolyticky rozloží, výhodně za pomoci suspenze silikagelu v chloroformu (viz R.S.Garigipati, Tetrahedron Letters 31, 1969 (1990)).

h) Pro výrobu 1,3-thiazolů a imidazolů obecného vzorce I:

Reakcí sloučeniny obecného vzorce X



se sloučeninou obecného vzorce XI



kde

jeden ze zbytků R' nebo R'' představuje A-B-C-skupinu a druhý ze zbytků R' nebo R'' představuje $R_bO-CO-E-D$ -skupinu, Z_4 představuje nukleofilní odštěpitelnou skupinu jako je atom chloru, bromu nebo jodu a

U představuje atom síry nebo iminoskupinu.

Reakce se účelně provádí v rozpouštědle jako je methanol, ethanol nebo isopropanol popřípadě za přítomnosti báze jako uhličitanu sodného při zvýšených teplotách,

např. při teplotě varu použitého rozpouštědla.

i) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde R_a má s výjimkou atomu vodíku výše definovaný význam a B představuje $-\text{CH}_2\text{O}-$ skupinu:

Reakcí sloučeniny obecného vzorce XII



kde

A má výše uvedený význam s tím opatřením, že R_a má s výjimkou vodíku výše definovaný význam a Z_5 představuje nukleofilní odštěpitelnou skupinu jako atom halogenu nebo sulfonyloxyskupinu, např. methansulfonyloxyskupinu, atom chloru nebo bromu, se sloučeninou obecného vzorce XIII



kde

X_1 až X_5 mají již dříve definovaný význam s tím opatřením, že jeden ze zbytků X_1 až X_5 znamená $\text{HO}-\text{C}-\text{CH}<$ - nebo $\text{HO}-\text{C}-\text{Q}<$ skupinu, kde C má již dříve definovaný význam, nebo s její solí s alkalickým kovem nebo kovem alkalických zemin jako je sůl lithná, sodná, draselná, cesná, hořečnatá nebo vápenatá.

Reakce se účelně provádí v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran, aceton, dioxan, dimethylsulfoxid, sulfolan, dimethylformamid nebo dimethylacetamid za přítomnosti anorganické báze jako je uhličitan draselný, uhličitan cesný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrid sodný nebo terc.butylát draselný nebo za přítomnosti terciárních organických bází jako je N-ethyl-diisopropylamin, které mohou popřípadě také sloužit jako rozpouštědlo a popřípadě za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu jako je Polyethylenglykol-750-monomethylether na Polystyrolu nebo hexadecyl-trimethylamoniumchlorid při teplotách mezi 0 a 180 °C, výhodně při teplotách mezi 10 a 160 °C.

j) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde jeden ze zbytků X_1 až X_5 představuje A-B-C-N< nebo $R_bO-CO-E-D-N\leq$ skupinu:

Alkylaci sloučeniny obecného vzorce XIV



kde X_1 až X_5 mají dříve definovaný význam s tím opatřením, že jeden ze zbytků X_1 až X_5 představuje iminoskupinu, sloučeninou obecného vzorce XV



kde

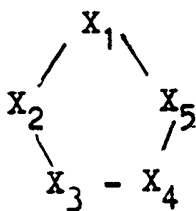
W představuje A-B-C- nebo $R_bO-CO-E-D$ -skupinu, kde A až D

mají dříve definovaný význam a Z_6 představuje nukleofilní odštěpitelnou skupinu, jako je atom halogenu nebo sulfonyloxyskupina, např. methan-sulfonyloxyskupina, atom chloru nebo bromu.

Alkylace se účelně provádí v rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel jako je methylenchlorid, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, benzen, chlorbenzen, tetrahydrofuran, benzen/tetrahydrofuran nebo dioxan za přítomnosti činidla, které váže kyselinu, např. alkoholátu jako je terc.butylát draselný, hydroxid alkalického kovu jako je hydroxid sodný nebo draselný, uhličitanu alkalického kovu jako je uhličitán draselný, amidu alkalického kovu jako je amid sodný nebo hydridu alkalického kovu jako je hydrid sodný, výhodně při teplotách mezi 0 a 150 °C, zejména při teplotách mezi 0 a 50 °C.

k) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde R_b představuje $R_1-CO-O-(R_2CH)$ -skupinu, kde R_1 a R_2 mají již dříve definovaný význam, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, fenyl-alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkyl- nebo cykloalkylalkylskupinu vždy s 5 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části:

Esterifikaci sloučeniny obecného vzorce XVI



(XVI)

kde

X_1 až X_5 mají již dříve definovaný význam s tím opatřením,

že R_b představuje atom vodíku,
sloučeninou obecného vzorce XVII



kde

R'_b znamená $R_1-CO-O-(R_2CH)$ -skupinu, kde R_1 a R_2 mají již dříve definovaný význam, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylovou- nebo cykloalkylalkylovou skupinu vždy s 5 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části a

Z_7 představuje hydroxyskupinu nebo nukleofilní odštěpitelnou skupinu jako je atom halogenu nebo sulfonyloxyskupinu, např. atom chloru, bromu nebo jodu, methansulfonyloxy- nebo p-toluensulfonyloxyskupinu.

Esterifikace se účelně provádí ve vhodném rozpouštědle, např. v odpovídajícím alkoholu jako je methanol, ethanol nebo isopropanol, methylenchlorid, tetrahydrofuran, dioxan, pyridin, toluen nebo dimethylsulfoxid za přítomnosti kyseliny aktivujícího a/nebo vodu odnímajícího činidla jako je chlorovodík, konc. kyselina sírová, thionylchlorid, ethylester kyseliny chlormravenčí, karbonyldiimidazol, nebo N,N'-dicyklohexyl-karbodiimid nebo jejich isomocovinové estery, popřípadě za přítomnosti urychlovačů reakce jako je chlorid mědi, esterifikací např. vhodným odpovídajícím diesterem kyseliny uhličitě, nebo reakcí se vhodným odpovídajícím halogenidem, výhodně za přítomnosti báze jako je uhličitán draselný a popřípadě za přítomnosti činidla, urychlujícího reakci

jako je jodid draselný při teplotách mezi 0 a 100 °C, výhodně při teplotách mezi 20 °C a teplotou varu užitého rozpouštědla.

Jestliže Z_7 znamená nukleofilní odštěpitelnou skupinu, provádí se reakce výhodně se solí sloučeniny obecného vzorce XVI s alkalickým kovem.

Při těchto popsanych reakcích mohou být popřípadě přítomné reaktivní skupiny jako hydroxy-, karboxy-, amino-, alkylamino- nebo iminoskupiny během reakce chráněny obvyklými reakčními skupinami, které se po reakci opět odštěpí.

V úvahu například přicházejí jako chránící zbytek hydroxyskupiny trimethylsilyl-, acetyl-, benzoyl-, terc. butyl-, trityl-, benzyl- nebo tetrahydropyranylskupiny, jako chránící zbytky karboxylové skupiny trimethylsilyl-, methyl-, ethyl-, terc.butyl-, benzyl- nebo tetrahydropyranylskupina a jako chránící zbytek amino-, alkylamino- nebo iminoskupiny acetyl-, trifluoracetyl-, benzoyl-, ethoxykarbonyl-, terc.butoxykarbonyl-, benzyloxykarbonyl-, benzyl-, methoxybenzyl- nebo 2,4-dimethoxybenzylskupina a pro aminoskupinu navíc ftalylskupina.

Popřípadě posléze prováděné odštěpení použitého chránícího zbytku se například provádí hydrolyticky ve vodném rozpouštědle, např. ve vodě, isopropanolu/vodě, tetrahydrofuranu/vodě nebo dioxanu/vodě, za přítomnosti kyseliny jako je kyselina trifluoroctová, kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová nebo za přítomnosti báze alkalického kovu jako je hydroxid lithný, hydroxid sodný,

nebo hydroxid draselný nebo prostřednictvím etherového štěpení, např. za přítomnosti jodtrimethylsilanu, při teplotách mezi 0 a 100 °C, výhodně při teplotách mezi 10 a 50 °C.

Odštěpení benzylového, methoxybenzylového nebo benzyl-oxykarbonylového zbytku se provádí například hydrogenolyticky, např. s vodíkem za přítomnosti katalyzátoru jako je palladium/uhlí v rozpouštědle jako je methanol, ethanol, ethylester kyseliny octové, dimethylformamid, dimethylformamid/aceton nebo ledová kyselina octová, popřípadě za přídavku kyseliny jako je kyselina chlorovodíková při teplotách mezi 0 a 50 °C, výhodně při teplotě místnosti a při tlaku vodíku 0,1 až 0,7 MPa, výhodně 0,3 až 0,5 MPa.

Odštěpení methoxybenzylové skupiny se může také provádět za přítomnosti oxidačního činidla jako je dusičnan ceričitoamonný v rozpouštědle jako je methylenchlorid, acetonitril nebo acetonitril/voda při teplotách mezi 0 a 50 °C, výhodně při teplotě místnosti. Odštěpení 2,4-dimethoxybenzylového zbytku se výhodně provádí v kyselině trifluoroctové za přítomnosti anisolu.

Odštěpení terc.butyl- nebo terc.butyloxykarbonylového zbytku se výhodně provádí zpracováním s kyselinou jako je kyselina trifluoroctová nebo chlorovodíková za použití rozpouštědla jako je methylenchlorid, dioxan nebo ether.

Odštěpení ftalylového zbytku se výhodně provádí za přítomnosti hydrazinu nebo primárního aminu jako je methylamin, ethylamin nebo n-butylamin v rozpouštědle jako je methanol, ethanol, isopropanol, toluen/voda nebo dioxan při teplotách mezi 20 a 50 °C.

Odštěpení allyloxykarbonylového zbytku se provádí zpracováním s katalytickým množstvím tetrakis-(trifenylfosfin)-palladia výhodně v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran a výhodně za přítomnosti přebytku báze jako je morfolin nebo 1,3-dimedon při teplotách mezi 0 a 100 °C, výhodně při teplotě místnosti a pod inertním plynem, nebo zpracováním s katalytickým množstvím tris-(trifenylfosfin)-rhodného chloridu v rozpouštědle jako je vodný ethanol a popřípadě za přítomnosti báze jako je 1,4-diazabicyklo/2.2.2/oktan při teplotách mezi 20 a 70 °C.

Dále se mohou získané sloučeniny obecného vzorce I jak již bylo uvedeno, rozdělit na své enantiomery a/nebo diastereomery. Mohou tak být rozděleny například cis/trans-směsí na své cis- a trans-isomery a chirální sloučeniny na své enantiomery.

Je tak možno rozdělit například získané cis-/trans-směsí chromatografií na jejich cis- a trans-isomery, získané sloučeniny obecného vzorce I, které jsou přítomny jako racemáty, rozdělit o sobě známými metodami (viz Allinger N.L. a Eliel E.L. v "Topics in Stereochemistry", sv.6, Wiley Interscience, 1971) na jejich optické antipody a sloučeniny obecného vzorce I s alespoň 2 stereogenními centry na základě jejich fyzikálně-chemických odlišností o sobě známými metodami, např. chromatografií a/nebo frakční krystalizací, na jejich diastereomery, které, v případě že se vyskytují v racemické formě, rozdělit na enantiomery, jak již bylo uvedeno.

Dělení enantiomerů se výhodně provádí dělením na koloně na chirálních fázích nebo rekrystalizací z opticky aktivního rozpouštědla nebo reakcí s opticky aktivní

substancí, která tvoří s racemickou sloučeninou soli nebo deriváty jako např. ester nebo amidy, zejména kyselinami a jejich aktivovanými deriváty nebo alkoholy, a dělení tímto způsobem získaných diastereomerních směsí solí nebo derivátů, např. na základě různých rozpustností, přičemž se z čistých diastereomerních solí nebo derivátů uvolní potom volné antipody působením vhodného činidla. Zvláště použitelné, opticky aktivní kyseliny jsou např. D- a L-formy kyseliny vinné nebo kyseliny dibenzoylvinné, di-o-tolylvinné, kyseliny jablečné, kyseliny kafrsulfonové, kyseliny glutaminové, kyseliny asparagové nebo kyseliny chininové. Jako opticky aktivní alkohol přichází například v úvahu (+)- nebo (-)-menthol a jako opticky aktivní acylový zbytek v amidech například (+)- nebo (-)-mentyhloxykarbonyl.

Dále mohou být získané sloučeniny obecného vzorce I převedeny na své soli, zejména na farmaceuticky přijatelné soli pro farmaceutické použití, s anorganickými nebo organickými kyselinami. Jako kyseliny zde přicházejí v úvahu například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina octová, kyselina fumarová, kyselina jantarová, kyselina mléčná, kyselina citronová, kyselina vinná nebo kyselina maleinová.

Mimoto je možno takto získané sloučeniny vzorce I, jestliže obsahují karboxylovou skupinu, popřípadě potom převést na jejich adiční sole s anorganickými nebo organickými bázemi, zvláště pro farmaceutické použití na jejich fyziologicky přijatelné adiční sole. Jako báze zde přicházejí například v úvahu hydroxid sodný, hydroxid dra-

selný, amoniak, cyklohexylamin, ethanolamin, diethanolamin a triethanolamin.

Sloučeniny použité jako výchozí látky jsou částečně známé z literatury nebo je možno je získat podle způsobů známých z literatury (viz příklady I až XXI).

Jak již bylo uvedeno, vykazují tyto nové 5-členné heterocykly obecného vzorce I a jejich soli, zejména jejich fyziologicky přijatelné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo bázemi, cenné farmakologické vlastnosti, vedle účinnosti potlačující záněty a odbourávání kostí zejména antitrombotickou, antiagregační a nádory popř. metastázy potlačující účinností. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_a představuje již definovaný oxykarbonylový zbytek a/nebo R_b již definovaný esterový zbytek, představují prodrug.

Sloučeniny obecného vzorce I byly zkoumány na svoji biologickou účinnost například následovně:

1. Kompetitivní vazba ^3H -BIBU 52/testované substance na lidské trombocyty:

Suspenze lidských trombocytů v plazmě se smísí s ^3H -BIBU 52 /= (3S,5S)-5-/4'-amidino-4-bifenylyl)oxymethyl/-3-/ (karboxyl)methyl/-2-pyrrolidinon/3- ^3H -4-bifenylyl//, z literatury známými ligandy ^{125}I -fibrinogenu (viz německá patentová přihláška P 42 14 245.8, stejné přihlašovatelky ze 30.4.1992, interní značka :Case 5/1093-FL) a inkubuje se s různými koncentracemi testované substance. Volný a navázaný ligand se oddělí odstředěním a stanoví se kvantitativně scintilačním počtem. Z naměřených hodnot se stanoví potlačení ^3H -BIBU 52-vazby testovanou substancí.

Za tímto účelem se z antikubitální vény dárce odebere krev a antikoaguluje se s citrátem sodným (konečná koncentrace 13 mM). Krev se odstřeďuje 10 minut při 170 x g a odebere se supernatant na destičky bohaté plasmy (PRP). Zbylá krev se ještě jednou rychle odstředí pro získání plasmy. PRP se zředí autologní plasmou 1:10. 750 μ l se inkubuje s 50 μ l fyziologického roztoku chloridu sodného, 100 μ l roztoku testované substance, 50 μ l ^{14}C -sacharozy (3,700 Bq) a 50 μ l ^3H -BIBU 52 (konečná koncentrace 5 nM) při teplotě místnosti 20 minut. Pro měření nespecifické vazby se použije místo testované substance 5 μ l BIBU 52 (konečná koncentrace: 30 μ M). Vzor-
ky se odstřeďují 20 sekund při 10000 x g a supernatant se odebere. 100 μ l supernatantu se použije pro měření volného ligandu. Peleta se rozpustí v 500 μ l 0,2N NaOH, 450 μ l se smísí se 2 ml scintilátoru a 25 μ l 5N HCl a měří. Peleta obsahuje ještě zbylou zbytkovou plasmu a tato se stanoví z obsahu ^{14}C , navázaný ligand z ^3H -měření. Po odečtení nespecifické vazby se vynese aktivita pelety proti koncentraci testované substance a stanoví se koncentrace pro 50% potlačení.

2. Antitrombotická účinnost

Metodika

Agregace trombocytů se měří metodou podle Born a Crosse (J. Physiol. 170, 397 (1964)) v plasmě bohaté na destičky, od zdravých pokusných osob. Pro potlačení srážení se krev smísí s citrátem sodným 3,14% v objemovém poměru 1:10.

Agregace vyvolaná kolagenem

Registruje se a fotometricky měří průběh poklesu op-

tické hustoty po přidavku substance vyvolávající agregaci. Z úhlu sklonu křivky hustoty se stanoví rychlost agregace. Bod na křivce, ve kterém se vyskytuje největší průchodnost světla, slouží k výpočtu "optical density".

Koncentrace kolagenu se volí co možno nejmenší ale přece taková, že se získá irreverzibilně probíhající reakční křivka. Použije se obchodně dostupný Collagen firmy Hormonchemie, Mnichov. Před přidavkem kolagenu se plasma inkubuje vždy 10 minut se substancí při 37 °C.

Z křivek koncentrace-účinnost se spočte EC_{50} , která udává koncentraci, při které je změna "optical density" potlačena z poloviny maxima.

Následující tabulka uvádí nalezené výsledky:

Substance (příklad č.)	kompetitivní vazba BIBU 3H -BIBU 52 test.substance na lidských trombocytech IC_{50} /nM/	potlačení agre- gace destiček E_{50} /nM/
2	24000,0	3000
2(3)	550,0	380
3	400,0	880
3(1)	6800,0	4400
3(3)	1,6	40
5	510,0	320
5(3)	11,0	100

Sloučeniny podle vynálezu jsou dobře snášitelné, například při intravenózním podání 30 mg/kg každé ze 3 myší sloučenin z příkladu 5 a 5(3) neuhynulo žádné ze zvířat.

Mimoto se dociluje například s krysí plasmou získanou po perorálním podání 10 mg/kg sloučeniny z příkladu 2(19) ex vivo po 3 hodinách 80% potlačení kolagenem indukované agregace lidských trombocytů.

Na základě jejich potlačujícího působení na vzájemné působení buňka-buňka- popř. buňka-matrice jsou nové deriváty karboxylových kyselin obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné adiční soli s kyselinami vhodné pro potírání popř. zmírňování chorob, při kterých vznikají menší nebo větší buněčné agregáty nebo hrají určitou roli interakce buňka-matrice, např. při potírání nebo prevenci venózních a arteriálních trombos, cerebrovaskulárních chorob, plicních embolií, nebo také získaných poruch interakce buněk mezi sebou nebo s pevnými strukturami. Dále jsou vhodné při podpůrné terapii při trombolýze fibrinolytiky nebo cévních intervencích jako je transluminální angioplastika nebo také při terapii šokových stavů, lupénky, diabetu a zánětů.

Pro léčení popř. prevenci uvedených chorob se používají dávky mezi 0,1 μ g a 30 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodně 1 μ g až 15 mg/kg tělesné hmotnosti, při až 4 podáních denně. Za tím účelem je možno zpracovat podle vynálezu vyrobené sloučeniny vzorce I popřípadě v kombinaci s jinými účinnými substancemi jako jsou antagonisté tromboxanových receptorů a látky potlačující syntézu tromboxanu nebo jejich kombinace, antagonisté serotoninu, antagonisté α -receptorů, alkylnitráty jako je

glycerinnitrát, látky potlačující fosfodiesterýsu, prostacyklin a jeho analoga, fibrinolytika jako tPA, prourokinasa, urokinasa, streptokinasa nebo antikoagulancia jako je heparin, dermatansulfát, aktivovaný protein C, antagonisté vitamínu K, hirudin, inhibitory trombinu nebo dalších aktivovaných faktorů srážení, spolu s jedním nebo více obvyklých nosičů a/nebo ředidel, např. s kukuřičným škrobem, mléčným cukrem, třtinovým cukrem, mikrokrytalickou celulozou, stearátem hořečnatým, polyvinylpyrrolidonem, citronovou kyselinou, vinnou kyselinou, vodou, vodou/ethanylem, vodou/glycerinem, vodou/sorbitem, vodou/polyethylenglykolem, propylenglykolem, stearylalkoholem, karboxymethylcelulozou nebo substancemi, obsahujícími tuk jako je tužený tuk nebo jejich vhodné směsi, na obvyklé galenické přípravky jako jsou tablety, dražé, kapsle, prášky, suspenze, roztoky, spreje nebo čípky.

Následující příklady vynález blíže osvětlují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad I

Hydrochlorid kyseliny 4-(4-piperidyl)-benzoové

K roztoku 63,0 g 1-acetyl-4-fenyl-piperidinu v 1000 ml methylenchloridu se přikape za dobrého míchání při $+10$ až -20 °C 157,4 g oxalylchloridu. Potom se přidá 46,7 g chloridu hlinitého. Míchá se 1 hodinu při -10 °C a přidá se dalších 82,7 g chloridu hlinitého. Po dalších 2 hodinách se chladicí lázeň odstraní a míchá se 24 hodin při teplotě místnosti. Reakční roztok se opatrně

vmíchá do asi 4 l ledu/vody a vodná fáze se extrahuje dvakrát methylenchloridem. Spojené organické fáze se promyjí vodou, suší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se za krátkého míchání rozpustí ve 2,5 l hydroxidu sodného. Ke tmavému roztoku se přidá led a okyselí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se odsaje, promyje se vodou a zahřívá 5 hodin pod refluxem se 2 l 6N kyseliny chlorovodíkové. Rozpíštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbylá pevná látka se rozetře s malým množstvím vody a odsaje se.

Výtěžek: 40,5 g (54 % teorie)

teplota tání: $>300^{\circ}\text{C}$

R_f -hodnota: 0,07 (silikagel, methylenchlorid/methanol/konc. amoniak= 4:1:0,25)

Příklad II

Kyselina 4-/1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-benzoová

K 16,4 g hydroxidu sodného ve 300 ml vody se opatrně přidá 47,5 g hydrochloridu 4-(4-piperidyl)-benzoové kyseliny. Suspenze se zředí 500 ml dioxanu a 250 ml vody. Potom se po částech přidá 54,6 g di-terc.butylesteru kyseliny pyrouhličitě. Míchá se 16 hodin při teplotě místnosti. Sraženina se odsaje a filtrát se částečně odpaří za sníženého tlaku. Sraženina a zbývající vodný filtrát se spojí a zředí se 1 l vody. Vodná fáze se upraví na pH 2 nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu draselného a dvakrát se extrahuje ethylesterem. Spojené ethylacetátové fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Krystalický surový produkt se rozetře s

malým množstvím ethylacetátu, odsaje a suší.

Výtěžek: 54,0 g (90 % teorie),

teplota tání: 172 až 174 °C,

R_f-hodnota: 0,73 (silikagel, ethylacetát/cyklohexan= 4:1)

Příklad III

Hydrazid kyseliny 4-/1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-benzoové

K roztoku 21,3 g kyseliny 4-/1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-benzoové ve 150 ml dimethylformamidu se přidá při -10 °C 9,6 g 1-hydroxy-(1H)-benzotriazolu a 17,4 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu. Míchá se 15 minut při -10 °C, chladicí lázeň se odstraní a teplota se nechá vystoupit na teplotu místnosti. Tato reakční směs se potom přikape k roztoku 50 ml 80% hydrazinhydrátu ochlazeného na -10 °C. Míchá se 16 hodin při teplotě místnosti a sraženina se odsaje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá voda a vodná fáze se extrahuje třikrát ethylacetátem. Spojené organické fáze se suší nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbylá pevná látka se chromatografuje ethylacetátem/cyklohexanem (4:1) přes silikagel. Získá se 18,5 g krystalické pevné látky, která se rozetře s ethylacetátem a potom se odsaje.

Výtěžek: 12,7 g (57 % teorie)

teplota tání: 151 až 154 °C

R_f-hodnota: 0,26 (silikagel, ethylacetát/cyklohexan= 4:1)

Příklad IV

N-/4-/1-(terc. Butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-benzoyl/-N'-
/(methoxykarbonyl)-karbonyl/-hydrazin

K roztoku 3,2 g 4-/1-(terc. butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-benzoové kyseliny-hydrazidu a 1,7 g ethyldiisopropylaminu v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přikape za chlazení na ledové lázni roztok 1,3 g chloridu monomethylesteru kyseliny šťavelové v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Míchá se 16 hodin při teplotě místnosti, sraženina se odsaje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v ethylesteru kyseliny octové a jednou se promyje 0,5N kyselinou chlorovodíkovou. Organická fáze se suší a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu ethylacetátem/cyklohexanem (4:1).
Výtěžek: 3,5 g (86 % teorie)
teplota tání: 105 až 108 °C
R_F-hodnota: 0,27 (silikagel, ethylacetát/cyklohexan=4:1).

Analogicky se získají následující sloučeniny:

1) N-/4-/1-(terc. butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-benzoyl/-N'-//4-(methoxykarbonyl)-butyl/-karbonyl/-hydrazin

Použije se chlorid monomethylesteru kyseliny adipové.

Teplota tání: 150 až 153 °C

R_F-hodnota: 0,26 (silikagel, ethylacetát/cyklohexan=4:1)

2) N-/4-/4-(terc. butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-benzoyl/-N'-//cis-4-(methoxykarbonyl)-cyklohexyl/-karbonyl/-hydrazin

Použije se chlorid kyseliny cis-4-(methoxykarbonyl)-cyklohexanové.

R_F -hodnota: 0,20 (silikagel, methylenchlorid/methanol=
20:1)

3) N-/4-(4-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-benzoyl/-
N'-//trans-4-(methoxykarbonyl)-cyklohexyl/-karbonyl/-
hydrazin

Použije se cis/trans-směs chloridu 4-(methoxykarbonyl)-
cyklohexankarboxylové kyseliny. Trans-produkt se vyloučí
z organické fáze.

Teplota tání: 198 až 201 °C

R_F -hodnota: 0,20 (silikagel, methylenchlorid/methanol=
20:1)

4) N-/4-/t-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-benzoyl/-
N'-//trans-4-(ethoxykarbonyl)-cyklohexyl/-karbonyl/-
hydrazin

R_F -hodnota: 0,53 (silikagel, methylenchlorid/methanol=
9:1)

5) N-/4-(1-benzyl-4-piperaziny)-benzoyl/-N'-//trans-
4-(ethoxykarbonyl)-cyklohexyl/-karbonyl/-hydrazin
teplota tání: 182 až 184 °C

R_F -hodnota: 0,78 (silikagel, methylenchlorid/methanol=
9:1)

6) N-//1-/1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-4-
piperidyl/karbonyl/-N'-//trans-4-(ethoxykarbonyl)-
cyklohexyl/-karbonyl/-hydrazin

teplota tání 222 až 224 °C (rozkl.)

R_F -hodnota: 0,79 (silikagel, methylenchlorid/methanol=
9:1)

Příklad V

2-/4-/1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-fenyl/-5-methoxykarbonyl-1,3,4-thiadiazol

Roztok 3,32 g N-/4-/1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-benzoyl/-N-/(methoxykarbonyl)-karbonyl/-hydrazinu a 3,64 g 2,4-bis-(4-methoxyfenyl)-1,3-dithia-2,4-difosfetan-2,4-disulfidu (Lawessonovo činidlo) v 60 ml tetrahydrofuranu se vaří pod refluxem 30 minut. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na silikagelu ethylacetátem/cyklohexanem (2:1).

Výtěžek: 2,75 g (83 % teorie)

teplota tání: 143 až 146 °C

R_F-hodnota: 0,59 (silikagel, ethylacetát/cyklohexan= 1:1)

Příklad VI

2-/4-1-(terc.Butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-fenyl/-5-karboxy-1,3,4-thiadiazol

Roztok 2,7 g 2-/4-/1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-fenyl/-5-methoxykarbonyl-1,3,4-thiadiazolu a 1,1 g hydrátu hydroxidu lithného v 50 ml tetrahydrofuranu a 40 ml vody se míchá 30 minut při teplotě místností. Reakční roztok se neutralizuje 1N kyselinou chlorovodíkovou (pH 6,3). Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozetře s malým množstvím vody a odsaje.

Výtěžek: 2,25 g (87 % teorie)

R_F-hodnota: 0,42 (silikagel, methylenchlorid/methanol/konc.amoniak= 4:1:0,25)

Příklad VII

4-/2-Amino-2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-1-/6-(4-kyan-fenyl-3-pyridazinyl/-imidazol-dihydrochlorid

K suspenzi 1,55 g 55% disperze hydridu sodného v minerálním oleji v 50 ml bezvodého dimethylformamidu se pod atmosférou dusíku přikape při 0 °C roztok methyl-esteru N-a-terc.butyloxykarbonyl-L-histidinu ve 100 ml suchého dimethylformamidu. Míchá se 30 minut při 0 °C a potom se přikape roztok 7,6 g 3-chlor-6-(4-kyan-fenyl)-pyridazinu ve 400 ml sušeného dimethylformamidu. Míchá se 2 hodiny při 0 °C a 16 hodin při teplotě místnosti. Reakční roztok se nalije na led/roztok chloridu sodného a vodná fáze se třikrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se suší nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu methylenchloridem/methanolem (20:1). Po odstranění rozpouštědla se takto získaný surový produkt (11,0 g) rozpustí v 500 ml dioxanu. Přidá se 150 ml chlorovodíkem nasyceného etheru a odsaje se vyloučená sraženina. Pevná látka se rozpustí ve směsi 750 ml dioxanu, 750 ml methanolu a 250 ml chlorovodíkem nasyceného etheru a 16 hodin se míchá při teplotě místnosti. Potom se sraženina odsaje a promyje se dioxanem (výtěžek 4,4 g). Odpařením matečného louhu na asi 100 ml a odsátím sraženiny se získá dalších 4,7 g produktu.

Celkový výtěžek: 9,1 g (61 % teorie)

teplota tání: sintruje při 220 °C

R_F-hodnota: 0,43 (silikagel, methylenchlorid/methanol/
konc.amoniak= 9:1:0,1)

Příklad VIII

4-/2-(n-Butansulfonylamino)-2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-
1-/6-(4-kyan-fenyl)-3-pyridaziny/-imidazol

4,2 g
K roztoku/dihydrochloridu 4-/2-amino-2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-1-/6-(4-kyan-fenyl)-3-pyridaziny/-imidazolu a 4,5 g ethyldiisopropylaminu ve 150 ml methylenchloridu se přikape při 0 °C roztok 2,0 g n-butansulfonylchloridu ve 20 ml dimethylformamidu. Míchá se 2 dny při teplotě místnosti a potom se sraženina odsaje. Filtrát se dvakrát promyje vodou. Organická fáze se suší nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozetře v malém množství methanolu a odsaje.

Výtěžek: 0,85 g (18 % teorie)

R_F-hodnota: 0,49 (silikagel, methylenchlorid/methanol/
kon.amoniak= 9:1:0,1)

Příklad IX

1-(terc.Butyloxykarbonyl)-4-(2-kyano-ethyl)-piperidin

Suspenze 4,61 g 1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-/2-(methansulfonyl)-ethyl/-piperidinu, 10,5 g kyanidu draselného a na špičku špachtle jodidu sodného v 10 ml bezvodého dimethylformamidu se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Po přidavku několika ml dimethylformidu se zahřívá 7 hodin na 70 °C. K ochlazené suspenzi se přidá ledová voda a 3 ml 2N hydroxidu sodného a extrahuje se vodná fáze vícekrát terc.butylmethyletherem. Spojené organické fáze se promyjí ledovou vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku.

Výtěžek: 3,1 g (86 % teorie) nažloutlý olej
 R_f -hodnota: 0,63 (silikagel, cyklohexan/ethylacetát =
1:1)

Příklad X

1-(terc. Butyloxykarbonyl)-4-/2-(aminothiokarbonyl)-ethyl/-
piperidin

Roztokem 3,0 g 1-(terc. butyloxykarbonyl)-4-(2-kyanoethyl)-piperidinu v 15 ml pyridinu a 1,15 ml triethylamínu se probublává při teplotě místnosti při -5 až 0 °C po několik minut sirovodík. Reakční roztok se míchá 16 hodin při 0 °C a dalších 24 hodin při teplotě místnosti. Potom se během 3 hodin zavádí do reakčního roztoku dusík. Roztok se nalije do směsi 150 ml led/voda a vodná fáze se extrahuje dvakrát terc. butylmethyletherem. Spojené organické fáze (extrakty se postupně promyjí dvakrát vodou, jednou 2N roztokem kyseliny citronové, jednou vodou a jednou nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se suší a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se žlutý olej, který se míchá s malým množstvím cyklohexanu. Po přidavku petroletheru se ochladí na lázni led/voda a vyloučené bezbarvé krystaly se odsají. Výtěžek: 550 mg (16 % teorie)
teplota tání: 148 až 154 °C
 R_f -hodnota: 0,28 (silikagel, cyklohexan/ethylacetát =
1:1)

Analogicky příkladu X se získá následující sloučenina:

1- 4-(Benzyloxy)-benzoová kyselina-thioamid

Reakční roztok se nalije do vody a sraženina se odsaje. Pevná látka se rozpustí v ethylacetátu a roztok se suší nad síranem sodným. Po odpaření roztoku za sníženého tlaku se vyloučí produkt.

Teplota tání: 172 až 174 °C.

Příklad XI

3-/4-(2-Chloracetyl)-fenyl/-propionová kyselina - ethylester

K 56,0 g chloridu hlinitého ve 150 ml dichlor-ethanu se přikape při 0 °C 23,7 g chloracetylchloridu. Potom se přikape 35,6 g ethylesteru kyseliny 3-fenyl-propionové, přičemž se teplota udržuje mezi -5 a 5 °C. Míchá se 3 hodiny při teplotě místnosti. Reakční suspenze se nalije do směsi z ledu a 30 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, fáze se oddělí a vodné fáze se extrahuje dvakrát chloroformem. Spojené organické fáze se promyjí vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, rozmíchá se s petroletherem a odsaje.

Výtěžek: 44,2 g (87 % teorie)

R_F-hodnota: 0,73 (silikagel, cyklohexan/ethylacetát= 1:1)

Příklad XII

2-/4-(Benzyloxy)-fenyl/-4-/2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-1,3-thiazol

Roztok 14,0 g thioamidu kyseliny 4-(benzyloxy)-benzoové a 12,0 g methylesteru kyseliny 4-brom-3-oxo-butan -karboxylové v 1000 ml methanolu se 24 hodin zahřívá pod refluxem. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a zředěný roztok uhličitanu sodného. Organická fáze se vytřepe jednou zředěným roztokem uhličitanu sodného a jednou vodou, suší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se zkrystaluje z methanolu.
Výtěžek: 15,0 g (74 % teorie)
teplota tání: 80 °C
R_f-hodnota: 0,25 (silikagel, methylenchlorid/ethylacetát= 19:1)

Příklad XIII

4-(2-Karboxy-ethyl)-2-(4-hydroxy-fenyl)-1,3-thiazol

Roztok 8,0 g 2-/4-(benzyloxy)-fenyl/-4-/2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-1,3-thiazolu ve 200 ml ledové kyseliny octové a 40 ml methanolu nasyceného chlorovodíkem se za přítomnosti 4,0 g 10% palladia na uhlí hydrogenuje při teplotě místnosti 1,5 hodiny za tlaku vodíku 0,1 MPa. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se zahřívá k varu s ethylacetátem, ochladí se a sraženina se odsaje.

Výtěžek: 5,4 g (96 % teorie)

teplota tání 224 až 226 °C

R_f-hodnota: 0,53 (silikagel, toluen/dioxan/ethanol/
ledová kyselina octová = 9:1:1:0,6)

Příklad XIV

2-(4-Hydroxy-fenyl)-4-/2-(methoxykarbonyl)-ethyl/- 1,3-thiazol

Roztok 5,0 g 4-(2-karboxy-ethyl)-2-(4-hydroxy-fenyl)-1,3-thiazolu ve 100 ml methanolu a 10 ml chlorovodíkem nasyceného methanolu se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se zahřívá v asi 100 ml vody na parní lázni, potom se ochladí na ledové lázni a sraženina se odsaje.

Výtěžek: 4,2 g (79 % teorie)

teplota tání: 103 až 105 °C

R_F-hodnota: 0,33 (silikagel, cyklohexan/ethylacetát= 2:1)

Příklad XV

4-/4-/2-(Ethoxykarbonyl)-ethyl/-fenyl/-2-methyl-imidazol

Suspenze 5,1 g ethylesteru kyseliny 3-/4-(2-chlor-acetyl)-fenyl/-propionové, 2,3 g hydrochloridu acetamidu a 4,7 g uhličitanu sodného ve 20 ml bezvodého ethanolu se 2 hodiny zahřívá pod refluxem. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se třikrát promyje vodou, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje pomocí cyklohexanu/ethylacetátu (3:7) na oxidu hlinitém stupně aktivity II.

Výtěžek 900 mg (17 % teorie)

R_F-hodnota: 0,23 (AloxN, ethylacetát/cyklohexan= 7:3)

Příklad XVI

/4-(1-Benzyl-4-piperaziny)-benzoyl/-hydrazin

3 g N-/4-(1-benzyl-4-piperaziny)-benzoyl/-N'-(terc. butyloxykarbonyl)-hydrazinu se rozpustí ve 30 ml methy-

lenchloridu, smísí s 15 ml kyseliny trifluoroctové a 4 hodiny se míchá při teplotě místnosti. Odpaří se, dvakrát odpaří s acetonem a zbytek se rozdělí mezi 2N hydroxid sodný a ethylacetát. Ethylacetátové fáze se odpaří a zbytek se přečistí přes silikagel (eluční činidlo: methylenchlorid/methanol= 40:1 až 25:1).

Výtěžek: 0,82 g (36 % teorie)

teplota tání: 168 až 170 °C

R_F-hodnota: 0,51 (silikagel, methylenchlorid/methanol= 9:1)

Příklad XVII

N-/4-(1-Benzyl-4-piperaziny)-benzoyl/-N'-(terc.butyl-oxykarbonyl)-hydrazin

3 g kyseliny 4-(1-benzyl-4-piperaziny)-benzoové se za zahřívání rozpustí ve 100 ml dimethylformamidu a smísí s 1,05 ml chlordifenylfosfinu. Ochladí se, přidá se 1,5 ml triethylaminu, míchá se jednu hodinu za chlazení ledem, smísí s 1,4 g terc.butyloxykarbonyl-hydrazinu, míchá se 5 dní při teplotě místnosti a odpaří. Zbytek se smísí s ethylacetátem a vytřepe vodou, přičemž se vytvořený pevný produkt odfiltruje. Fáze ethylacetátu se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a odpaří. Zbytek se krystaluje třením s ethylacetátem/petroletherem.

Výtěžek: 0,94 g (23 % teorie)

teplota tání: 162 až 165 °C

R_F-hodnota: 0,45 (silikagel, methylenchlorid/methanol= 9:1)

Příklad XVIII

Kyselina 4-(1-benzyl-4-piperaziny)-benzoová

Směs 29,8 g nitrilu kyseliny 4-(1-benzyl-4-piperaziny)-benzoové, 48 g hydroxidu draselného a 200 ml glykolu se 8 hodin zahřívá pod refluxem. Glykol se dále oddestiluje za vakua, zbytek se smísí s vodou a okyselí ledovou kyselinou octovou a vyloučený produkt se odfiltruje, promyje se acetonem.

Výtěžek: 31,4 g (99 % teorie)

teplota tání: 225 až 227 °C

R_F-hodnota: 0,57 (silikagel, methylenchlorid/methanol=9:1)

Příklad XIX

Nitril kyseliny 4-(1-benzyl-4-piperaziny)-benzoové

26 g 4-fluorbenzonitrilu, 37,3 ml N-benzylpiperazinu a 36,7 ml N-ethyl-diisopropylaminu se společně zahřívá 8 hodin na 140 °C. Nalije se do vody a extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se odpaří a zbytek se rozetře s etherem/petroletherem.

Výtěžek: 29,8 g (50 % teorie)

teplota tání: 106 až 108 °C

R_F-hodnota: 0,89 (silikagel, methylenchlorid/methanol=9:1)

Příklad XX

//1-/1-(terc. Butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-4-piperidyl/-karbonyl/-hydrazin

1 g 1-/1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-4-ethoxykarbonyl-piperidinu a 10 ml hydrazinhydrátu se zahřívá 4 hodiny ve 20 ml methanolu pod refluxem. Odpaří se a rozetře se zbytek s etherem.

Výtěžek: 0,72 g (76 % teorie)

R_F-hodnota: 0,42 (silikagel, methylenchlorid/methanol= 4:1)

Příklad XXII

1-/1-(terc.Butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-4-ethoxykarbonyl-piperidin

Směs 24,9 g 1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidonu 19,3 g ethylesteru kyseliny piperidin-4-karboxylové a 46,5 ml isopropylátu titaničitého se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, smísí se se 170 ml ethanolu a 5 g kyano-borohydrodů sodného a míchá se 20 hodin při teplotě místnosti. Přidá se 34 ml vody, odfiltruje se, odpaří se filtrát, extrahuje se ethylacetátem a odpaří se extrakt. Zbytek se chromatografuje pro přečištění (silikagel, eluční činidlo: cyklohexan/ethylacetát = 2:3)

Výtěžek: 32,9 g (77 % teorie)

R_F-hodnota: 0,44 (silikagel, ethylacetát).

Příklad I

2-/4-/1-(terc.Butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-fenyl/-5-//2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-aminokarbonyl/-1,3,4-thiadiazol

Roztok 2,0 g 2-/4-/1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-fenyl/-5-karboxy-1,3,4-thiadiazolu, 1,77 g

2-/(1H)-benzotriazol-1-yl/-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborátu, 0,72 g hydrochloridu b-alaninmethyl-esteru, 0,75 g 1-hydroxy-(1H)-benzotriazolu a 1,4 g N-methylmorfolinu v 50 ml dimethylformamidu se 5 hodin míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá voda a extrahuje se vodná fáze ethylacetátem. Organická fáze se suší nad síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se chromatografuje přes silikagel pomocí methylenchloridu/methanolu (9:1) a produkt získaný po odstranění rozpouštědla se rozetře s ethylacetátem a odsaje.

Výtěžek: 1,5 g (62 % teorie)

teplota tání: 176 až 178 °C

R_F-hodnota: 0,76 (silikagel, ethylacetát/cyklohexan= 4:1)

Příklad 2

Hydrochlorid 2-//2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-aminokarbonyl/-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,3,4-thiadiazolu

Roztok 1,4 g 2-/4-/1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl)-fenyl/-5-//2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-aminokarbonyl/-1,3,4-thiadiazolu ve 40 ml dioxanu a 40 ml etheru nasyceného chlorovodíkem se 2,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Vyloučený produkt se odsaje a promyje se etherem.

Výtěžek: 1,05 g (85 % teorie)

teplota tání: 250 až 255 °C,

hmotové spektrum: M⁺ = 374

R_F -hodnota: 0,16 (silikagel, methylenchlorid/methanol/konc.amoniak= 9:1:0,1)

Analogicky se získají následující sloučeniny:

1) Hydrochlorid 2-/4-(methoxykarbonyl)-butyl/-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,3,4-thiadiazolu

hmotové spektrum: $(M+H)^+ = 360$

R_F -hodnota: 0,70 (silikagel, methylenchlorid/methanol/
konc.amoniak = 4:1:0,25)

2) hydrochlorid 2-/cis-4-(methoxykarbonyl)-cyklohexyl/-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,3,4-thiadiazolu

Reakční roztok se přidá směsí s chlorovodíkem nasyceným methanolem. Po jedné hodině míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku.

hmotové spektrum: $M^+ = 385$

R_F -hodnota: 0,45 (silikagel, methylenchlorid/methanol/
konc.amoniak = 4:1:0,25)

3) hydrochlorid 2-/trans-4-(methoxykarbonyl)-cyklohexyl/-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,3,4-thiadiazolu

Reakce se provádí ve směsi 1:1:1 dioxanu, chlorovodíkem nasyceného etheru a chlorovodíkem nasyceného methanolu. Po třech hodinách míchání se vyloučený produkt odsaje a promyje etherem.

hmotové spektrum: $M^+ = 385$

R_F -hodnota: 0,67 (silikagel, methylenchlorid/methanol/
konc.amoniak = 4:1:0,25)

4) dihydrochlorid 2-/trans-4-(methoxykarbonyl)-cyklohexyl/-4-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-imidazolu

5) hydrochlorid 2-/trans-4-(methoxykarbonyl)-cyklohexyl/-4-/3,4-dehydro-4-piperidyl/-fenyl/-1,3-thiazolu

6) dihydrochlorid 2-//3-(methoxykarbonyl)-propyl/-amino-4-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,3-thiazolu

7) dihydrochlorid 2-/trans-4-(methoxykarbonyl)-cyklohexyl/-5-/4-(1-piperaziny)-fenyl/-1,3,4-thiadiazolu

8) 4-/4-/2-(ethoxykarbonyl)-ethyl/-fenyl/-2-/2-(4-piperidyl)-ethyl/-1,3-thiazolu

9) dihydrochlorid 4-/4-/2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-fenyl/-2-/2-(4-piperidyl)-ethyl/-imidazolu

10) dihydrochlorid 4-/4-/2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-fenyl/-1-methyl-2-/2-(4-piperidyl)-ethyl/-imidazolu

11) hydrát dihydrochloridu 4-/4-/2-(ethoxykarbonyl)-ethyl/-fenyl/-2-methyl-1-/2-(4-piperidyl)-ethyl/-imidazolu

Reakce se provádí v ethanolu za přídavku etherické kyseliny chlorovodíkové.

R_p-hodnota: 0,48 (reverzní fáze, RP8, methanol/5%
roztok chloridu sodného= 6:4)

elementární analýza: .1,95HCl . H₂O

vypočteno 57,82 % C, 7,70 % H, 9,15 % N, 14,95 % Cl

nalezeno 57,62 % C, 7,68 % H, 9,16 % N, 15,07 % Cl

12) dihydrochlorid 2-/4-/2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-fenyl/-1-methyl-4-/(3-pyrrolidinyl)-oxymethyl/-imidazolu

13) hydrochlorid 4-/4-/2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-2-/N-/(4-piperidyl)karbonyl/-N-methyl-amino/-1,3-thiazolu

14) hydrochlorid 2-/4-/2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-fenyl/-4-/(4-piperidyl)-aminokarbonyl/-1,3-thiazolu

15) hydrochlorid 2-/2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-4-/N-/(4-piperidyl)-karbonyl/-N-methyl-amino/-fenyl/-1,3-thiazolu

16) hydrochlorid 2-/2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-5-/2-/2-(4-piperidyl)-ethyl/-5-pyrimidinyl/-1,3,4-thiadiazolu

17) dihydrát dihydrochloridu 4-/2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-2-/4-/(4-piperidyl)methyloxy/-fenyl/-1,3-thiazolu

Reakce se provádí v chlorovodíkem nasyceném methanolu.

Sraženina se odsaje a promyje terc.butylmethyletherem.

teplota tání: 95 až 98 °C

R_F-hodnota: 0,28 (reverzní fáze, RP8, methanol/5% roztok chloridu sodného = 6:4)

18) hydrochlorid 4-/4-/(methoxykarbonyl)-methyloxy/-fenyl/-2-/2-(4-piperidyl)-ethyl/-1,3-thiazolu

19) hydrochlorid 2-/trans-4-(ethoxykarbonyl)-cyklohexyl/-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,3,4-thiadiazolu

Reakce se provádí ve směsi 2:1 methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové. Produkt se zpracuje se směsí ethanolu a etherické kyseliny chlorovodíkové. Teplota tání: 274 až 280 °C (rozkl.).

R_F-hodnota: 0,41 (silikagel, methylenchlorid/methanol= 9:1)

20) hydrochlorid 2-/trans-4-(ethoxykarbonyl)-cyklohexyl/-5-/1-(4-piperidyl)-4-piperidyl/-1,3,4-thiadiazolu

Postupuje se analogicky 19).

Teplota tání: >320 °C

R_F-hodnota: 0,67 (reverzní fáze, destička RP18, methanol/5% roztok chloridu sodného = 6:4)

Příklad 3

Hydrochlorid 2-/(2-karboxyethyl)-aminokarbonyl/-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,3,4-thiadiazolu

Suspenze hydrochloridu 2-//2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-aminokarbonyl/-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,3,4-thiadiazolu (550 mg) ve 100 ml 6N kyseliny chlorovodíkové se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Po přidavku dalších 500 ml 6N kyseliny chlorovodíkové se míchá další hodinu, Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a surový produkt se rozetře s malým množstvím vody a odsaje.

Výtěžek: 480 mg (91 % teorie)

Hmotové spektrum: M^+ = 360

R_F -hodnota: 0,06 (silikagel, methylenchlorid/methanol/
konc.amoniak = 4:1:0,25)

Analogicky se získají následující sloučeniny:

1) 2-(4-karboxybutyl)-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,3,4-oxadiazol

Surový produkt se čistí chromatografií.

Hmotové spektrum: M^+ = 329

R_F -hodnota: 0,35 (silikagel, methylenchlorid/methanol/
konc.amoniak = 2:1:0,25)

2) hydrochlorid 2-(cis-4-karboxycyklohexyl)-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,3,4-thiadiazolu

teplota tání: $>310^\circ\text{C}$

hmotové spektrum: M^+ = 371

R_F -hodnota: 0,17 (silikagel, methylenchlorid/methanol/
kon.amoniak = 4:1:0,25)

3) hydrochlorid 1-/6-(4-amidino-fenyl)-3-pyridaziny/-4-/2-(n-butansulfonylamino)-2-karboxy-ethyl/-imidazolu

hmotové spektrum: $(M+H)^+ = 472$

R_F -hodnota: 0,20 (silikagel, methylenchlorid/methanol/
konc.amoniak = 2:1:0,25)

4) 4-/4-(2-karboxy-ethyl)-fenyl/-2-/2-(4-piperidyl)-ethyl/-1,3-thiazol

Produkt podle příkladu 9 se zahřívá se 3N kyselinou chlorovodíkovou jednu hodinu na parní lázni.

teplota tání: rozklad při 168 °C

R_F -hodnota: 0,38 (reverzní fáze RP8, methanol/5% roztok chloridu sodného= 6:4)

5) dihydrochlorid 2-(trans-4-karboxycyklohexyl)-4-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-imidazolu

6) dihydrochlorid 2-(trans-4-karboxycyklohexyl)-1-methyl-4-/4-(1-methyl-4-piperidyl)-fenyl/-imidazolu

7) dihydrochlorid 2-(trans-4-karboxycyklohexyl)-1-methyl-4-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-imidazolu

8) hydrochlorid 2-(trans-4-karboxycyklohexyl)-4-/4-(3,4-dehydro-4-piperidyl)-fenyl/-1,3-thiazolu

9) dihydrochlorid 2-(3-karboxypropyl)-amino/-4-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,3-thiazolu

10) dihydrochlorid 2-(trans-4-karboxycyklohexyl)-5-/4-(1-piperaziny/-fenyl/-1,3,4-thiadiazolu

11) dihydrochlorid 4-/4-(2-karboxy-ethyl)-fenyl/-2-/2-(4-piperidyl)-ethyl/-imidazolu

12) dihydrochlorid 4-/4-(2-karboxy-ethyl)-fenyl/-1-methyl-2-/2-(4-piperidyl)-ethyl/-imidazolu

13) hydrát dihydrochloridu 4-/4-(2-karboxy-ethyl)-fenyl/-2-methyl-1-/2-(4-piperidyl)-ethyl/-imidazolu

R_f-hodnota: 0,64 (reverzní fáze, RP8, methanol/5% roztok chloridu sodného = 6:4)

elementární analýza: . 1,95 HCl . 0,6 H₂O:

vypočteno 56,77 % C, 7,37 % H, 9,84 % N, 16,40 % Cl

nalezeno 56,77 % C, 7,13 % H, 9,93 % N, 16,34 % Cl

14) dihydrochlorid 2-/4-(2-karboxy-ethyl)-fenyl/-1-methyl-4-/(3-pyrrolidinyl)-oxymethyl/-imidazolu

15) hydrochlorid 4-/4-(2-karboxy-ethyl)-fenyl/-2-/N-/(4-piperidyl)-karbonyl/-N-methyl-amino/-1,3-thiazolu

16) hydrochlorid 2-/4-(2-karboxy-ethyl)-fenyl/-4-/(4-piperidyl).aminokarbonyl/-1,3-thiazolu

17) hydrochlorid 2-(2-karboxy-ethyl)-4-/4-/N-/(4-piperidyl)-karbonyl/-N-methyl-amino/-fenyl/-1,3-thiazolu

18) hydrochlorid 2-(2-karboxy-ethyl)-5-/2-/2-(4-piperidyl)-ethyl/-5-pyrimidinyl/-1,3,4-thiadiazolu

19) hydrochlorid 1-/3-(4-amidino-fenyl)-6-pyridazinyl/-3-/2-karboxy-2-(fenylsulfonylamino)-ethyl/-indolu

20) hydrochlorid 2-(4-amidino-fenyl)-4-/4-/2-(acetyl-amino)-2-karboxy-ethyl/-fenyl/-5-methyl-1,3-thiazolu

21) hydrochlorid 4-(4-amidino-fenyl)-2-/4-/2-(methansulfonylamino)-2-karboxy-ethyl/-fenyl/-1-methyl-imidazolu

22) Hydrát dihydrochloridu 4-(2-karboxy-ethyl)-2-/4-/4-(4-piperidyl)-methoxy/-fenyl/-1,3-thiazolu
teplota tání: rozklad při 225 °C
 R_F -hodnota: 0,36 (reverzní fáze, RP8, methanol/5% roztok chloridu sodného = 6:4)

23) hydrochlorid 4-/4-(karboxymethoxy)-fenyl/-2-/2-(4-piperidyl)-ethyl/-1,3-thiazolu

24) hydrochlorid 4-/4-(2-karboxyethyl)-fenyl/-2-/2-(4-pyridyl)-ethyl/-1,3-thiazolu

25) dihydrochlorid 4-/4-(2-karboxy-ethyl)-cyklohexyl/-1-/2-(4-chinnuklidinyl)-ethyl/-2-methyl-imidazolu

26) 2-/4-(1-benzyl-4-piperazinyl)-fenyl/-5-(trans-4-karboxycyklohexyl)-1,3,4-thiadiazol
hmotové spektrum: M^+ = 462
 R_F -hodnota: 0,15 (reverzní fáze destička RP8, methanol/5% roztok chloridu sodného = 6:4)

27) 2-(trans-4-karboxy-cyklohexyl)-5-/1-(4-piperidyl)-4-piperidyl/-1,3,4-thiadiazol
teplota tání: 320 °C
 R_F -hodnota: 0,67 (reverzní fáze, destička RP8, methanol/5% roztok chloridu sodného = 6:4)

Příklad 4

2-/4-/1-(terc. Butyloxykarbonyl)-4-piperidyl)-fenyl/-5-
/4-(methoxykarbonyl)-butyl/-1,3,4-thiadiazol

Roztok 2,4 g N-/4-/1-(terc. butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-benzoyl/-N'-//4-(methoxykarbonyl)-butyl/-karbonyl/-hydrazinu a 2,1 g 2,4-bis-(4-methoxyfenyl)-1,3-dithia-2,4-difosfetan-2,4-disulfidu (Lawessonovo činidlo) ve 40 ml tetrahydrofuranu se zahřívá 30 minut pod refluxem. Rozpouštědlo se potom odpaří za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje přes silikagel. Výtěžek: 2,4 g (kvantitativní),

teplota tání: 111 až 113 °C

hmotové spektrum: M^+ = 459

R_F -hodnota: 0,38 (silikagel, ethylacetát/cyklohexan= 1:1).

Analogicky se získají následující sloučeniny:

1) 2-/4-/1-(terc. butyloxykarbonyl)-4-piperidyl)-fenyl/-5-/cis-4-(methoxykarbonyl)-cyklohexyl/-1,3,4-thiadiazol
teplota tání: 130 až 132 °C

hmotové spektrum: M^+ = 485

R_F -hodnota: 0,49 (silikagel, ethylacetát/cyklohexan= 1:1)

2) 2-/4-/1-(terc. butyloxykarbonyl)-4-piperidyl)-fenyl/-5-/trans-4-(methoxykarbonyl)-cyklohexyl/-1,3,4-thiadiazol

teplota tání: 180 až 182 °C

R_F -hodnota: 0,57 (silikagel, cyklohexan/ethylacetát= 1:1)

3) 2-/4-/4-(terc.butyloxykarbonyl)-1-piperaziny/-fenyl/-5-/trans-4-(methoxykarbonyl)-cyklohexyl/-1,3,4-thiadiazol

4) 2-/4-/1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-fenyl/-5-/trans-4-(ethoxykarbonyl)-cyklohexyl/-1,3,4-thiadiazol
teplota tání 164 až 166 °C
 R_f -hodnota: 0,78 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

5) 2-/trans-4-(ethoxykarbonyl)-cyklohexyl/-5-/4-(1-benzyl-4-piperaziny/-fenyl/-1,3,4-thiadiazol
teplota tání: 166 až 170 °C
 R_f -hodnota: 0,63 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

6) 2-/1-/1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-4-piperidyl/-5-/trans-4-(ethoxykarbonyl)-cyklohexyl/-1,3,4-thiadiazol
 R_f -hodnota: 0,49 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

Příklad 5

Hydrochlorid 2-(4-karboxybutyl)-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,3,4-thiadiazolu

Roztok 1,0 g hydrochloridu 2-/4-(methoxykarbonyl)-butyl/-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,3,4-thiadiazolu a 0,22 g hydrátu hydroxidu lithného ve 30 ml tetrahydrofuranu a 24 ml vody se 60 minut míchá při teplotě místnosti. Reakční roztok se okyselí 1N kyselinou chlorovodíkovou. Přebytek tetrahydrofuranu se odpaří za sníženého tlaku a sraženina se odsaje a promyje se malým množstvím vody.

Výtěžek: 0,80 g (83 % teorie)

hmotové spektrum: $M^+ = 345$

R_F -hodnota: 0,18 (silikagel, methylenchlorid/methanol/
konc.amoniak = 4:1:0,25)

Analogicky se získají následující sloučeniny:

1) 3-(4-karboxy-cyklohexyl)-4-fenyl-5-/4-(4-piperidyl)-
fenyl/-1,2,4-triazol

Po okyselení se směs rozpouštědel odpaří za sníženého
tlaku a surový produkt se chromatografuje přes silikagel.

hmotové spektrum: $M^+ = 430$

R_F -hodnota: 0,12 (silikagel, methylenchlorid/methanol/
konc.amoniak = 4:1:0,25)

2) 3-(4-karboxybutyl)-4-fenyl-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-
1,2,4-triazol

Po okyselení se směs rozpouštědel odpaří za sníženého
tlaku a surový produkt se chromatografuje přes silikagel.

hmotové spektrum: $M^+ = 404$

R_F -hodnota: 0,24 (silikagel, methylenchlorid/methanol/
konc.amoniak = 2:1:0,25)

3) hydrochlorid 2-(trans-4-karboxy-cyklohexyl)-5-/4-(4-
piperidyl)-fenyl/-1,3,4-thiadiazolu

hmotové spektrum: $M^+ = 371$

R_F -hodnota: 0,09 (silikagel, methylenchlorid/methanol/
konc.amoniak = 4:1:0,25)

4) 2-(4-karboxy-cyklohexyl)-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-
1,3,4-oxadiazol

Po okyselení se směs rozpouštědel odpaří za sníženého tlaku a surový produkt se chromatografuje přes silikagel.

hmotové spektrum: $M^+ = 355$

R_F -hodnota: 0,09 (silikagel, methylenchlorid/methanol/
konc.amoniak = 4:1:0,25)

5) hydrochlorid 2-(trans-4-karboxy-cyklohexyl)-5-/4-(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidyl)-fenyl/-1,3,4-thiazolu

6) dihydrochlorid 2-(trans-4-karboxy-cyklohexyl)-4-/4-(4-kyano-4-piperidyl)-fenyl/-1-methyl-imidazolu

Příklad 6

2-/4-(Methoxykarbonyl)-butyl/-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,3,4-oxadiazolu

Roztok 2,0 g N-/4-/1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-benzoyl/-N'-//4-(methoxykarbonyl)-butyl/-karbonyl/-hydrazinu a 0,3 ml pyridinu v 18 ml thionylchloridu se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Potom se zahřívá 45 minut na teplotu refluxu. Přebytek thionylchloridu se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se smísí s toluenem a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje přes silikagel.

Výtěžek: 0,24 g (15 % teorie)

hmotové spektrum: $M^+ = 343$

R_F -hodnota: 0,16 (silikagel, methylenchlorid/methanol/
konc.amoniak = 8:1:0,1)

Analogicky se získá následující sloučenina:

1) 2-/4-(methoxykarbonyl)-cyklohexyl/-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,3,4-oxadiazol

hmotové spektrum: $M^+ = 369$

R_F -hodnota: 0,24 (silikagel, methylenchlorid/methanol/
konc.amoniak = 9:1)

Příklad 7

3-/4-(Methoxykarbonyl)-cyklohexyl/-4-fenyl-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,2,4-triazol

K roztoku 785 mg anilinu v 5 ml 1,2-dichlorbenzenu se přidá 220 mg chloridu fosforitého a krátce se zahřívá na 60 °C. Potom se přidá 700 mg N-/4-/4-(terc.butyl-oxykarbonyl)-4-piperidyl/benzoyl/-N'-//cis-4-(methoxykarbonyl)-cyklohexyl/-karbonyl/-hydrazinu a zahřívá se 2,5 hodiny pod refluxem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá voda a stejné množství 1N hydroxidu sodného až do alkalické reakce roztoku. Vodná fáze se extrahuje jednou methylenchloridem a jednou ethylacetátem. Spojené organické fáze se suší nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje přes silikagel.

Výtěžek: 550 mg (86 % teorie)

hmotové spektrum: $(M+H)^+ = 445$

R_F -hodnota: 0,36 (silikagel, methylenchlorid/methanol/
konc.amoniak = 4:1:0,25)

Analogicky se získá následující sloučenina:

1) 3-/4-(methoxykarbonyl)-butyl/-4-fenyl-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,2,4-triazol

R_F -hodnota: 0,34 (silikagel, methylenchlorid/methanol/
konc.amoniak = 4:1:0,25)

Příklad 8

1-/6-(4-Amidino-fenyl)-3-pyridazinyl/-4-/2-(n-butansulfonylamino)-2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-imidazol

Do roztoku 700 mg 4-/2-(n-butansulfonylamino)-2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-1-/6-(4-kyanefenyl)-3-pyridazinyl/-imidazolu ve 250 ml bezvodého methanolu se zavádí při 0 °C za míchání po jednu hodinu chl. vodík. Po 16-hodinovém míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku při teplotě lázně 30 °C. Zbytek se rozpustí v 50 ml bezvodého methanolu a po přidavku 3 g uhlíčitanu amonného se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti. Sraženina se odsaje a potom se promyje bezvodým methanolem. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje přes silikagel.

Výtěžek: 250 mg (34 % teorie)

teplota tání: 227 až 229 °C

hmotové spektrum: $(M+H)^+ = 486$

R_F-hodnota: 0,09 (silikagel, methylenchlorid/methanol/konc.amoniak = 4:1:0,25).

Analogicky se získají následující sloučeniny:

- 1) 1-/3-/4-amidino-fenyl/-6-pyridazinyl/-3-/2-(methoxykarbonyl)-2-(fenylsulfonylamino)-ethyl/-indol
- 2) 4-/4-/2-(acetylamino)-2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-fenyl/-2-(4-amidino-fenyl)-5-methyl-1,3-thiazol
- 3) 4-/4-amidino-fenyl/-1-methyl-2-/4-/2-(methansulfonylamino)-2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-fenyl/-imidazol.

Příklad 9

2-/2-/1-(terc. Butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-ethyl/-4-
/4-/2-(ethoxykarbonyl)-ethyl/-fenyl/-1,3-thiazol

Roztok 550 mg 1-(terc. butyloxykarbonyl)-4-(2-thio-
amido-ethyl)-piperidinu a 530 mg ethylesteru kyseliny
3-/4-(2-chloracetyl)-fenyl/-propionové ve 30 ml methanolu
se zahřívá 14 hodin pod refluxem. Při teplotě místnosti
se přikape potom 500 mg ethyldiisopropylaminu a roztok
di-terc. butylesteru kyseliny pyrouhličitě. Míchá se 10
minut při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odstraní
za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje přes si-
likagel.

Výtěžek: 300 mg (32 % teorie)

R_F-hodnota: 0,26 (silikagel, cyklohexan/ethylacetát=
8:2)

Příklad 10

2-/4-//1-(terc. Butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-methyloxy/-
fenyl/-4-/2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-1,3-thiazol

K roztoku 4,09 g 2-(4-hydroxy-fenyl)-4-/2-(methoxy-
karbonyl-ethyl/-1,3-thiazolu v 1000 ml bezvodého di-
methylformamidu se přidá 1,7 g terc. butylátu draselného
a míchá se 15 minut při teplotě místnosti. Přidá se 4,5
g 1-/terc. butyloxy)-4-(mesyloxymethyl)-piperidinu a zahřívá
se 24 hodin na 60 °C. Po přidavku dalších 0,9 g terc.
butylátu draselného a 2,2 g 1-(terc. butyloxy-karbonyl)-

4-(mesyloxymethyl)-piperidinu se 2 dny míchá při 60 °C. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje přes silikagel.

Výtěžek: 4,3 g (68 % teorie)

teplota tání: 75 až 77 °C

R_F-hodnota: 0,70 (silikagel, methylenchlorid/ethylacetát = 4:1)

Příklad 11

1-/2-/1-(terc. Butyloxykarbonyl)-4-piperidyl/-ethyl/-4-/4-/2-(ethoxykarbonyl)-ethyl/-fenyl/-2-methyl-imidazol

Suspenze 820 mg 4-/4-/2-(ethoxykarbonyl)-ethyl/-fenyl/-2-methyl-imidazolu a 140 mg 55% hydridu sodného v minerálním oleji v 5 ml dimethylformamidu se 30 minut míchá při teplotě místnosti. Potom se přidá 980 mg 1-(terc. butyloxykarbonyl)-4-/2-(methansulfonyloxy)-ethyl/-piperidinu a míchá se 2 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku odpaří a zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Po neutralizaci vodné fáze 2N kyselinou citronovou se vodná fáze vícekrát extrahuje ethylacetátem. Spojené ethylacetátové fáze se promyjí vodou, suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje přes oxid hlinitý aktivity III cyklohexanem/ethylacetátem (1:1).

Výtěžek: 650 mg (43 % teorie)

R_F-hodnota: 0,29 (oxid hlinitý N, cyklohexan/ethylacetát = 1:1)

Příklad 12

Hydrochlorid 2-/trans-4-(isobutyloxykarbonyl)-cyklohexyl/-5-/4-(4-piperidyl)fenyl/-1,3,4-thiadiazolu

Do míchané suspenze 0,5 g hydrochloridu 2-(trans-4-karboxycyklohexyl)-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,3,4-thiadiazolu ve 25ml isobutanolu se zavádí 1,5 hodiny plyný chlorovodík. Dále se míchá 16 hodin při teplotě místnosti, odpaří se, zbytek se rozetře s acetonem a odsaje.

Výtěžek: 0,54 g (95 % teorie)

teplota tání: 265 až 267 °C

R_F-hodnota: 0,63 (reverzní fáze destička RP18, methanol/5% roztok chloridu sodného = 6:4)

Analogicky se získá následující sloučenina:

1) hydrochlorid 2-/trans-4-(isopropyloxykarbonyl)-cyklohexyl/-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,3,4-thiadiazolu

R_F-hodnota: 0,67 (silikagel, methylenchlorid/methanol/konc.amoniak = 4:1:0,25)

Příklad 13

2-(trans-4-Karboxy-cyklohexyl)-5-/4-(1-piperaziny)-fenyl/-1,3,4-thiadiazol

0,08 g 2-/4-(1-benzyl-4-piperaziny)-fenyl/-5-(trans-4-karboxycyklohexyl)-1,3,4-thiadiazolu se ve 30 ml dimethylformamidu při teplotě místnosti 7 dní zpracovává s vodíkem při 0,1 MPa.

R_F-hodnota: 0,29 (reverzní fáze destička RP18, methanol/5% roztok chloridu sodného= 6:4)

Analogicky se získá následující sloučenina:

1) hydrochlorid 2-/trans-4-(ethoxykarbonyl)-cyklohexyl/-
5-/4-(1-piperaziny)-fenyl/-1,3,4-thiadiazolu
 R_f -hodnota: 0,35 (silikagel, methylenchlorid/methanol=
9:1)
hmtové spektrum: $M^+ = 400$

Příklad 14

Suchá ampule s 2,5 mg účinné látky na 1 ml

Složení:

účinná látka	2,5 mg
mannitol	50,0 mg
voda pro injekční účely ad	1 ml

Příprava:

Účinná látka a mannitol se rozpustí ve vodě. Po rozplnění se suší vymražením. Rozpuštění na roztok pro použití se provede vodou pro injekce.

Příklad 15

Suchá ampule se 35 mg účinné látky na 2 ml

Složení:

účinná látka:	35,0 mg
mannitol	100,0 mg
voda pro injekční účely ad	2,0 ml

Příprava:

Účinná látka a mannitol se rozpustí ve vodě. Po rozplnění se suší vymražením.

Rozpuštění na roztok připravený k použití se provede vodou pro injekční účely.

Příklad 16

Tableta s 50 mg účinné látky

Složení:

1) účinná látka	50,0 mg
2) mléčný cukr	98,0 mg
3) kukuřičný škrob	50,0 mg
4) polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
5) stearát hořečnatý	2,0 mg
	215,0 mg

Příprava:

1), 2) a 3) se smísí a granulují s vodným roztokem 4). K sušenému granulátu se přimísí 5). Z této směsi se lisují tablety, biplanární s oboustrannou fazetou a dělící rýhou na jedné straně. Průměr tablet: 9 mm.

Příklad 17

Tablety s 350 mg účinné látky

Složení:

1) účinná látka	350,0 mg
2) mléčný cukr	136,0 mg
3) kukuřičný škrob	80,0 mg
4) polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
5) stearát hořečnatý	4,0 mg
	600,0 mg

Příprava:

1), 2) a 3) se smísí a granulují s vodným roztokem 4). K sušenému granulátu se přimísí 5). Z této směsi se lisují tablety, biplanární s oboustrannou fazetou a jednostranně opatřené dělicí rýhou. Průměr tablety: 12 mm.

Příklad 18

Kapsle s 50 mg účinné látky

Složení:

1) účinná látka	50,0 mg
2) sušený kukuřičný škrob	58,0 mg
3) práškovany mléčný cukr	50,0 mg
4) stearat hořečnatý	2,0 mg
	160,0 mg

Příprava:

1) se rozetře se 3). K této hmotě se přidá směs 2) a 4) za intenzivního míchání.

Tato práškovitá směs se naplní na kapslovacím zařízení do tvrdých želatinových zasouvacích kapslí velikosti 3.

Příklad 19

Kapsle s 350 mg účinné látky

Složení:

1) účinná látka	350,0 mg
2) sušený kukuřičný škrob	46,0 mg
3) práškovany mléčný cukr	30,0 mg
4) stearat hořečnatý	4,0 mg
	430,0 mg

Příprava:

1) se rozetře se 3). K této hmotě se za intenzivního míchání přidá směs 2) a 4).

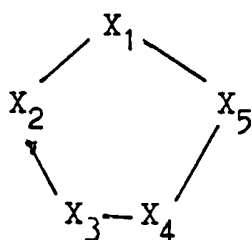
Tato práškovitá směs se naplní na kapslovacím zařízení do tvrdých želatinových zasouvacích kapslí velikosti 0.

Dr. Zdenka Koreizová
Dr. ZDENKA KOREIZOVÁ

č.j.	113569
DOŠLO	08. III 94
URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	
PŘÍL.	

P A T E N T O V É N A Ř O K Y

1. Pětičlenné heterocykly obecného vzorce I

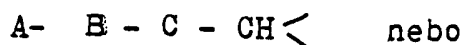
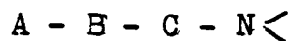


(I)

kde

- i) s podmínkou, že pětičlenný heterocyklický kruh neznamení pyrrolidinový, pyrrolinový, pyrrolinonový nebo pyrrolidinonový kruh a obsahuje alespoň jeden atom uhlíku a
- ii) s výjimkou sloučenin 3-(4-amidino-fenyl)-1-/4-(2-amino-2-karboxy-ethyl)-fenyl/-1H-pyrazol-5-onu a 3-(4-amidino-fenyl)-1-/4-(2-amino-2-methoxykarbonyl-ethyl)-fenyl/-2H-pyrazol-5-onu,

jeden ze zbytků X_1 až X_5 znamená skupinu vzorců



A znamená popřípadě 1 až 4 alkylskupinami, hydroxy-, alkoxy-, fenylalkoxy-, kyano-, aminokarbonyl-, karboxy-, alkoxy-karbonyl- nebo fenylalkoxykarbonylovou skupinou substituovanou cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, ve které je jedna nesubstituovaná methylenová skupina nahrazena skupinou $R_a-N<$, kde

R_a znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s celkem 2 až 6 atomy uhlíku, fenylalkoxykarbonylovou skupinu, alkenyloxykarbonylovou skupinu s celkem 4 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylkarbonylovou skupinu s celkem 6 až 8 atomy uhlíku nebo $R_1-CO-O-(R_2CH)-O-CO$ -skupinu, kde

R_1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu, alkoxy-skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkoxy-skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu a

R_2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

a dále v takto vytvořených 6- nebo 7-členných azacykloalkylových skupinách jedna $>CH-$ jednotka v poloze 4 může být nahrazena atomem dusíku nebo v takto vytvořených 5- až 7-členných azacykloalkylových skupinách jedna $-CH_2-CH<$ jednotka může být nahrazena $-CH=C<$ jednotkou a v takto vytvořených piperazinylových nebo homopiperazinylových kruzích methylenová skupina, která sousedí s atomem dusíku v poloze 4, může být nahrazena karbonylovou skupinou,

pyridylovou nebo chinuklidinylovou skupinu, nebo také, když

D znamená $R_3R_4N-CO-NR_5$ nebo $R_6-SO_2-NR_3$ -skupinou substituovanou alkylenovou nebo alkenylenovou skupinu vždy s až 8 atomy uhlíku, kde R_3 až R_5 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vždy každý atom vodíku, alkylovou nebo fenylalkylovou skupinu a

R_6 představuje alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylalkylovou nebo fenylovou skupinu,

nebo E představuje hydroxy-, alkoxy-, alkylsulfenyl-, R_3R_4N- , R_3O-CO- , R_6CO-NR_3- , $R_6O-CO-NR_3-$, $R_6SO_2-NR_3-$ nebo $R_3R_4N-CO-NR_5$ -skupinou substituovanou přímou nebo rozvětvenou alkylenovou nebo alkenylenovou skupinu vždy s až 5 atomy uhlíku, kde R_3 až R_6 mají výše definovaný význam,

fenylovou skupinu, která v poloze 4 je substituována R_aNH-CH_2- nebo $R_aNH-C(=NH)-$ skupinou, nebo fenylovou skupinou, na kterou je přes dva sousedící atomy uhlíku skupinou R_aNH- substituovaná n-alkylenové můstková skupina se 3 nebo 4 atomy uhlíku, kde R_a má vždy výše uvedený význam,

B znamená vazbu, alkylenovou skupinu, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-CONR_3-$, $-R_3NCO-$, $-CH_2NR_3-$, $-NR_3CH_2-$, $-SO_2NR_3-$ nebo $-NR_3SO_2-$ skupinu, kde R_3 má výše uvedený význam a atom kyslíku nebo dusíku zbytku B není přímo spojen s atomem dusíku zbytku A nebo 5-ti členného heterocyklu,

C znamená fenylenovou skupinu, která může být mono nebo disubstituována atomem fluoru, chloru nebo bromu,

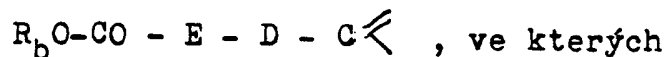
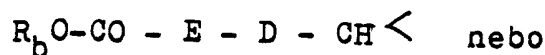
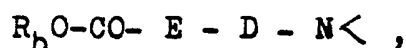
alkylovou, trifluormethylovou, hydroxylovou, alkoxylovou, alkylsulfenylovou, alkylsulfinylovou nebo alkylsulfonylovou skupinou, kde substituenty mohou být stejné nebo rozdílné,

pyridinylenovou, pyrimidinylenovou, pyrazinylenovou nebo pyridazinylenovou skupinu, která může být vždy substituována v uhlíkatém zbytku atomem chloru, alkylovou nebo alkoxy-skupinou,

1,4-cyklohexenylen-, 1,3-piperidinylen-, 1,4-piperidinylen- nebo 1,4-piperazinylenovou skupinu nebo

také pokud A nepředstavuje pyridylovou skupinu a současně B alkylenovou, -CONH- nebo CH_2S -skupinu, vyzbu, přičemž současně B může jen tehdy představovat vazbu, je-li A amidinofenylová skupina,

druhý ze zbytků X_1 až X_5 představuje skupinu vzorců



D znamená $-\text{CO}-\text{NR}_3-$, $-\text{NR}_3-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_3$ nebo $-\text{NR}_3-\text{SO}_2$ -skupinu, popřípadě hydroxy-, alkoxy-, alkylsulfenyl-, $\text{R}_3\text{R}_4\text{N}-$, $\text{R}_3\text{O}-\text{CO}-$, $\text{R}_6\text{CO}-\text{NR}_3-$, $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_3-$, $\text{R}_6\text{SO}_2-\text{NR}_3-$ nebo $\text{R}_3\text{R}_4\text{N}-\text{CO}-\text{NR}_5$ -skupinou substituovanou přímou nebo rozvětvenou alkylenovou nebo alkenylenovou skupinu, ve které vždy může alkylová část obsahovat 1 až 8 atomů uhlíku a alkenylová část 2 až 8 atomů uhlíku a R_3 až R_6 mají výše uvedený význam,

fenylenovou skupinu, která může být mono nebo disubstituována atomem fluoru, chloru nebo bromu, alkyl-, trifluormethyl-, hydroxy, alkoxy, alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl- nebo alkylsulfonylovou skupinou,

pyridinylen-, pyrimidinylen-, pyrazinylen-, pyridazinylen- nebo triazinylenovou skupinu, které vždy v uhlíkatém zbytku mohou být substituovány atomem chloru, alkylovou nebo alkoxy skupinou, přičemž navíc jedna nebo dvě $-\text{CH}=\text{N}-$ skupiny mohou být nahrazeny $-\text{CO}-\text{NR}_3$ -skupinou, kde R_3 má výše definovaný význam a jeden z atomů dusíku místo na a jeden z atomů dusíku místo na zbytek R_3 může být také navázán na zbytek E, pokud tento neznámá vazbu a není připojen přes atom kyslíku nebo atom síry na zbytek D, nebo může být připojen ke kruhovému atomu kteréhokoliv ze zbytků X_1 až X_5 ,

popřípadě alkylovou, fenylalkylovou nebo fenylovou skupinou substituovanou cykloalkylenovou skupinu se 4 až 5 atomy uhlíku, ve které jedna $>\text{CH}$ -jednotka může být nahrazena atomem dusíku a dále methylenová skupina sousedící s atomem dusíku může být nahrazena karbonylovou skupinou,

popřípadě alkylovou, fenylalkylovou nebo fenylovou skupinou substituovanou cykloalkylenovou skupinu se 6 nebo 7 atomy uhlíku, ve které jedna nebo dvě $>\text{CH}$ -jednotky mohou být nahrazeny atomem dusíku, přičemž navíc vždy jedna nebo dvě methylenové skupiny, sousedící s atomem dusíku mohou být nahrazeny karbonylovou skupinou, nebo

alkylenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku spojenou přes zbytek W_1 s kruhovým atomem kteréhokoliv ze zbytků X_1 až X_5 , kde W_1 představuje NR_3 -skupinu, kde R_3 má dříve

definovaný význam, přičemž atom kyslíku nebo síry zbytku W_1 nemůže být přímo navázán na atom dusíku pětičlenného kruhu,

E znamená vazbu, přičemž současně neznámá U vazbu a A 1-methyl- nebo 1-benzyl-4-piperazinylovou skupinu, nebo

popřípadě hydroxy-, alkoxy-, alkylsulfenyl-, R_3R_4N- , R_3O-CO- , R_6CO-NR_3 , $R_6O-CO-NR_3-$, $R_6SO_2-NR_3-$ nebo $R_3R_4N-CO-NR_5-$ skupinou substituovaná přímá nebo rozvětvená alkylenová nebo alkenylenová skupina, ve které vždy alkyl může obsahovat 1 až 5 atomů uhlíku a alkenylenová část 2 až 5 atomů uhlíku a R_3 až R_6 mají výše uvedený význam, nebo

přes zbytek W_2 se zbytkem D spojenou alkylenovou skupinu, ve které W_2 znamená atom kyslíku nebo síry, sulfinyl-sulfonyl-, $-NR_3-$, $-(R_6CO)N-$, $-(R_6SO_2)N-$, $-CONR_3-$ nebo $-NR_3CO-$ skupinu, kde R_3 až R_6 mají výše definovaný význam a kde atom kyslíku nebo síry zbytku W_2 není přímo navázán na atom dusíku zbytku D a

R_b znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylovou nebo cykloalkylalkylovou skupinu vždy s 5 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části nebo skupinu $R_1-CO-O-(R_2CH)-$, ve které R_1 a R_2 mají dříve definovaný význam, přičemž vzdálenost mezi nejvzdálenějším atomem dusíku skupiny A a skupinou $COOR_b$ činí nejméně 11 vazeb,

třetí ze zbytků X_1 až X_5 představuje atom síry, $\text{HN}^<$, $\text{R}_6\text{N}^<$, $\text{R}_7\text{C}^<$ nebo $(\text{R}_7)_2\text{C}^<$ skupinu nebo N-atomu kde R_6 má již definovaný význam a R_7 znamená atom vodíku, alkyl-, fenylalkyl-, fenyl-, alkoxy-, $\text{R}_3\text{R}_4\text{N}-$, $\text{R}_3\text{OCO}-$ nebo $\text{R}_3\text{R}_4\text{N-CO}-$ skupinu, kde R_3 a R_4 mají již definovaný význam,

čtvrtý ze zbytků X_1 až X_5 představuje atom kyslíku, síry, nebo dusíku nebo $\text{R}_7\text{C}^<$ skupinu, kde R_7 má již definovaný význam, nebo také karbonylovou skupinu, pokud tato není mezi dvěma atomy dusíku,

pátý ze zbytků X_1 až X_5 představuje atom dusíku, $\text{R}_7\text{C}^<$ nebo $(\text{R}_7)_2\text{C}^<$ skupinu, kde R_7 má již dříve uvedený význam,

nebo také dva sousedící zbytky ze zbytků X_1 až X_5 znamenají dohromady o-fenyleneovou skupinu,

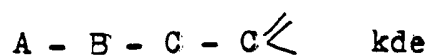
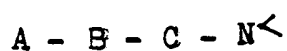
kde, pokud není uvedeno jinak,

výše uvedené alkylové, alkylenové nebo alkoxy-části mohou obsahovat vždy 1 až 3 atomy uhlíku,

jejich tautomery, jejich stereoisomery včetně jejich směsí a jejich soli.

2. Pětičlenné heterocykly obecného vzorce I podle nároku I, kde

první ze zbytků X_1 až X_5 znamená skupinu vzorců



A představuje popřípadě 1 až 4 alkylovými skupinami, hydroxy-, alkoxy-, kyano-, aminokarbonyl-, karboxy- nebo alkoxykarbonylovou skupinou substituovanou cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, ve které je jedna z nesubstituovaných methylenových skupin nahrazena skupinou $R_a-N<$, kde

R_a představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s celkem 2 až 6 atomy uhlíku, fenylalkoxykarbonylovou skupinu, cykloalkoxykarbonylovou skupinu s celkem 6 až 8 atomy uhlíku nebo

$R_1-CO-O-(R_2CH)-O-CO$ -skupinu, kde

R_1 představuje alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu a

R_2 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

a navíc v takto vytvořených 6- nebo 7-členných azacykloalkylových skupinách jedna $>CH-$ jednotka v poloze 4 může být nahrazena atomem dusíku nebo v takto vytvořených 5- až 7-členných azacykloalkylových skupinách jedna $-CH_2-CH<$ jednotka může být nahrazena $-CH=C<$ jednotkou,

pyridyl- nebo chinuklidinylovou skupinu, nebo také, když

D znamená $R_3R_4N-CO-NR_5-$ nebo $R_6-SO_2-NR_3$ -skupinou substituovanou alkylenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, kde

R_3 až R_5 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vždy atom vodíku, alkyl- nebo fenylalkylskupinu a

R_6 představuje alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenyalkylovou nebo fenylovou skupinu,

nebo E představuje R_3R_4N- , R_6CO-NR_3- , $R_6SO_2-NR_3-$, $R_3R_4N-CO-NR_5-$, hydroxy- nebo alkoxy skupinou substituovanou přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu vždy s 1 až 5 atomy uhlíku, kde R_3 až R_6 mají již uvedený význam,

fenylovou skupinu, která v poloze 4 je substituována R_aNH-CH_2- nebo $R_aNH-C(=NH)-$ skupinou, nebo fenylovou skupinu, na kterou je v poloze 3 a 4 připojena n-propylenová nebo n-butylenová můstková skupina, přičemž n-propylenová a n-butylenová můstková skupina je substituována R_aNH -skupinou a R_a má již definovaný význam,

B znamená vazbu, $-CH_2-CH_2-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CONR_3-$ nebo $-R_3NCO-$ skupinu, kde R_3 má již definovaný význam a atom kyslíku nebo dusíku zbytku B není přímo připojen k atomu dusíku zbytku A nebo pětičlenného heterocyklu,

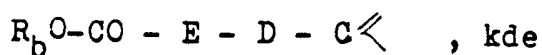
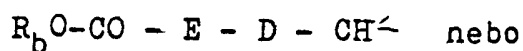
C představuje fenylenovou skupinu, která může být atomem chloru, bromu nebo fluoru, alkyl-, trifluormethyl-, hydroxy- nebo alkoxy skupinami mono nebo di-substituována, přičemž substituenty mohou být stejné nebo rozdílné,

pyridinylen-, pyrimidinylen-, pyrazinylen-, nebo pyridazinylenovou skupinu, které vždy v uhlíkatém zbytku mohou být substituovány alkyl- nebo alkoxy skupinou,

1,4-cyklohexylen-, 1,4-piperidinylen- nebo 1,4-piperazinylenovou skupinu nebo

také poku A nepředstavuje pyridylskupinu a současně B ethylen- nebo CONH-skupinu, vazbu, přičemž současně B jen tehdy může znamenat vazbu, jestliže A znamená amidinofenylovou skupinu,

druhý ze zbytků X_1 až X_5 představuje skupinu vzorců



D představuje $-CO-NR_3-$ nebo $-NR_3-CO-$ skupinu, popřípadě hydroxy-, alkoxy-, R_3R_4N- , R_6CO-NR_3- , $R_6O-CO-NR_3-$, $R_6SO_2-NR_3-$ nebo $R_3R_4N-CO-NR_5-$ skupinou substituovanou přímou nebo rozvětvenou alkylenovou nebo alkenylenovou skupinu, kde vždy alkylenová část může obsahovat 1 až 5 atomů uhlíku a alkenylenová část 2 až 5 atomů uhlíku a R_3 až R_6 mají již uvedený význam,

fenylenovou skupinu, která může být mono nebo disubstituována atomem fluoru, chloru nebo bromu, alkylovými, trifluormethyl-, hydroxy- nebo alkoxyskupinami,

pyridinylen-, pyrimidinylen-, pyrazinylen- nebo pyridazinylen-skupinu, které vždy mohou být na uhlíkatém zbytku substituovány alkyl- nebo alkoxyskupinou,

cyklohexylenovou skupinu, ve které jedna nebo dvě $>CH-$ jednotky mohou být vždy nahrazeny atomem dusíku, přičemž dále může být methylenová skupina sousedící s atomem dusíku nahrazena karbonylovou skupinou, nebo

alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku připojenou přes zbytek W_1 k atomu kruhu každého ze zbytků X_1 až X_5 , kde W_1 představuje NR_3 -skupinu, kde R_3 má již definovaný význam, atom kyslíku nebo atom síry, kde atom kyslíku nebo atom síry zbytku W_1 není přímo navázán na atom dusíku pětičlenného heterocyklu,

* může znamenat 1-methyl- nebo 1-benzyl-4-piperazinylovou skupinu, nebo

popřípadě hydroxy-, alkoxy-, R_3R_4N -, R_6CO-NR_3 -, $R_6O-CO-NR_3$ -, $R_6SO_2-NR_3$ - nebo $R_3R_4N-CO-NR_5$ - skupinou substituovanou přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, kde R_3 až R_6 mají již definovaný význam, nebo

alkylenovou skupinu spojenou se zbytkem D. přes zbytek W_2 , kde W_2 představuje atom kyslíku nebo síry, $-NR_3$ -, $-(R_6CO)N$ - nebo $-(R_6SO_2)N$ - skupinu, kde R_3 až R_6 mají již definovaný význam a přičemž atom kyslíku nebo síry zbytku W_2 není přímo navázán na atom dusíku zbytku D a

R_b představuje atom vodíku. alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku nebo $R_1-CO-O-(R_2CH)$ -skupinu, kde R_1 a R_2 mají již definovaný význam, přičemž vzdálenost mezi nejvzdálenějším atomem dusíku skupiny * a skupinou $COOR_b$ je nejméně 11 vazeb,

třetí ze zbytků X_1 až X_5 představuje $HN<$, $R_6N<$, $R_7C<$ nebo $(R_7)_2C<$ skupinu nebo N-atom, kde R_6 má již definovaný význam a R_7 představuje atom vodíku, alkyl- nebo fenylskupinu,

čtvrtý ze zbytků X_1 až X_5 představuje atom kyslíku, síry nebo dusíku nebo skupinu $R_7C\llcorner$, kde R_7 má již definovaný význam,

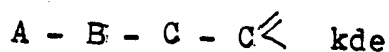
pátý ze zbytků X_1 až X_5 představuje atom dusíku, $R_7C\llcorner$ nebo $(R_7)_2C\llcorner$ skupinu, kde R_7 má již definovaný význam,

nebo také dva sousedící zbytky ze zbytků X_1 až X_5 dohromady znamenají o-fenylenevou skupinu,

jejich tautomery, jejich stereomery včetně jejich směsí a jejich soli.

3. Pětičlenné heterocykly obecného vzorce I podle nároku 1, kde

první ze zbytků X_1 až X_5 představuje skupinu vzorců



A představuje popřípadě v uhlíkatém zbytku 1 až 4 methylskupinami, hydroxy-, methoxy-, kyano- nebo aminokarbonylovou skupinou substituovanou 1,3-pyrrolidinyl-, 1,3-piperidyl- nebo 1,4-piperidylskupinu, kde uvedené pyrrolidinyl- a piperidylskupiny jsou v poloze 1 substituovány zbytkem R_a a

R_a představuje atom vodíku, methylskupinu, ethylskupinu, benzylskupinu nebo alkoxykarbonylskupinu s celkem 2 až 6 atomy uhlíku,

1,4-piperaziny- nebo 3,4-dehydro-1,4-piperidylskupinu, které jsou vždy v poloze 1 substituovány zbytkem R_a a R_a má dříve definovaný význam,

pyridyl- nebo chinuklidinylskupinu nebo také, když

D znamená R_6 -SO₂-NR₃-skupinou substituovanou ethylenovou skupinu, kde

R₃ znamená atom vodíku, methyl- nebo ethylskupinu a

R₆ znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo fenylskupinu,

nebo E znamená amino-, R_6 CO-NR₃-, R_6 SO₂-NR₃- nebo hydroxyskupinou substituovanou ethylenovou skupinu, kde R₃ a R₆ mají již definovaný význam,

fenylskupinu, která v poloze 4 je substituována skupinou R_a NH-C-(=NH)-,

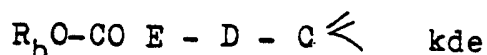
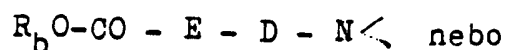
B představuje vazbu, -CH₂-CH₂- , -OCH₂-, -CH₂O- , -CONR₃- nebo -R₃NCO- skupinu, kde R₃ má dříve definovaný význam a atom kyslíku nebo dusíku zbytku B není přímo spojen s atomem dusíku zbytku A nebo pětičlenného heterocyklu,

C představuje fenylenovou skupinu, která může být substituována atomem chloru nebo methylovou skupinou,

pyridinylenovou, pyrimidinylenovou, pyridazinylenovou nebo 1,4-piperidinylenovou skupinu,

nebo také, pokud A neznámá pyridylovou skupinu a současně B ethylenovou nebo CONH- skupinu, vazbu, přičemž současně B může být jen tehdy vazba, když A představuje amidinofenylovou skupinu,

druhý ze zbytků X_1 až X_5 představuje skupinu vzorců



D představuje $-CO-NR_3-$ nebo $-NR_3-CO-$ skupinu, kde R_3 má již uvedený význam, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

ethylenovou skupinu substituovanou skupinou $R_6SO_2-NR_3-$,

fenylenovou skupinu, které může být substituována atomem chloru nebo methylskupinou,

1,4-cyklohexylenskupinu nebo

alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku spojenou přes $-NR_3-$ skupinu, kde R_3 má definovaný význam již dříve, s kruhovým atomem kteréhokoliv ze zbytků X_1 až X_5 ,

E znamená vazbu, přičemž současně C může představovat vazbu a A 1-methyl- nebo 1-benzyl-4-piperazinylskupinu, nebo

popřípadě R_6CO-NR_3- nebo $R_6SO_2-NR_3-$ skupinou substituovanou ethylenovou skupinu, kde R_3 a R_6 mají dříve definovaný význam, nebo

$-O-CH_2-$ nebo $-NR_3-CH_2-$ skupinu, kde R_3 má dříve definovaný význam, a

R_b představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu s 2 nebo 6 uhlíkovými atomy, přičemž vzdálenost mezi nejvíce vzdáleným atomem dusíku skupiny A a $COOR_b$ skupinou činí nejméně 11 vazeb,

třetí ze zbytků X_1 až X_5 znamená $HN<$, $R_6N<$ nebo $R_7C<$ skupinu nebo N-atom, kde R_6 má dříve definovaný význam a R_7 představuje atom vodíku, methyl- nebo ethylskupinu,

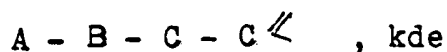
čtvrtý ze zbytků X_1 až X_5 představuje atom kyslíku, síry nebo dusíku nebo $R_7C\leq$ skupinu, kde R_7 má již dříve definovaný význam,

pátý ze zbytků X_1 až X_5 představuje atom dusíku nebo $R_7C\leq$ skupinu, kde R_7 má již definovaný význam,

nebo také dva sousedící zbytky ze zbytků X_1 až X_5 společně znamenají o-fenylenovou skupinu,

jejich tautomery, jejich stereoisomery včetně jejich směsí a jejich solí.

4. Pětičlenné heterocykly obecného vzorce I podle nároku 1, kde první ze zbytků X_1 až X_2 znamená skupinu vzorců



A představuje v poloze 1 zbytkem R_a substituovanou 4-piperidylovou skupinu, kde

R_a představuje atom vodíku, benzylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s celkem 2 až 6 atomy uhlíku,

1,4-piperazinylskupinu, která v poloze 1 je substituována zbytkem R_a , kde R_a má dříve definovaný význam,

nebo také, když

D představuje R_6 -SO₂-NR₃-skupinou substituovanou ethylenovou skupinu, kde

R_3 znamená atom vodíku a

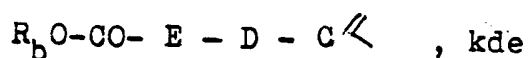
R_6 znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

fenylovou skupinu, která v poloze 4 je substituována NH₂-C(=NH)- skupinou,

B znamená vazbu, -CH₂-CH₂- nebo -CH₂O-skupinu,

C znamená fenyletenovou nebo 1,4-piperidinylenovou skupinu, nebo jestliže B současně neznámá vazbu, také vazbu,

druhý ze zbytků X₁ až X₅ představuje skupinu vzorce



D znamená -CO-NH-skupinu, alkylenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenyletenovou skupinu, 1,4-cyklohexylenovou skupinu nebo R_6 -SO₂-NR₃-skupinou substituovanou ethylenovou skupinu,

E znamená vazbu, přičemž současně neznámá C vazbu a A 1-benzyl -4-piperazinylovou skupinu, nebo ethylenovou skupinu a

R_b znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž vzdálenost mezi nejvzdálenějším atomem dusíku skupiny A a $COOR_b$ -skupinou činí nejméně 11 vazeb,

třetí ze zbytků X_1 až X_5 představuje fenyl- $N<$ nebo $R_7C<$ skupinu nebo N-atom, kde R_7 znamená atom vodíku, methyl- nebo ethylskupinu,

čtvrtý ze zbytků X_1 až X_5 znamená atom kyslíku, síry nebo dusíku nebo $R_7C<$ skupinu, kde R_7 má dříve definovaný význam,

pátý ze zbytků X_1 až X_5 znamená atom dusíku,

jejich tautomery, jejich stereoisomery včetně jejich směsí a jejich soli.

5. Následující sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1:

i) 2-(trans-4-karboxy-cyklohexyl)-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,3,4-thiadiazol,

ii) 2-/trans-4-(methoxykarbonyl)-cyklohexyl/-5-/4-(4-piperidyl)-fenyl/-1,3,4-thiadiazol,

iii) 1-/6-(4-amidino-fenyl)-3-pyridaziny/-4-/2-(n-butan-sulfonylamino)-2-karboxy-ethyl/-imidazol,

iv) 1-/6-(4-amidino-fenyl)-3-pyridaziny/-4-/2-(n-butan-sulfonylamino)-2-(methoxykarbonyl)-ethyl/-imidazol,

v) 2-/trans-4-(isobutyloxykarbonyl)-cyklohexyl/-5-/4-(4-piperidiny/-fenyl/-1,3,4-thiadiazol a

vi)2-/trans-4-(ethyloxykarbonyl)-cyklohexyl/-5-/4-(4-piperidiny)-fenyl/-1,3,4-thiadiazol

a jejich soli.

6. Fyziologicky přijatelné adiční soli sloučenin podle alespoň jednoho z nároků 1 až 5 s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo bázemi.

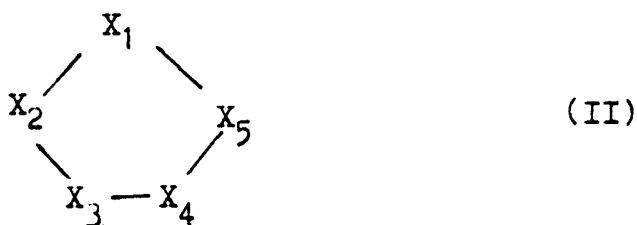
7. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle alespoň jednoho z nároků 1 až 5 nebo fyziologicky přijatelnou adiční sůl podle nároku 6 vedle popřípadě jednoho nebo více inertních nosičů a/nebo ředidel.

8. Použití sloučeniny podle alespoň jednoho z nároků 1 až 6 pro výrobu léčiva, které je vhodné pro léčení popřípadě prevencí chorob, při kterých působí malé nebo větší buněčné agregáty nebo hrají roli interakce buněk-matrice.

9. Způsob výroby léčiva podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechemickou cestou zapracuje sloučenina podle alespoň jednoho z nároků 1 až 6 do jednoho nebo více inertních nosičů a/nebo ředidel.

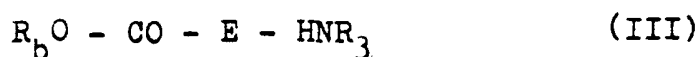
10. Způsob výroby pětičlených heterocyklů podle nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

a) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde druhý ze zbytků X_1 až X_5 představuje $R_bO-CO-E-D-CH<$ nebo $R_bO-CO-E-D-C<$ skupinu, sloučenina obecného vzorce II



kde

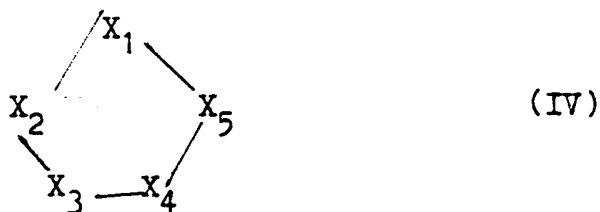
X_1 až X_5 mají významy definované v nárocích 1 až 5 s podmínkou, že druhý ze zbytků X_1 až X_5 představuje $\text{HO-CO-CH} <$ - nebo $\text{HO-CO-C} \leq$ skupinu, nebo její reakce schopný derivát, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde

R_3 , R_b a E mají význam definovaný v nárocích 1 až 5, nebo

b) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde R_a představuje atom vodíku, se pomocí hydrolýzy, hydrogenolýzy nebo termolýzy odštěpí chránicí zbytek ze sloučeniny obecného vzorce IV

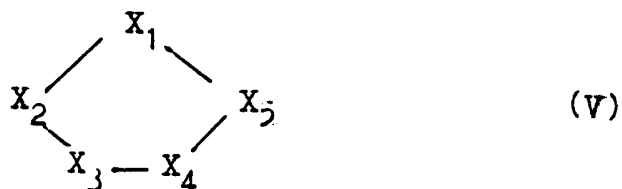


kde

X_1 až X_5 mají význam definovaný v nárocích 1 až 5 s podmínkou, že R_a znamená alkoxykarbonylovou skupinu s celkem 2 až 6 atomy uhlíku, fenylalkoxykarbonylo-

vou skupinu, alkenyloxykarbonylovou skupinu s celkem 4 až 6 atomy uhlíku, cykloalkoxykarbonylovou skupinu s celkem 6 až 8 atomy uhlíku nebo odštěpitelnou skupinu, kterou je chránicí skupina iminoskupiny, nebo

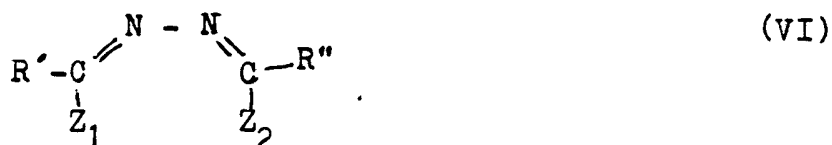
c) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde R_b představuje atom vodíku, se odštěpí pomocí hydrolýzy, hydrogenolýzy nebo termolýzy, chránicí zbytek sloučeniny obecného vzorce V



kde

X_1 až X_5 mají význam uvedený v nárocích 1 až 5 s podmínkou, že R_b představuje alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkyl- nebo cykloalkylalkylovou skupinu vždy s 5 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části nebo odštěpitelnou chránicí skupinu karboxyskupiny, nebo

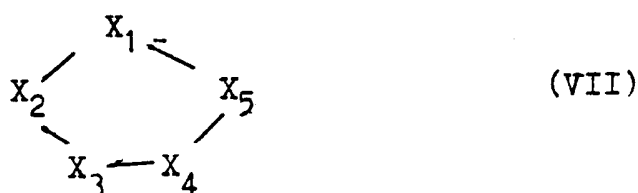
d) pro výrobu 1,3,4-oxadiazol-, 1,2,4-triazol- a 1,3,4-thiadiazolderivátů obecného vzorce I se popřípadě v reakční směsi vytvořená sloučenina obecného vzorce VI



kde

Z_1 a Z_2 , které mohou být stejné nebo rozdílné, představují atom halogenu, popřípadě R_6 substituované aminoskupiny, hydroxy-, alkoxy-, merkapt- nebo alkylmerkaptoskupiny, jeden ze zbytků R' nebo R'' znamená A-B-C-skupinu a druhý zbytek R' nebo R'' $R_6O-CO-E-D$ -skupinu cyklizuje a popřípadě se takto získaná sloučenina alkyluje, nebo

e) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde A představuje fenylovou skupinu, která v poloze 4 je substituována $R_aNH-C(=NH)$ -skupinou, se popřípadě v reakční směsi vytvořená sloučenina obecného vzorce VII



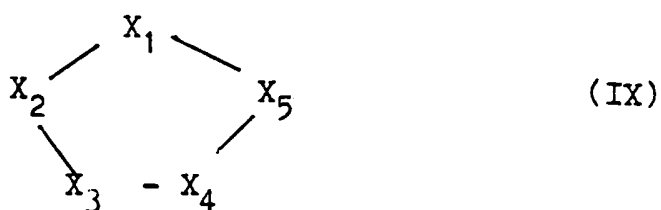
kde

X_1 až X_5 mají význam uvedený v nárocích 1 až 5 s tou podmínkou, že A představuje fenylovou skupinu, která je v poloze 4 substituována $Z_3-C(=NH)$ -skupinou, kde Z_3 představuje alkoxy-, aralkoxy-, alkylthio-, aralkylthio- nebo aminoskupinu, nechá reagovat s aminem obecného vzorce VIII



kde R'_a znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo

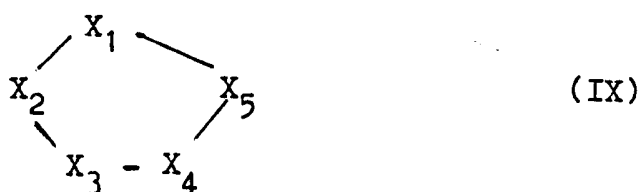
f) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde A představuje fenylovou skupinu, která v poloze 4 je substituována $R_aNH-C(=NH)$ -skupinou, se sloučenina obecného vzorce IX



kde

X_1 až X_5 mají význam uvedený v nárocích 1 až 5 s tím tou podmínkou, že A představuje fenylovou skupinu, která je v poloze 4 substituována kyanoskupinou, nechá reagovat s hydroxylaminem a potom se takto získaný amidoxim redukuje nebo

g) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde A představuje fenylovou skupinu, která v poloze 4 je substituována $R_aNH-C(=NH)$ -skupinou, se sloučenina obecného vzorce IX



kde X_1 až X_5 mají v nárocích 1 až 5 uvedený význam s tím, že A představuje fenylovou skupinu, která je v poloze 4 substituována kyanoskupinou, nechá reagovat s odpovídajícím alkylchloraluminiumamidem, nebo

h) pro výrobu 1,3-thiazolů a imidazolů obecného vzorce I se sloučenina obecného vzorce X



nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce XI



kde zbytek R' nebo R'' představuje A-B-C-skupinu a druhý z těchto zbytků R' nebo R'' $R_bO-CO-E-D$ -skupinu, Z_4 znamená nukleofilní odstupující skupinu a U představuje atom síry nebo iminoskupinu, nebo

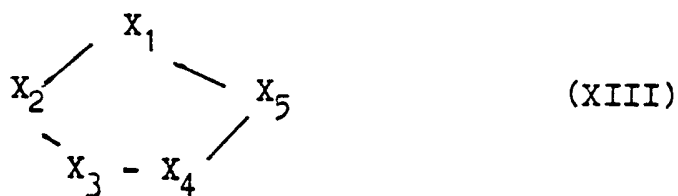
i) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde R_a s výjimkou atomu vodíku má význam uvedený dříve a B představuje $-CH_2O$ -skupinu, se sloučenina obecného vzorce XII



kde

A má význam uvedený v nárocích 1 až 5, s podmínkou, že R_a má s výjimkou atomu vodíku význam definovaný v nárocích 1 až 5 a

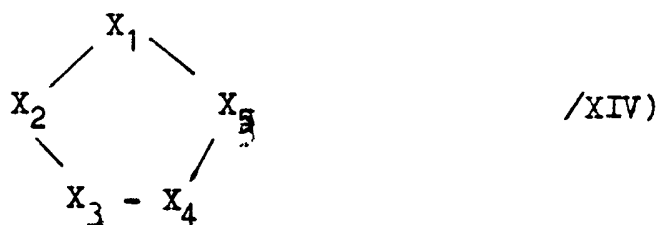
Z_5 představuje nukleofilní odštěpitelnou skupinu, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce XIII



kde X_1 až X_5 mají význam uvedený v nárocích 1 až 5 s tou podmínkou, že jeden ze zbytků X_1 až X_5 představuje $HO-C-CH<$ - nebo $HO-C-C<$ skupinu, kde C má význam definovaný v nárocích 1 až 5, nebo jejími solemi alkalických kovů nebo ková alkalických zemin

nebo

j) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde jeden ze zbytků X_1 až X_5 představuje $A-B-C-N<$ nebo $R_6O-CO-E-D-N<$ skupinu, se alkyluje sloučenina obecného vzorce XIV



kde

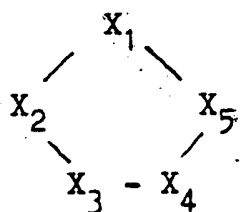
X_1 až X_5 mají význam jako v nárocích 1 až 5 s podmínkou, že jeden ze zbytků X_1 až X_5 představuje iminoskupinu, sloučeninou obecného vzorce XV



kde

W znamená A-B-C- nebo $R_bO-CO-E-D$ -skupinu, kde A až D mají význam uvedený v nárocích 1 až 5 a Z_6 představuje nukleofilní odštěpitelnou skupinu, nebo

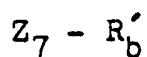
k) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde R_b představuje $R_1-CO-O-(R_2CH)$ -skupinu, kde R_1 a R_2 mají význam definovaný v nárocích 1 až 5, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkyl- nebo cykloalkylalkylskupinu vždy s 5 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, se sloučenina obecného vzorce XVI



(XVI)

kde

X_1 až X_5 mají význam uvedený v nárocích 1 až 5 s tou podmínkou, že R_b představuje atom vodíku, esterifikuje sloučeninou obecného vzorce XVII



(XVII)

kde

R'_b znamená $R_1\text{-CO-O-(R}_2\text{CH)-skupinu}$, kde R_1 a R_2 mají význam definovaný v nárocích 1 až 5, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkyl- nebo cykloalkylalkylskupinu vždy s 5 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části a Z_7 znamená hydroxyskupinu nebo nukleofilní odštěpitelnou skupinu a

je-li to žádoucí, odštěpí se popřípadě během reakce pro ochránění reaktivních skupin použitý chránicí zbytek a/nebo

popřípadě se takto získaná sloučenina obecného vzorce I rozdělí na své stereoisomery a/nebo se takto získaná sloučenina obecného vzorce I převede na své sole, pro farmaceutické použití zejména na své fyziologicky přijatelné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo bázemi.

Dr. Zdenka Křežová
Dr. ZDENKA KŘEŽOVÁ