



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235951

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 285/10

(22) Přihlášeno 04 09 80
(21) (PV 6979-81)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 04 09 79
(072517) od 31 01 80 (117182) od 07 06 80
(163831) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 12 86

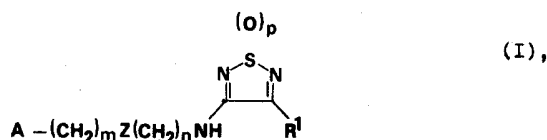
(72) Autor vynálezu CRENSHAW RONNIE RAY, DEWITT, NEW YORK, ALGIERI ALDO ANTONIO,
FAYETTEVILLE, NEW YORK (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu BRISTOL-MYERS COMPANY, NEW YORK, NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 3,4-disubstituovaných 1,2,5-thiadiazol-1-oxidů a 1,1-dioxidů

1

Vynález se týká způsobu výroby 3,4-disubstituovaných 1,2,5-thiadiazol-1-oxidů a 1,1-dioxidů, jakož i jejich netoxických, farmaceuticky vhodných solí, hydrátů, solvátů a N-oxidů, kteréžto sloučeniny jsou histaminovými H_2 -antagonisty a jsou účinnými inhibitory vyměšování žaludečních kyselin u lidí a zvířat, takže jsou výhodnými léčivy pro léčení vředových onemocnění zažívacího traktu.

Uvedené sloučeniny lze znázornit obecným vzorcem I



kde

$\underline{p}$ znamená 1 nebo 2

$\underline{\text{R}}^1$ znamená skupinu vzorce $-\text{NR}^2\text{R}^3$

každý ze symbolů R^2 a R^3 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, alkylthioalkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu, pyrrolidinoalkylovou skupinu, piperidinoalkylovou skupinu, morfolinoalkylovou skupinu, piperizinoalkylovou skupinu, pyridylalkylovou skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, 2,2,2-trifluorethylou skupinu, 2-fluorethylou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxykupini-

235951

nu, 2,3-dihydroxypropylovou skupinu, kyanoskupinu, kvanoalkylovou skupinu, amidinoskupinu, alkylamidinoskupinu, skupinu vzorce $A'-(CH_2)_m \cdot Z'(CH_2)_n-$, fenylovou skupinu, fenyalkylovou skupinu, substituovanou fenylovou nebo substituovanou fenyalkylovou skupinu, kde fenylový kruh popřípadě obsahuje jeden nebo dva substituenty, nezávisle zvolené ze skupiny, zahrnující alkylovou skupinu, hydroxyskupinu, alkoxykupinu a halogen, nebo jeden substituent ze skupiny, zahrnující methylenoxykupinu, trifluormethylovou skupinu a dialkylaminoskupinu, přičemž oba symboly R^2 a R^3 neznamenaají současně cykloalkylovou skupinu, fenylovou skupinu, substituovanou fenylovou skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, hydroxyskupinu, alkoxykupinu, kyanoskupinu, amidinoskupinu, alkylamidinoskupinu nebo skupinu vzorce $A'-(CH_2)_m \cdot Z'(CH_2)_n-$, nebo symboly R^2 a R^3 znamenají společně skupinu vzorce $-CH_2CH_2X(CH_2)_r-$,

r znamená celé číslo od 1 do 3 včetně,

X znamená methylenovou skupinu, síru, kyslík nebo skupinu $-N-R^4$, přičemž v případě, že r znamená 1, X znamená methylenovou skupinu,

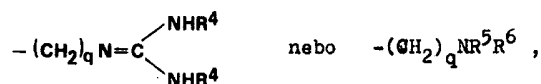
R^4 znamená vodík, alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, alkanoylovou nebo benzoylovou skupinu,

každý ze symbolů n a n' znamená nezávisle na druhém symbolu celé číslo od 2 do 4 včetně,

každý ze symbolů m a m' znamená nezávisle na druhém symbolu celé číslo od 0 do 2 včetně,

každý ze symbolů Z a Z' znamená nezávisle na druhém symbolu síru,

každý ze symbolů A a A' znamená nezávisle na druhém symbolu fenylový, imidazolylový, thiazolylový, isothiazolylový, oxazolylový, isooxazolylový, triazolylový, thiadiazolylový, oxadiazolylový, furylový, thienylový nebo pyridylový kruh, přičemž A a A' popřípadě obsahují nezávisle na druhém jeden nebo dva substituenty, z nichž první substituent se volí ze skupiny, zahrnující alkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, alkoxykupinu a skupinu vzorce



a druhý substituent se volí ze skupiny, zahrnující alkylovou skupinu, hydroxyskupinu, trifluormethylovou skupinu, halogen, aminoskupinu, hydroxymethylovou skupinu, a alkoxykupinu,

q znamená celé číslo od 0 do 6 včetně,

každý ze symbolů R^4 má nezávisle na druhém výše uvedený význam nebo obě skupiny R^4 znamenají společně ethylenovou skupinu, a

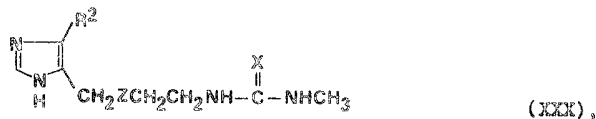
každý ze symbolů R^5 a R^6 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, přičemž symboly R^5 a R^6 neznamenaají oba cykloalkylovou nebo fenylovou skupinu, nebo symboly R^5 a R^6 znamenají společně s atomem dusíku, na něž jsou vázány pyrrolidinový, morfolinový, piperidinový, methylpiperidinový, N-methylpiperazinový nebo homopiperidinový kruh.

Výrazy "alkylová", "alkenylová", "alkinylová", "cykloalkylová" skupina, "alkoxykupina" a "alkylthioskupina", jak jich bylo výše použito a jak se vyskytují ještě v dalším popisu přihlášky, znamenají ve svém nejširším významu alkylové, alkenylové, alkinylové skupiny, alkoxykupin a alkylthioskupiny s 1 resp. 2 až 12 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci; výhodně obsahují tyto skupiny 1 resp. 2 až 8 atomů uhlíku, zejména pak 1 resp. 2 až 6 atomů uhlíku. Cykloalkylová skupina obsahuje 3 až 12, s výhodou 3 až 8, zejména pak 3 až 6 atomů uhlíku.

Výraz "netoxické, farmaceuticky vhodné soli" zahrnuje nejen adiční soli s kyselinami, avšak též soli s alkalickými kovy a s kovy alkalických zemin. Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I vytvářejí soli s kovy jako je draslík, sodík a vápník. Tyto soli pravděpodobně vznikají přemístěním protonu z jednoho z atomů dusíku, přilehlých k thiazolovému kruhu, což je však pouze teoretická úvaha, která vynález nikterak neomezuje.

Vynález rovněž popisuje způsob výroby meziproduktů sloučenin obecného vzorce I.

Prvým klinicky účinným antagonistou H_2 -receptorů byl burimamid obecného vzorce XXXa. Inhibuje gastrickou sekreci u zvířat a lidí, avšak orální absorpce je nízká.



XXXa: $R^2 = H$, $Z = CH_2$, $X = S$ burimamid

XXXb: $R^2 = CH_3$, $Z = S$, $X = S$ metiamid

XXXc: $R^2 = CH_3$, $Z = S$, $X = NCN$ cimetidin

Metiamid (XXXb), další používaný antagonist H_2 -receptorů, je silnější než burimamid a je účinný u lidí při orální aplikaci. Jeho klinická použitelnost je však omezená vzhledem k jeho toxicitě (agranulocytóza). Cimetidin (XXXc) je stejně účinným H_2 -antagonistou jako metiamid, aniž vyvolává agranulocytózu, a je od nedávné doby komerčně dostupný jako protivředové léčivo. Poločas cimetidinu je poměrně krátký, což má za následek nutnost léčebného režimu, zahrnujícího několik denních dávek 200 až 300 mg tablet. Stává proto potřeba protivředových léčiv, která mají delší dobu účinnosti a/nebo jsou silnější než cimetidin.

Vynález zahrnuje též způsob výroby všech možných tautomerních forem, geometrických isomerů, optických isomerů sloučenin obecného vzorce I, jakož i sloučenin obecného vzorce I, přítomných v podobě obojetného iontu, a též sloučenin těchto forem.

Ve sloučeninách obecného vzorce I znamenají symboly A a A' nezávisle na sobě s výhodou popřípadě substituované fenylové, imidazolylové, thiazolylové, oxazolylové, thiazolylové, oxadiazolylové, furylové, thienylové nebo pyridylové kruhy. Obzvláště výhodně znamenají symboly A a A' nezávisle na sobě popřípadě substituované fenylové, imidazolylové, thiazolylové, furylové, thienylové nebo pyridylové kruhy. Obzvláště výhodnými skupinami ve významu symbolů A a A' jsou guanidinovým zbytkem substituovaný thiazolylový kruh, dialkylaminoalkylovým zbytkem (a zejména dimethylaminomethylovým zbytkem) substituovaný furylový kruh, alkylovým zbytkem (a zejména methylovým zbytkem) substituovaný imidazolylový kruh, dialkylaminoalkylovým zbytkem (a zejména diethylaminomethylovým zbytkem) substituovaný thiazolylový kruh, dialkylaminoalkylovým zbytkem (a zejména diethylaminomethylovým zbytkem) substituovaný fenylový kruh, a dialkylaminoalkylovým zbytkem (a zejména dimethylaminomethylovým zbytkem) substituovaný thienylový kruh.

Výhodně znamená symbol $\underline{m}$ 0 nebo 1 a symbol $\underline{n}$ 2 nebo 3. R^1 znamená skupinu vzorce NR^2R^3 , kde se R^2 a R^3 výhodně volí nezávisle jeden na druhém ze skupiny, zahrnující vodík, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkylylovou skupinu nebo skupinu vzorce $A'-(CH_2)_{\underline{m}}-Z'-(CH_2)_{\underline{n}}-$. Při obzvláště výhodných provedeních, znamenají symboly R^2 a R^3 oba vodík nebo methylovou skupinu. Při jiných obzvláště výhodných provedeních znamená R^2 vodík a R^3 znamená vodík, alkylovou (zejména methylovou, ethylovou nebo propylovou) skupinu, alkenylovou (zejména 2-propenylou skupinu) nebo skupinu vzorce $A'-(CH_2)_{\underline{m}}-Z'-(CH_2)_{\underline{n}}-$, kde $\underline{m}$ znamená s výhodou 0 nebo 1, $\underline{n}$ znamená s výhodou 2 nebo 3 a A' znamená s výhodou substituovaný thiazolylový, fenylový nebo furylový kruh (zejména guanidinovým zbytkem substituovaný thiazolylový kruh nebo dimethylaminomethylovým zbytkem substituovaný fenylový nebo furylový kruh).

Sloučeniny obecného vzorce I se podle vynálezu s výhodou připraví z výchozí sloučeniny obecného vzorce II

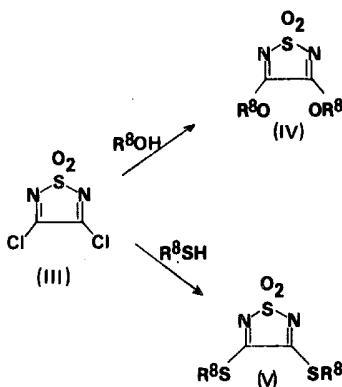


kde

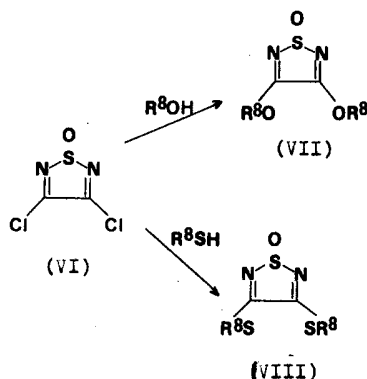
R^7 znamená snadno odštěpitelnou skupinu, jako je halogen, popřípadě substituovaná fenoxyskupina, popřípadě substituovaná fenylthioskupina, alkoxykupina, alkylthioskupina apod.

Snadno odštěpitelné skupiny jsou odborníkům dobře známe. Výhodně znamená symbol R^7 alkoxykupinu, zejména methoxykupinu.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II, kde p znamená 2 a každý ze symbolů R^7 znamená chlor, methoxykupinu nebo ethoxykupinu, jsou známe; jejich příprava je popsána v časopisu J. Or. Chem. 40, str. 2 743 (1975). Výchozí sloučeniny obecného vzorce II, kde p znamená 2 a každý ze symbolů R^7 znamená alkoxykupinu, alkylthioskupinu, fenoxyskupinu, popřípadě substituovanou fenylthioskupinu nebo substituovanou fenoxyskupinu (sloučeniny obecných vzorců IV a V) se mohou připravit reakcí dichlorsloučeniny vzorce III s příslušným alkanolem, alkylthiílem, fenolem, thiofenolem, substituovaným fenolem nebo substituovaným thiofenolem za vzniku příslušné sloučeniny obecného vzorce IV nebo V, kde R^8 znamená alkylový, fenyllový nebo substituovaný fenyllový zbytek, podle schématu:

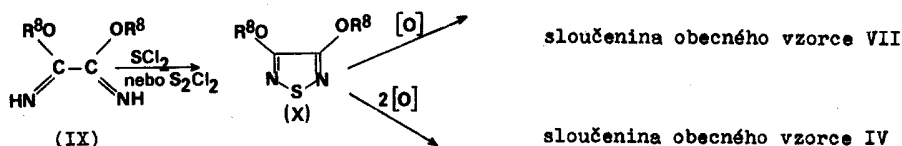


Reakce se provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako je ether, dimethylformamid apod. Je-li reakční složka vzorce R^8OH nebo R^8SH kapalná, jako je například methanol, ethanol, ethylmerkaptan nebo thiofenol, může se reakce provádět v nadbytku této reakční složky jakožto rozpouštědle. Příslušné výchozí látky obecného vzorce II, kde p znamená 1 (sloučeniny obecných vzorců VII a VIII), se mohou připravit stejným způsobem ze sloučeniny obecného vzorce II, kde každý ze symbolů R^7 znamená chlor (sloučenina vzorce VI.)



Sloučenina vzorce VI je novou sloučeninou, je však možno ji připravit ze známé sloučeniny, 3,4-dihydroxy-1,2,5-thiazol-1-oxidu (který se opět připraví postupem popsáným v časopise Org. Prep. Proced. 1, str. 255 (1969) stejným postupem, jakého se používá pro přípravu sloučeniny vzorce III z 3,4-dihydroxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxidu (viz J. Org. Chem. 40, str. 2 743 (1975)). Východí sloučeniny obecných vzorců VII a VIII jsou novými sloučeninami, až dosud nepopsanými v literatuře.

Alternativně je možno východí sloučeniny obecných vzorců IV a VII připravit reakcí příslušné substituovaného diimidesteru kyseliny šťavelové obecného vzorce IX s chloridem sirnatým SCl_2 nebo s chloridem sirným S_2Cl_2 v inertním rozpouštědle, například dimethylformamidu, za vzniku příslušné 3,4-disubstituovaného 1,2,5-thiadiazolu obecného vzorce X, který se pak oxiduje na příslušný 1-oxid obecného vzorce VII nebo 1,1-dioxid obecného vzorce IV.



Diimidestery obecného vzorce IX, kde R^8 znamená methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou a n-pentylovou skupinu, jsou známé a jejich příprava je popsána v časopisu Chem. Ber. 107, str. 3 121 (1974). Obdobným postupem je možno připravit příslušné sloučeniny, kde R^8 znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou, alkoxykupinou, halogenem nebo nitroskupinou. Sloučeniny obecného vzorce X, kde R^8 znamená methylovou nebo ethylovou skupinu, jsou popsány v časopisu J. Org. Chem. 40, str. 2 749 (1975).

V literatuře se uvádí, že 1,2,5-thiadiazolový kruh je citlivý k oxidaci, že oxidace thiadiazolů perkyselinami je obvykle doprovázena rozrušením kruhu a tvorbou sulfátového iontu, a že pokusy připravit 1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid oxidací základního kruhu kyselinou peroctovou měly za následek rozštěpení kruhu.

Překvapivě bylo zjištěno, že 3,4-disubstituované 1,2,5-thiadiazol-1-oxidy obecného vzorce VII a 1,1-dioxidy obecného vzorce IV je možno snadno připravit v dobrém výtěžku oxidací příslušné 3,4-disubstituovaného 1,2,5-thiadiazolu obecného vzorce X perkyselin, jako je například kyselina m-chlorperbenzooová, v inertním rozpouštědle, jako je chloroform. Příprava 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxidu je popsána v příkladu 4, odst. A; příprava příslušného 1,1-dioxidu je popsána níže.

Ilustrativní postup č. 1

3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

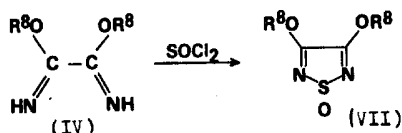
Roztok 1,48 g (10,1 mmol) 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazolu (připraveného postupem popsáním v časopisu J. Org. Chem. 40, str. 2 749 1975) ve 20 ml chloroformu se během 1 minuty přidá za míchání k roztoku 4,11 g (20,3 mmol) kyseliny m-chlorperperbenzoové (s obsahem 85 %) v 60 ml chloroformu. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, načež se zahřívá 8 hodin pod zpětným chladičem a pak se opět míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Poté se reakční směs extrahuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, a vzniklá organická fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Na zbytek se působí methanolem a zfiltrováním se získá 1,03 g produktu. Po překrystalování z methanolu se získá v záhlaví uvedená sloučenina o teplotě tání v rozmezí od 200 do 202 °C.

Analyza pro $C_4H_6N_2O_4S$

vypočteno: C 26,97 H 3,39 N 15,72 S 18,00 %

nalezeno : C 26,82 H 3,18 N 16,09 S 18,00 %,

Nyní byl nalezen obzvlášť výhodný postup, jímž je možno připravit v jediném stupni sloučeninu obecného vzorce VII přímo ze sloučeniny obecného vzorce IX reakcí sloučeniny obecného vzorce IX s thionylchloridem. Tato reakce probíhá podle reakčního schématu



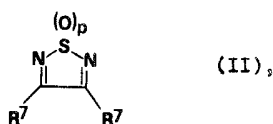
a provádí se v inertním organickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid, chloroform apod. Ačkoliv se reakce může provádět bez přidání zásady jakožto látky reagující s kyselinou, je výhodné přidat přibližně dva ekvivalenty zásady k odstranění kyseliny chlorovodíkové, která vznikne při reakci. Tím se dosáhne vyšších výtěžků sloučeniny obecného vzorce VII. Vhodnými zásadami jsou anorganické zásady, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhličitan draselný, a organické zásady, jako je triethylamin, pyridin a pod. Tento postup nejen odstraňuje jeden stupeň, avšak je mnohem ekonomičtější tím, že není při něm nutné použít nákladných oxidačních činidel, jako je kyselina m-chlorperperbenzoová. Reakce se provádí při teplotě v rozmezí od asi -20 °C do asi 25 °C, s výhodou v rozmezí od asi 0 °C do asi 10 °C. Ilustrativní postup č. 2 popisuje přípravu sloučeniny obecného vzorce VII, kde R^8 znamená methylovou skupinu, tímto způsobem.

Ilustrativní postup č. 2

3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Roztok 4,0 g (34,5 mmol) dimethylesteru kyseliny diimidšťavelové a 5,71 ml (5,58 g; 70,6 mmol) pyridinu v 8 ml methylenchloridu CH_2Cl_2 se přikape ke studenému roztoku 2,61 ml (4,25 g; 34,7 mmol) thionylchloridu v 18 ml methylenchloridu CH_2Cl_2 v proudu dusíku takovou rychlostí, že se reakční teplota udržuje v rozmezí od 0 °C do 15 °C. Reakční směs se pak míchá 20 minut při teplotě místnosti, načež se dvakrát promyje vždy 11 ml vodné 0,055 N kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se dvakrát extrahuje vždy 20 ml methylenchloridu CH_2Cl_2 a spojené organické fáze se vysuší a odpaří do sucha za sníženého tlaku. Tuhý zbytek se překrystaluje z isopropylalkoholu, čímž se získá 3,0 g v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání v rozmezí od 137 do 139 °C.

Způsob podle vynálezu k výrobě sloučenin výše uvedeného vzorce I se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

p znamená 1 nebo 2 a

každý z obou symbolů R^7 znamená halogen, alkoxy skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, alkylthio skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, fenoxyskupinu nebo fenylthio skupinu, která popřípadě obsahuje jeden nebo dva substituenty ze skupiny, zahrnující halogen, alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 12 s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku a nitro skupinu,

nechá postupně reagovat se sloučeninou obecného vzorce XXV



kde

n znamená 2 nebo 3 a se sloučeninou obecného vzorce XXVI



kde

R^{10} znamená skupinu vzorce $-\text{NR}^2-\text{R}^3$, kde R^2 a R^3 mají výše uvedený význam,

v inertním organickém rozpouštědle

v uvedeném nebo opačném pořadí, načež se vzniklý produkt nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce XXVII



kde

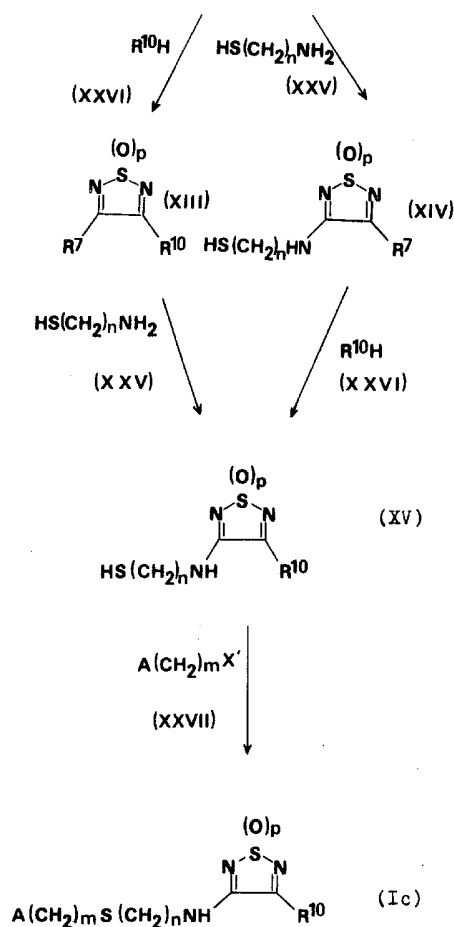
A a m mají výše uvedený význam, a

X' znamená fluor, chlor, brom, jód nebo skupinu vzorce $-\text{O}_3\text{SR}^{11}$, kde R^{11} znamená alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, fenyllovou skupinu nebo fenyllovou skupinu substituovanou methylovou skupinou nebo bromem, skupinu vzorce $-\text{O}_3\text{SF}$, acetoxy skupinu nebo 2,4-dinitrofenoxyskupinu,

v přítomnosti zásady nebo kyseliny a vzniklý produkt se popřípadě převede v netoxickou farmaceuticky vhodnou sůl, hydrát, solvát nebo N-oxid.

Výše uvedený postup podle vynálezu lze znázornit tímto reakčním schématem:

Sloučenina obecného vzorce II

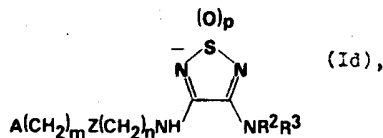


V reakčním schématu znamená symbol R^{10} skupinu vzorce $-\text{NR}^2\text{R}^3$ nebo $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\cdot\text{Z}'(\text{CH}_2)_m\cdot\text{A}'$ a X znamená běžnou odštěpitelnou skupinu. Vhodné odštěpitelné skupiny zahrnují například fluor, chlor, brom, jód, skupinu $-\text{O}_3\text{SR}^{11}$, kde R^{11} znamená alkylovou skupinu (například methan-sulfonátovou skupinu), arylovou skupinu nebo substituovanou arylovou skupinu (například benzen sulfonátovou, p-brombenzensulfonátovou nebo p-toluen-sulfonátovou skupinu), skupinu $-\text{O}_3\text{SF}$, acetoxy skupinu a 2,4-dinitrofenoxyskupinu. Z ekonomických důvodů se výhodně používá sloučeniny, kde X znamená chlor. Při přípravě sloučenin obecných vzorců XIII, XIV a XV se reakce provádějí v inertním rozpouštědle, například v methanolu, který je vhodným a snadno dostupným rozpouštědlem. Výše reakční teploty není rozhodujícím parametrem. Většina výchozích sloučenin je dostatečně reaktivní a reakce se s výhodou provádějí při teplotě nižší než je teplota místnosti, například při teplotě v rozmezí od 0 do 10 °C. U méně reaktivních sloučenin je vhodné provádět reakci při teplotě místnosti. Někdy je žádoucí zvýšit následně teplotu reakční směsi (například na 50 až 60 °C) k dokončení reakce.

Reakce sloučeniny obecného vzorce XV se sloučeninou obecného vzorce XXVII $\text{A}(\text{CH}_2)_m\text{X}'$ se může provádět v inertním organickém rozpouštědle, jako je některý alkanol, acetonitril, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, aceton apod. Výhodně se tato reakce provádí v alkanolu, jako je methanol, ethanol nebo isopropanol. Reakční teplota není rozhodujícím parametrem; reakce se může provádět při teplotách v rozmezí od asi 0 °C do asi 200 °C. Při nízkých teplotách reakce probíhá pomalu, zatímco vysoké teploty obvykle vedou k méně čistým produktům následkem rozkladu a vzniku vedlejších produktů. Zpravidla se reakce provádí při teplotě místnosti. Reakce sloučeniny obecného vzorce XV se sloučeninou obecného vzorce XXVII k přípravě slouče-

niny obecného vzorce Ic se výhodně provádí v přítomnosti zásady, což usnadňuje reakci tím, že zásada reaguje se vzniklou kyselinou. Vhodné zásady zahrnují například hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid lithný, triethylamin, diethylanilin, ethoxid sodný apod. V případě, že X znamená hydroxylovou skupinu, může se reakce provádět v koncentrované minerální kyselině, například v kyselině chlorovodíkové (viz příklad 25). Všechny meziprodukty obecných vzorců XIII, XIV a XV jsou novými sloučeninami.

Výhodnými sloučeninami, vyrobenými způsobem podle vynálezu, jsou sloučeniny obecného vzorce Id



kde

p znamená 1 nebo 2,

každý ze symbolů R^2 a R^3 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík, alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylalkylovou, pyridylalkylovou skupinu, $\text{A}'(\text{CH}_2)_m \cdot \text{Z}'(\text{CH}_2)_n$ skupinu, fenylalkylovou nebo 3,4-methylenedioxybenzyllovou skupinu, přičemž symboly R^2 a R^3 neznamenají oba skupinu vzorce $\text{A}'(\text{CH}_2)_m \cdot \text{Z}'(\text{CH}_2)_n$,

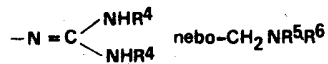
každý ze symbolů m a m' znamená nezávisle na druhém symbolu 0 nebo 1,

každý ze symbolů n a n' znamená nezávisle na druhém symbolu 2 nebo 3,

každý ze symbolů Z a Z' znamená síru,

každý ze symbolů A a A' znamená nezávisle na druhém symbolu fenylový, imidazolylový, thiazolylový, furylový, thienylový nebo pyridylový kruh,

přičemž každý ze symbolů A a A' popřípadě obsahuje nezávisle na druhém symbolu jeden nebo dva substituenty, z nichž první se volí ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, skupinu vzorce



a druhý substituent je alkylový zbytek,

každý symbol R^4 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo alkylovou skupinu, nebo

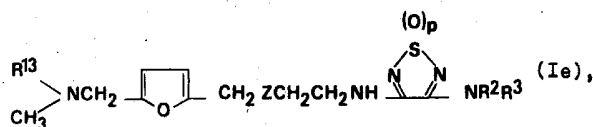
oba symboly R^4 znamenají společně ethylenovou skupinu, a

každý ze symbolů R^5 a R^6 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo alkylovou skupinu, nebo

R^5 a R^6 , znamenají společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, pyrrolidinový, morfolinový, piperidinový, methylpiperidinový, N-methylpiperidinový nebo homopiperidinový zbytek,

jakož i jejich netoxické, farmaceuticky vhodné soli, hydráty, solváty nebo N-oxidy.

Jinými výhodnými sloučeninami obecného vzorce I, vyrobeným způsobem podle vynálezu, jsou sloučeniny obecného vzorce Ie

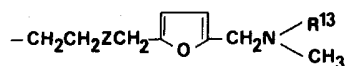


kde

p znamená 1 nebo 2,

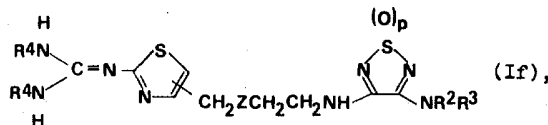
Z znamená síru

každý ze symbolů R^2 a R^3 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo alkylovou skupinu, nebo v případě, že R^2 znamená vodík, R^3 může rovněž znamenat alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, pyridylmethylou skupinu nebo skupinu vzorce



a R^3 znamená vodík nebo methylou skupinu, nebo jejich netoxické, farmaceuticky vhodné soli, hydráty, solváty nebo N-oxidy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecného vzorce I, vyrobenými způsobem podle vynálezu, jsou sloučeniny obecného vzorce If



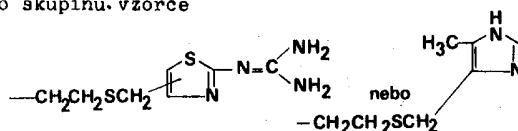
kde

p znamená 1 nebo 2,

Z znamená síru

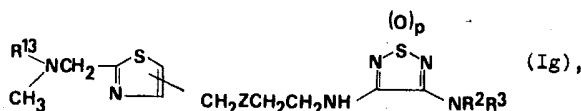
každý ze symbolů R^4 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo methylou skupinu, nebo

oba symboly R^4 znamenají společně ethylenovou skupinu, a každý ze symbolů R^2 a R^3 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo alkylovou skupinu, nebo v případě, že R^2 znamená vodík, může R^3 znamenat rovněž alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, pyridylmethylou skupinu nebo skupinu vzorce



nebo jejich netoxické, farmaceuticky vhodné soli, hydráty, solváty nebo N-oxidy.

Ještě dalšími výhodnými sloučeninami obecného vzorce I, vyrobenými způsobem podle vynálezu, jsou sloučeniny obecného vzorce Ig

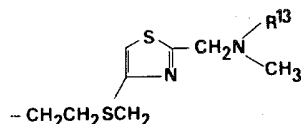


kde

p znamená 1 nebo 2,

Z znamená síru,

každý ze symbolů R^2 a R^3 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo alkylovou skupinu, nebo v případě, že R^2 znamená vodík, může R^3 rovněž znamenat alkenylovou skupinu, alkinyllovou skupinu nebo skupinu vzorce

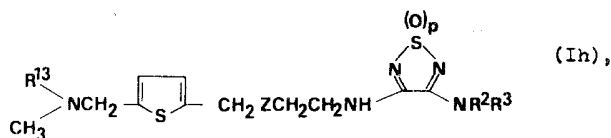


a

R^{13} znamená vodík nebo methylovou skupinu,

nebo jejich netoxické, farmaceuticky vhodné soli, hydráty, solváty nebo N-oxidy.

Rovněž výhodnými sloučeninami obecného vzorce I, vyrobenými způsobem podle vynálezu, jsou sloučeniny obecného vzorce Ih

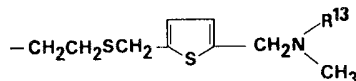


kde

p znamená 1 nebo 2,

Z znamená síru,

každý ze symbolů R^2 a R^3 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo alkylovou skupinu, nebo v případě, že R^2 znamená vodík, může R^3 rovněž znamenat alkenylovou skupinu, alkinyllovou skupinu, fenylalkylovou skupinu, pyridylmethylovou skupinu, 3,4-methylenedioxybenzyllovou skupinu nebo skupinu vzorce

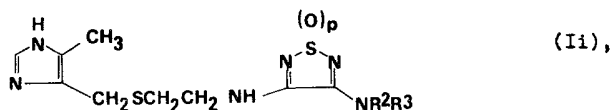


a

R^{13} znamená vodík nebo methylovou skupinu,

nebo jejich netoxické, farmaceuticky vhodné soli, hydráty, solváty nebo N-oxidy.

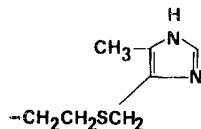
Jinými výhodnými sloučeninami obecného vzorce I, vyrobenými způsobem podle vynálezu, jsou sloučeniny obecného vzorce Ii



kde

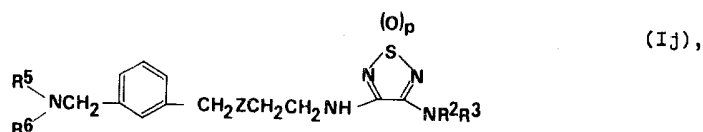
p znamená 1 nebo 2, a

každý ze symbolů R^2 a R^3 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo alkylovou skupinu, nebo v případě, že R^2 znamená vodík, R^3 může znamenat rovněž alkenylovou skupinu, alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce



nebo jejich netoxické, farmaceuticky vhodné soli, hydráty, solváty nebo N-oxidy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecného vzorce I, vyrobenými způsobem podle vynálezu, jsou sloučeniny obecného vzorce Ij

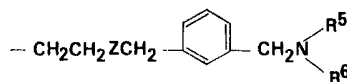


kde

p znamená 1 nebo 2,

Z znamená síru,

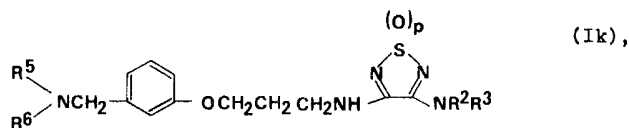
každý ze symbolů R^2 a R^3 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo alkylovou skupinu, nebo v případě, že R^2 znamená vodík, R^3 může rovněž znamenat alkenylovou skupinu, alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce



a

každý ze symbolů R^5 a R^6 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo alkylovou skupinu, nebo jejich netoxické, farmaceuticky vhodné soli, hydráty, solváty nebo N-oxidy.

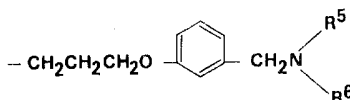
Ještě dalšími výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce Ik



kde

p znamená 1 nebo 2,

každý ze symbolů R^2 a R^3 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo alkylovou skupinu, nebo v případě že R^2 znamená vodík, může R^3 znamenat rovněž alkenylovou skupinu, alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce



každý ze symbolů R^5 a R^6 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo alkylovou skupinu nebo v případě, že R^5 znamená vodík, může R^6 znamenat rovněž alkenylovou skupinu nebo alkinyllovou skupinu, nebo R^5 a R^6 znamenají spolu s atomem dusíku, na něž jsou vázány, pyrrolidinový, morfolinový, piperidinový nebo homopiperidinový zbytek, jakož i jejich netoxické, farmaceuticky vhodné soli, hydráty, solváty a N-oxidy.

Obzvlášť vhodnými sloučeninami obecného vzorce I, vyrobenými způsobem podle vynálezu jsou tedy tyto sloučeniny:

- a) 3-/2- [(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio] -ethylamino/-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- b) 3-/2- [(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio] -ethylamino/-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- c) 3-/2- [(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio] -ethylamino/-4-ethylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- d) 3-/2- [(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio] -ethylamino/4-(n-propyl)-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- e) 3-allylamino-4-/2- [(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio] ethylamino/-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- f) 3-/2- [(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio] -ethylamino/-4-(2-propinyl)-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- g) 3-/2- [(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio] ethylamino/-4-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- h) 3-/2- [(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio] ethylamino/-4-amino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- i) 3-/2- [(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio] ethylamino/-4-dimethylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- j) 3-/4-(5-dimethylamino-2-furyl)-butylamino/-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- k) 3,4-bis-/2- [(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio] ethylamino/4,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- l) 3-/2- [(2-guanidinothiazol-4-yl)-methylthio] -ethylamino/-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- m) 3-/2- [(2-guanidinothiazol-4-yl)-methylthio] ethylamino/4-(2-propinyl)amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- n) 3-/2- [(2-guanidinothiazol-4-yl)-methylthio] -ethylamino/-4-/2- [(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio] -ethylamino/-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- o) 3-/2- [(2-guanidinothiazol-4-yl)-methylthio] ethylamino/4-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

- p) 3-/2-[(dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)-methylthio]ethylamino/-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- q) 3-/2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thianyl)methylthio]ethylamino/-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- r) 3-/2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]ethylamino/-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- s) 3-/2-[(5-methylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]ethylamino/-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- t) 3-amino-4-/2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino/-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- u) 3-benzylamino-4-/2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino/-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- v) 3-/2-[(3-dimethylaminomethyl/fenyl)-methylthio]ethylamino/-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- w) 3-amino-4-/2-[(3-dimethylaminomethyl/-fenyl)-methylthio]ethylamino/-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- x) 3-/2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]ethylamino/-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- y) 3-amino-4-/4-(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)butylamino/1,2,5-thiadiazol-1,1-oxid,
- z) 3-amino-4-/2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino/-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- aa) 3-butylamino-4-/2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino/-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- bb) 3-cyklopropylmethyl-4-/2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino/-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- cc) 3-/2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino/-4-[(2-pyridyl)methylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- dd) 3-amino-4-/2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thianyl)methylthio]ethylamino/1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- ee) 4-/2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamino/-3-(1-propylamino)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- ff) 3-/2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]ethylamino/-4-methylamino-1,2,5-thiazol-1-oxid,
- gg) 3-amino-4-/2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]ethylamino/1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- hh) 3-[3-(3-dimethylaminomethylfenoxy)-propylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

- ii) 3-benzylamino-4-/2- [(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio] ethylamino/1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- jj) 4-/2- [(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio] ethylamino/-3-(3-pyridyl)methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- kk) 3-/2- [(2-/2,3-dimethylguanidino/-thiazol-4-yl)methylthio] ethylamino/-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- ll) 3-amino-4-/2- [(2-/2,3-dimethylguanidino/-thiazol-4-yl)methylthio] ethylamino/-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- mm) 3-amino-4-[3-(3-dimethylaminomethylfenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- nn) 3-/2- [(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio] ethylamino/-4- [(2-pyridyl)methylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- oo) 3,4-bis-/2- [(2-guanidinothiazol-4-yl)-methylthio] ethylamino/-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- pp) 3-amino-4-/2- [(2-/2-methylguanidino/-thiazol-4-yl)methylthio] ethylamino/-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- qq) 3-methylamino-4-[3-(3-piperidinomethylfenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- rr) 3-amino-4-[3-(3-piperidinomethylfenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- ss) 3-/2- [(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio] ethylamino/-4ethylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- tt) 3-amino-4-[3-(3-piperidinomethylfenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- uu) 3-/2- [(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio] ethylamino/-4- [(4-pyridyl)methylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid.

Vynález dále popisuje nové výchozí sloučeniny obecného vzorce IIa



kde

každý ze symbolů R^7 znamená odštěpitelný zbytek ze skupiny, zahrnující halogen, alkoxy skupinu, alkylthioskupinu a fenoxyskupinu nebo fenylthioskupinu, které popřípadě obsahují jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny, zahrnující halogen, alkylovou skupinu, alkoxy skupinu a nitroskupinu.

U výhodné podoby sloučeniny obecného vzorce IIa znamená každý ze symbolů R^7 alkoxy skupinu, fenoxyskupinu nebo substituovanou fenoxyskupinu, a zejména pak znamená každý ze symbolů R^7 methoxyskupinu.

Vynález popisuje též nové meziprodukty obecného vzorce XVI



kde

p znamená 1 nebo 2,

R^7 znamená odštěpitelnou skupinu ze skupiny zahrnující halogen, alkoxy skupinu, alkylthio skupinu, fenoxyskupinu, fenylthioskupinu, substituovanou fenoxyskupinu a substituovanou fenylthioskupinu, kde fenylový kruh může obsahovat 1 nebo 2 substituenty ze skupiny, zahrnující halogen, alkylovou skupinu, alkoxy skupinu a nitroskupinu,

R^{12} znamená skupinu vzorce $A(CH_2)_m Z(CH_2)_n NH-$, $R^2 R^3 N-$ nebo $HS(CH_2)_n NH-$, kde každý ze symbolů R^2 a R^3 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinyllovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, alkylthioalkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu, pyrrolidinoalkylovou skupinu, piperidinoalkylovou skupinu, morfolinoalkylovou skupinu, piperizinoalkylovou skupinu, pyridylalkylovou skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, 2,2,2-trifluorethyllovou skupinu, 2-fluorethyllovou skupinu, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu, 2,3-dihydroxypropyllovou skupinu, kyanoskupinu, kvanoalkylovou skupinu, amidinoskupinu, alkylamidinoskupinu, skupinu vzorce $A'-(CH_2)_m Z'(CH_2)_n -$, fenyllovou skupinu, fenylalkylovou skupinu, substituovanou fenyllovou nebo substituovanou fenylalkylovou skupinu, kde fenylový kruh obsahuje jeden nebo dva substituenty, nezávisle zvolené ze skupiny, zahrnující alkylovou skupinu, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu a halogen, nebo jeden substituent vybraný ze skupiny zahrnující methylenedioxy skupinu, trifluormethyllovou skupinu a dialkylaminoskupinu, přičemž symboly R^2 a R^3 neznamenají oba cykloalkylovou skupinu, fenyllovou skupinu, substituovanou fenyllovou skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu, kyanoskupinu, amidinoskupinu, alkylamidinoskupinu nebo skupinu vzorce $A'-(CH_2)_m Z'(CH_2)_n -$, nebo oba symboly R^2 a R^3 znamenají společně skupinu vzorce $-CH_2CH_2X(CH_2)_r-$, kde r znamená celé číslo od 1 do 3 včetně,

X znamená methylenovou skupinu, síru, kyslík nebo skupinu $-N-R^4$, přičemž v případě, že p znamená 2 a R^7 znamená methoxyskupinu, neznamenají symboly R^2 a R^3 společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, morfolinovou skupinu, a v případě, že r znamená 1, X znamená methylenovou skupinu,

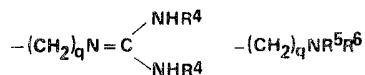
R^4 znamená vodík, alkylovou skupinu, alkanoylovou skupinu nebo benzoylovou skupinu,

každý ze symbolů m a m' znamená nezávisle na druhém symbolu celé číslo od 0 do 2 včetně,

každý ze symbolů n a n' znamená nezávisle na druhém symbolu celé číslo od 2 do 4 včetně,

každý ze symbolů Z a Z' znamená síru,

každý ze symbolů A a A' znamená nezávisle na druhém symbolu fenylový, imidazolylový, thiazolylový, isothiazolylový, oxazolylový, isoxazolylový, triazolylový, thiadiazolylový, oxadiazolylový, furylový, thienylový nebo pyridylový kruh, přičemž skupiny ve významu symbolů A a A', popřípadě obsahují nezávisle na sobě jeden nebo dva substituenty, z nichž první se volí ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, hydroxyskupinu, trifluormethyllovou skupinu, halogen, aminoskupinu, hydroxymethyllovou skupinu, alkoxy skupinu a skupinu vzorce



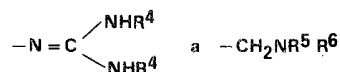
a druhý substituent se volí ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, hydroxyskupinu, tri-fluormethylovou skupinu, halogen, aminoskupinu, hydroxymethylovou skupinu a alkoxykupinu,

q znamená celé číslo od 0 do 6 včetně,

každý ze symbolů R^4 má nezávisle na druhém symbolu výše uvedený význam, nebo oba symboly R^4 mohou společně znamenat ethylenovou skupinu, a

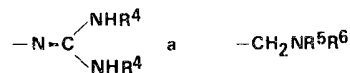
každý ze symbolů R^5 a R^6 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík, alkylovou, alkenylovou, alkinyllovou, cykloalkylovou nebo fenylovou skupinu, přičemž symboly R^5 a R^6 neznámají oba cykloalkylovou nebo fenylovou skupinu, nebo symboly R^5 a R^6 znamenají společně s atomem dusíku, na něž jsou vázány, pyrrolidinový kruh, morfolinový kruh, piperidinový kruh, methylypiperidinový kruh, N-methylpiperazinový kruh nebo homopiperidinový kruh, jakož i jejich soli, hydráty, solváty nebo N-oxidy.

U výhodnější podoby sloučeniny obecného vzorce XVI symbol R^{12} znamená skupinu vzorce $\text{A}(\text{CH}_2)_m\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, kde A znamená fenylový, imidazolylový, thiazolylový, furylový, thienylový nebo pyridylový kruh, z nichž každý popřípadě obsahuje jeden nebo dva substituenty, z nichž první se volí ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce



a druhým substituentem je alkylová skupina. Z znamená síru, m znamená 0 nebo 1, n znamená 2 nebo 3, každý ze symbolů R^4 znamená nezávisle na druhém vodík nebo alkylovou skupinu nebo oba symboly R^4 znamenají společně ethylenovou skupinu, každý ze symbolů R^5 a R^6 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo alkylovou skupinu nebo symboly R^5 a R^6 znamenají společně s atomem dusíku, na něž jsou vázány, pyrrolidinový, morfolinový, piperidinový, methylypiperidinový, N-methylpiperazinový nebo homopiperidinový kruh, a R^7 znamená alkoxykupinu.

U jiné výhodnější podoby sloučenin obecného vzorce XVI znamená symbol R^{12} skupinu vzorce $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-$, kde každý ze symbolů R^2 a R^3 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinyllovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, pyridylalkylovou skupinu, skupinu vzorce $\text{A}'-(\text{CH}_2)_m\text{Z}'(\text{CH}_2)_n-$, fenylaklylovou skupinu nebo 3,4-methylen-dioxybenzyllovou skupinu, přičemž symboly R^2 a R^3 neznámají oba skupinu vzorce $\text{A}'-(\text{CH}_2)_m\text{Z}'(\text{CH}_2)_n-$, kde m' znamená 0 nebo 1, n' znamená 2 nebo 3, Z' znamená síru, kyslík nebo methylenovou skupinu, A' znamená fenylovou, imidazolylovou, thiazolylovou, furylovou, thienylovou nebo pyridylovou skupinu, z nichž každá popřípadě obsahuje jeden nebo dva substituenty, z nichž první se volí ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce

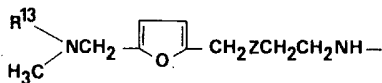


kde

každý ze symbolů R^4 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo alkylovou skupinu, nebo oba symboly R^4 znamenají společně ethylenovou skupinu, každý ze symbolů R^5 a R^6 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo alkylovou skupinu, nebo symboly R^5 a R^6 znamenají společně s atomem dusíku, na něž jsou vázány, pyrrolidinovou, morfolinovou, piperidinovou, methylypiperidinovou, N-methylpiperazinovou nebo homopiperidinovou skupinu, a R^7 znamená alkoxykupinu.

U další výhodnější podoby sloučenin obecného vzorce XVI znamená symbol R^{12} skupinu vzorce $HS(CH_2)_nNH-$, kde n znamená celé číslo od 2 do 4 a symbol R^7 znamená alkoxy skupinu.

U obzvláště výhodné podoby sloučenin obecného vzorce XVI znamená symbol R^{12} skupinu vzorce



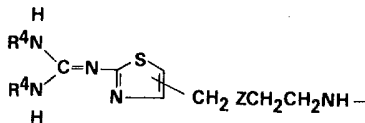
kde

Z znamená síru,

R^{13} znamená vodík nebo methylovou skupinu a

symbol R^7 znamená alkoxy skupinu.

U jiné obzvláště výhodné podoby sloučenin obecného vzorce XVI symbol R^{12} znamená skupinu vzorce



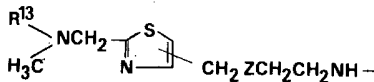
kde

Z znamená síru a

každý ze symbolů R^4 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo methylovou skupinu nebo oba symboly R^4 znamenají společně ethylenovou skupinu, a

symbol R^7 znamená alkoxy skupinu.

U další obzvláště výhodné podoby sloučenin obecného vzorce XVI znamená symbol R^{12} skupinu vzorce



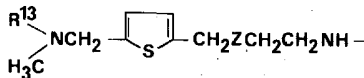
kde

R^{13} znamená vodík nebo methylovou skupinu, a

Z znamená síru a

symbol R^7 znamená alkoxy skupinu.

U ještě jiné obzvláště výhodné podoby sloučenin obecného vzorce XVI znamená symbol R^{12} skupinu vzorce



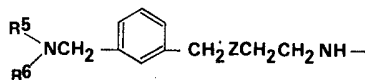
kde

R^{13} znamená vodík nebo methylovou skupinu, a

Z znamená síru a

symbol R^7 znamená alkoxy skupinu.

U ještě jiné obzvláště výhodné podoby sloučenin obecného vzorce XVI znamená symbol R^{12} skupinu vzorce



kde

každý ze symbolů R^5 a R^6 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo alkylovou skupinu, nebo v případě, že R^5 znamená vodík, R^6 může též znamenat alkenylovou nebo alkinylovou skupinu, nebo symboly R^5 a R^6 znamenají společně s dusíkem, na nějž jsou vázány, pyrrolidinovou, morfolinovou, piperidinovou nebo homopiperidinovou skupinu, a

symbol R^7 znamená alkoxy skupinu.

Vynález popisuje dále nové meziprodukty obecného vzorce XVII



kde

p znamená 1 nebo 2,

n znamená celé číslo od 2 do 4 včetně,

každý ze symbolů R^2 a R^3 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, alkylthioalkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu, pyrrolidinoalkylovou skupinu, piperidinoalkylovou skupinu, morfolinoalkylovou skupinu, piperazinoalkylovou skupinu, pyridylalkylovou skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, 2,2,2-trifluorethylovou skupinu, 2-fluorethylovou skupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, 2,3-dihydroxypropylovou skupinu, kyanoskupinu, kyanoalkylovou skupinu, amidinoskupinu, alkylamidinoskupinu, skupinu vzorce $A'-(CH_2)_m-Z'(CH_2)_n-$, fenylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu, substituovanou fenylovou nebo substituovanou fenylalkylovou skupinu, přičemž fenylový kruh popřípadě obsahuje jeden nebo dva substituenty nezávisle zvolené ze skupiny, zahrnující alkylovou skupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu a halogen, nebo jeden substituent se volí ze skupiny zahrnující methylenedioxy skupinu, trifluormethylovou skupinu a dialkylaminoskupinu,

přičemž symboly R^2 a R^3 znamenají oba cykloalkylovou skupinu, fenylovou skupinu, substituovanou fenylovou skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, kyanoskupinu, amidinoskupinu, alkylamidinoskupinu nebo skupinu vzorce $A'-(CH_2)_m-Z'(CH_2)_n-$, nebo symboly R^2 a R^3 znamenají skupinu $-CH_2CH_2X(CH_2)_r-$,

r znamená celé číslo od 1 do 3 včetně,

X znamená methylenovou skupinu, síru, kyslík nebo skupinu $-N-R^4$, přičemž v případě, že x znamená 1 X, znamená methylenovou skupinu,

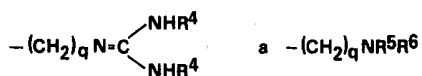
R^4 znamená vodík, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, alkanoylovou skupinu nebo benzoylovou skupinu,

m' znamená celé číslo od 0 do 2 včetně,

n' znamená celé číslo od 2 do 4 včetně,

Z' znamená síru,

A' znamená fenylovou, imidazolylovou, thiazolylovou, isothiazolylovou, oxazolylovou, isoxazolylovou, thiazolylovou, thiadiazolylovou, oxadiazolylovou, furylovou, thienylovou nebo pyridylovou skupinu, přičemž A' popřípadě obsahuje jeden nebo dva substituenty, z nichž první se volí ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, hydroxyskupinu, trifluormethylovou skupinu halogen, aminoskupinu, hydroxymethylovou skupinu, alkoxyskupinu, skupinu vzorce



a druhý substituent se volí ze skupiny, zahrnující alkylovou skupinu, hydroxyskupinu, trifluormethylovou skupinu, halogen, aminoskupinu, hydroxymethylovou skupinu, a alkoxyskupinu,

q znamená celé číslo od 0 do 6 včetně,

každý ze symbolů R^4 má nezávisle na druhém symbolu výše uvedený význam nebo oba symboly R^4 znamenají společně ethylenovou skupinu, a

každý ze symbolů R^5 a R^6 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík, alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou nebo fenylovou skupinu, přičemž symboly R^5 a R^6 neznamenají oba cykloalkylovou nebo fenylovou skupinu, nebo symboly R^5 a R^6 znamenají společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, pyrrolidinový, morfolinový, piperidinový, methylpiperidinový, N-methylpiperazinový nebo homopiperidinový kruh,

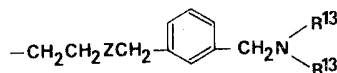
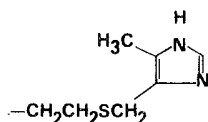
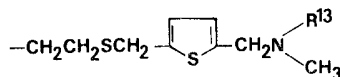
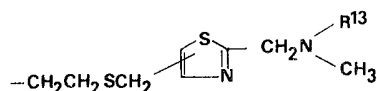
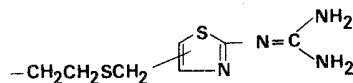
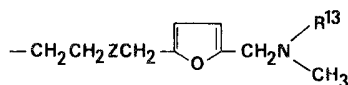
jakož i jejich soli, hydráty, solváty nebo N-oxidy.

U výhodnějších podob sloučenin obecného vzorce XVII znamená každý ze symbolů R^2 a R^3 nezávisle na druhém symbolu vodík, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, fenyalkylovou skupinu, pyridylalkylovou skupinu, 3,4-methylenedioxybenzyllovou skupinu nebo skupinu vzorce $A'-(CH_2)_m-Z'(CH_2)_n-$, přičemž symboly R^2 a R^3 neznamenají oba skupinu vzorce $A'-(CH_2)_m-Z'(CH_2)_n-$, m' znamená celé číslo od 0 do 2 včetně, každý ze symbolů n a n' znamená nezávisle na druhém symbolu 2 až 4 včetně, Z' znamená síru, A' znamená fenylovou, imidazolylovou, thiazolylovou, furylovou, thienylovou nebo pyridylovou skupinu, z nichž každá popřípadě obsahuje jeden nebo dva substituenty, z nichž první se volí ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu a skupinu vzorce



a druhým substituentem je alkylová skupina, a každý ze symbolů R^5 a R^6 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo alkylovou skupinu.

U jiné výhodnější podoby sloučenin obecného vzorce XVII znamená symbol n 2, každý ze symbolů R^2 a R^3 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík, alkylovou, alkenylovou, alkylylovou nebo fenylalkylovou skupinu nebo v případě, že R^2 znamená vodík, může R^3 znamenat jednu ze skupin vzorců



kde

Z znamená síru a

R^{13} znamená vodík nebo methylovou skupinu.

Výrazem "netoxická, farmaceuticky vhodná sůl" se zde rozumí sůl sloučeniny obecného vzorce I, s netoxickou, farmaceuticky vhodnou organickou nebo anorganickou kyselinou. Takovéto kyseliny jsou známy a zahrnují kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, amidosulfonovou, fosforečnou, dusičnou, maleinovou, fumarovou, jantarovou, šťavelovou, benzoovou, methasulfonovou, ethandisulfonovou, benzensulfonovou, octovou, propionovou, vinnou, citronovou, kafrsulfonovou apod. Tyto soli se připravují známými postupy. Některé z uvedených sloučenin obecného vzorce I a některé meziprodukty výše uvedené tvoří dvojsoli, trojsoli atd. Je nutno zdůraznit, že soli meziproductů nejsou omezeny na soli s netoxickými, farmaceuticky vhodnými kyselinami, jestliže se takových meziproductů nepoužívá samotných jako léčiv.

Bylo zjištěno, že mnohé ze sloučenin obecného vzorce I pevně poutají rozpouštědlo, z nichž jsou překrystalizovány. V některých případech se zdá, že tyto produkty jsou pravými solváty, zatímco v jiných případech tyto produkty pouze zadržují cizí rozpouštědlo, nebo jsou směsí solvátu s cizím rozpouštědlem. Ačkoliv rozpouštědlo je možno odstranit sušením za zvýšené teploty, mění tento postup často pěkně krystalický produkt v gumovitou tuhou hmotu. Protože solvatované produkty zpravidla měly zcela ostré teploty tání, bylo obvyklou

praxí sušit produkty při teplotě místnosti. Tam, kde produkty zadržovaly rozpouštědlo i po dlouhotrvajícím sušení, bylo množství rozpouštědla určováno například nukleární magnetickou rezonanční analýzou. V některých z níže uvedených příkladů se uvádí množství krystalového rozpouštědla (kde je to vhodné) a analýzy a teploty tání se vztahují na solvované produkty, pokud není jinak uvedeno.

Pro terapeutické použití se farmakologicky účinné sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, budou zpravidla aplikovat v podobě farmaceutického prostředku, obsahujícího jako hlavní účinnou složku alespoň jednu tuto sloučeninu v podobě báze nebo v podobě netoxické, farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, společně s farmaceuticky vhodným nosičem.

Tyto farmaceutické prostředky se mohou aplikovat orálně, parenterálně nebo rektálně v podobě čípků. Je možno použít těchto prostředků ve velmi rozmanitých farmaceutických formách. Tak například v případě, že se použije tuhého nosiče, je možno prostředek tabletovat, popřípadě vložit v podobě prášku nebo pelet do tobolky z tvrdé želatiny, nebo z něho vyrobit pastilku. V případě, že se použije kapalného nosiče, může prostředek být v podobě sirupu, emulze, tobolky z měkké želatiny, sterilního roztoku pro injekce nebo vodné suspenze, nebo suspenze v nevodné kapalině. Farmaceutické prostředky se vyrábějí obvyklými postupy, přiměřenými k získání požadovaného prostředku.

Výhodně obsahuje každá dávkovací jednotka účinnou složku v množství od asi 0,5 mg do asi 150 mg, a zejména v množství od asi 2 mg do asi 50 mg. Účinná složka se výhodně podává ve stejných dávkách dvakrát až čtyřikrát denně. Denní dávkovací režim bude zahrnovat výhodně od 1 mg do asi 600 mg, a zejména od asi 4 mg do asi 200 mg.

Bylo dokázáno, že sloučeniny působící na H_2 -receptory opačně než histamin, jsou účinnými inhibitory gastrického vyměšování u zvířat a lidí (Brimblecombe a spol., J. Int. Med. Res., 3, str. 86 1975). Klinické vyhodnocení cimetidinu jakožto sloučeniny, působící na H_2 -receptory opačně než histamin, ukázalo, že tato látka je účinným léčivem při léčení vředových onemocnění zažívacího traktu (Gray a spol., Lancet, 1, str. 8 001 1977). Jedním ze standardních modelů zvířat pro stanovení gastrické protivyměšovací účinnosti histaminových H_2 -antagonistů je krysa s podvázaným dvanáctníkem. V tabulce I je uvedena velikost gastrické protivyměšovací dávky ED_{50} (v μ molech/kg) některých sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu u krys s podvázaným dvanáctníkem. Stanovení gastrické protivyměšovací účinnosti u krysy, již byl na dobu 2 hodin podvázán dvanáctník.

Metoda s podvázáním dvanáctníku krysy byla navržena Shayem a spol. (Gastroenterology, 5, str. 53 1945) pro studium perforace vředů na zažívacím traktu; jakmile však tato metoda vešla ve známost, byla rovněž používána pro studium vyměšování žaludečních šťáv u krys (Shay a spol., Gastroenterology, 26, str. 906 1954, A. D. Brodie, Am. J. Dig. Dis. 11, str. 231 1966). Tohoto modifikovaného postupu bylo použito k vyhodnocení účinnosti sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, proti gastrickému vyměšování.

Použije se sameček krysy druhu Long Evans o hmotnosti v rozmezí od 280 do 300 g. Pokusná zvířata se umístí jednotlivě v klecích a nechají se 24 hodiny bez potravy, mají však volný přístup k vodě. Při etherové narkoze se středovým řezem dosáhne žaludku a bavlínou nití se podváže dvanáctník. Po uzavření rány se přestane aplikovat ether a zkoušená sloučenina nebo kontrolní vehikulum se aplikuje buď intraperitoneálně nebo subkutánně v objemu 1 ml/kg. Všechny sloučeniny jsou solubilizovány jedním ekvivalentem kyseliny chlorovodíkové a doplněny na příslušný objem vodou. Pokusná zvířata se opět umístí do klecí, z nichž byly odstraněny lahve s vodou, a po dvou hodinách se usmrtí etherem. Žaludek se vyjme a obsah žaludku, nashromážděný během uvedených dvou hodin, se přenese do zkumavky pro určení objemu. Titrovatelná kyselost se stanoví titrací vzorku o objemu 1 ml na pH 7,0 0,02 N roztokem hydroxidu sodného za použití automatické byrety a elektrometrického pH-metru (Radiometer). Množství vyloučené titrovatelné kyseliny v mikroekvivalentech se vypočte vynásobením objemu v mili-

litrech koncentrací kyseliny v miliekvivalentech v 1 litru. Inhibice (v %) vylučování kyseliny se vypočte podle vztahu

$$\text{inhibice (v \%)} = \frac{\text{množství vyloučené kyseliny (u kontroly)} - \text{množství vyloučené kyseliny (po aplikaci zkoumané sloučeniny)}}{\text{množství vyloučené kyseliny (u kontroly)}} \times 100.$$

Alespoň pět krys se použije při pokusech s jednotlivými dávkami a pro sestavení křivky, znázorňující závislost odezvy na dávce, se použije alespoň tři různých velikostí dávek. Zprvu se při tomto testu aplikovala zkoumaná sloučenina a kontrolní vehikulum intraperitoneální injekcí. Později však bylo zjištěno, že test je citlivější, použije-li se subkutánních injekcí, a veškeré následné testy byly prováděny subkutánní aplikací.

Některé ze sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, byly též zkoušeny a projevíly účinnost na morčatech (test s izolovanou předšní pravé srdeční komory), na psech (test se žaludeční sondou, intravenózní aplikace) a Heidenheimův test s orální aplikací. Prvé dva z obou testů byly prováděny postupy, popsány v patentovém spisu USA č. 4 112 234. Heidenheimův test na psu se prováděl postupem podle Grossmana na Konturka, popsán v časopisu Gastroenterology, 66, str. 512 (1974).

Způsob podle vynálezu je objasněn dále uvedenými příklady.

P ř í k l a d 1

3-/2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino/-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A) 3-methylamino-4-(2-merkaproethyl)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Za intenzivního míchání se během 15 minut k suspenzi 3,0 g (16,8 mmolu) 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxidu ve 250 ml methanolu, který byl ochlazen na teplotu 1 °C v lázni ledové vody, přikape roztok 1,91 g (16,8 mmolu) 2-aminoethanthiolu (z hydrochloridu) ve 20 ml methanolu. Reakční směs se ponechá stát 10 minut při teplotě v rozmezí od 2 do 4 °C, načež se do ochlazeného roztoku přivádí po dobu 6 minut plynný methylamin. V míchání se pak pokračuje po dalších 30 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se pak odpaří za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na 45 g silikagelu s elucí odstupňovanou směsí methylenchloridu s methanolem. Vhodné frakce se spojí a odpaří a produkt, který se získá v množství 2,43 g, se nechá vykrystalovat z bezvodého ethanolu. Překrystalováním z bezvodého ethanolu se získá v záhlaví uvedená sloučenina o teplotě tání v rozmezí od 259 do 260 °C (za rozkladu).

Analýza pro $C_5H_{10}N_4O_2S_2$:

vypočteno: C 27,03 H 4,54 N 25,20 %

nalezeno: C 27,13 H 4,55 N 24,86 %.

B) 3-/2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino/-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Směs, obsahující 1,0 g (4,5 mmolu) 3-methylamino-4-(2-merkaproethyl)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxidu [připraveného v odstavci A)] a 0,82 g (4,5 mmolu) 5-dimethylaminomethyl-2-furanmethanolu [připraveného postupem, popsáným v časopisu J. Chem. Soc., str. 4 728 (1958)] ve 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, se míchá 2 hodiny na lázni s ledovou vodou, načež se ponechá stát 64 hodiny při teplotě 0 °C. Reakční směs se míchá 23 hodiny při teplotě místnosti, načež se odpaří bez zahřívání za snížení tlaku a zbytek se rozdělí mezi vodu a methylenchlorid. Vodná fáze se zalkalizuje hydrouhličitánem sodným a extrahuje methylenchloridem. Spojená organická fáze se promyje nasyceným roztokem solanky, vysuší a odpaří za sní-

ženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na 25 g silikagelu s elucí odstupňovanou směsí methylenchloridu s methanolem. Příslušná frakce se odpaří a produkt se nechá vykristalizovat z methanolu. Překrystalováním z methanolu se získá v záhlaví uvedená sloučenina o teplotě tání v rozmezí od 92 do 96 °C.

Příklad 2

3-/2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino/-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid.

A) 3-methylamino-4-(2-merkptoethyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

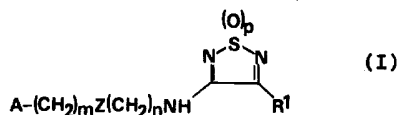
Za intenzivního míchání se k suspenzi 2,92 g (18,0 mmol) 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxidu (připraveného postupem popsaným v časopisu J. Org. Chem. 40, str. 2749 (1975)) s následnou oxidací kyselinou m-chlorperbenzoesovou, ve 150 ml methanolu, který byl ochlazen na teplotu 3 °C v lázni s ledovou vodou, přikape během 30 minut roztok 2,04 g (18,0 mmol z hydrochloridu) 2-aminoethanthiolu v 25 ml methanolu. Po 10 minutách se roztokem nechá 6 minut probublávat bezvodý methylamin, načež se pokračuje v míchání po dalších 20 minut při teplotě místnosti. Pak se reakční směs odpaří za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na 45 g silikagelu za použití odstupňované směsi methylenchloridu s methanolem jako elučního roztoku. Příslušné frakce se spojí a odpaří, čímž se získá 2,74 g produktu. Překrystalování nejprve z methanolu a pak z 95 %ního ethanolu se získá v záhlaví uvedená sloučenina o teplotě tání v rozmezí od 191 ° do 193 °C.

B) 3-/2-[(5-dimethylamino-methyl-2-furyl)methylthio]ethylamino/-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid.

Když se na 3-methylamino-4-(2-merkptoethyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid, připravený podle odstavce A), působí přibližně 1 ekvivalentem 5-dimethylaminomethyl-2-furannethanolu v koncentrované kyselině chlorovodíkové podle postupu, popsaném v odstavci B) příkladu 1, získá se v záhlaví uvedená sloučenina.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 3,4-disubstituovaných 1,2,5-thiadiazol-1-oxidů a 1,1-dioxidů obecného vzorce I



kde

p znamená 1 nebo 2,

R^1 znamená skupinu obecného vzorce $-\text{NR}^2\text{R}^3$,

každý ze symbolů R^2 a R^3 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík, alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, s výhodou 3 až 8 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 12, s výhodou 2 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 12, s výhodou 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 12, s výhodou 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8

atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku v každé z obou alkylových částí, alkylthioalkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, v každé z obou alkylových částí, aminoalkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, alkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku v každé z obou alkylových částí, dialkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku v každé ze tří alkylových částí, pyrrolidinoalkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, piperidinoalkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, morfolinoalkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy v alkylové části, piperazinoalkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, pyridylalkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku v každé z obou alkylových částí, 2,2,2-trifluorethylou skupinu, 2-fluorethylou skupinu, hydroxyskupinu, alkoxy-skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, 2,3-dihydropropylou skupinu, kyanosku-pinu, kvanoalkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, ami-dinoskupinu, alkylamidinoskupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, skupinu vzorce $A'-(CH_2)_m-Z'(CH_2)_n-$, fenylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, substituovanou fenylovou nebo substituovanou fenylalkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, kde fenylový kruh popřípadě obsahuje jeden nebo dva substituenty, nezávisle zvolené ze skupiny, zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku a halogen, nebo jeden substituent zvolený ze skupiny, zahrnující methylen-dioxyskupinu, trifluormethylou skupi-nu a dialkylaminoskupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku v každé z obou alkylových částí,

příčemž oba symboly R^2 a R^3 neznamenají současně cykloalkylovou skupinu se 3 až 12, s výhodou 3 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, substituovanou fenylovou skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku v každé z obou alkylových částí, hydroxylovou skupinu, alko-xyskupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, kyanoskupinu, amidinoskupinu, alkylami-dinoskupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu vzorce $A'-(CH_2)_m-Z'(CH_2)_n-$, nebo symboly R^2 a R^3 společně znamenají skupinu vzorce $-CH_2CH_2X(CH_2)_r-$,

r znamená celé číslo od 1 do 3 včetně,

X znamená methylenovou skupinu, síru, kyslík nebo skupinu vzorce $-N-R^4$, přičemž v případě, že r znamená 1, X znamená methylenovou skupinu,

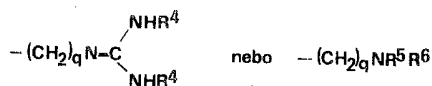
R^4 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylo-vou skupinu se 2 až 12, s výhodou 2 až 8 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 12, s výhodou 2 až 8 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku nebo benzoylovou skupinu,

každý ze symbolů m a m' znamená nezávisle na druhém symbolu celé číslo od 0 do 2 včetně,

každý ze symbolů n a n' znamená nezávisle na druhém symbolu celé číslo od 2 do 4 včetně,

každý ze symbolů Z a Z' znamená síru,

každý ze symbolů A a A' znamená nezávisle na druhém symbolu fenylovou, imidazolylovou, thiazolylovou, isothiazolylovou, oxazolylovou, isooxazolylovou, triazolylovou, thiadiazolylo-vou, oxadiazolylovou, furylovou, thienylovou nebo pyridylovou skupinu, přičemž A a A' popří-padě obsahují nezávisle jeden nebo dva substituenty, z nichž první se volí ze skupiny zahrnu-jící alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, trifluor-methylou skupinu, halogen, aminoskupinu, hydroxymethylou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku a skupinu vzorce



a druhý substituent se volí ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, trifluormethylovou skupinu, halogen, aminoskupinu, hydroxymethylovou skupinu a alkoxyskupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku,

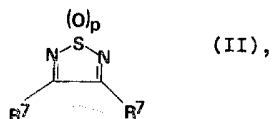
q znamená celé číslo od 0 do 6 včetně,

každý ze symbolů R^4 má nezávisle na druhém symbolu R^4 výše uvedený význam, nebo oba symboly R^4 znamenají společně ethylenovou skupinu, a

každý ze symbolů R^5 a R^6 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík, alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 12, s výhodou 2 až 8 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 12, s výhodou 2 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 12, s výhodou 3 až 8 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, přičemž R^5 a R^6 neznámají současně cykloalkylovou skupinu se 3 až 12, s výhodou 3 až 8 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, nebo

symboly R^5 a R^6 znamenají společně s atomem dusíku, na něž jsou vázány, pyrrolidinovou, morfolinovou, piperidinovou, methylpiperidinovou, N-metyl-piperazidinovou nebo homopiperidinovou skupinu,

jakož i jejich netoxických, farmaceuticky vhodných solí, hydrátů, solvátů nebo N-oxidů, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

p znamená 1 nebo 2 a

každý z obou symbolů R^7 znamená halogen, alkoxyskupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, fenoxyskupinu nebo fenylthioskupinu, která popřípadě obsahuje jeden nebo dva substituenty ze skupiny, zahrnující halogen, alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku a nitroskupinu,

nechá postupně reagovat se sloučeninou obecného vzorce XXV



kde

n znamená 2 nebo 3,

a sloučeninou obecného vzorce XXVI



kde

R^{10} znamená skupinu vzorce $-NR^2R^3$, kde R^2 a R^3 mají výše uvedený význam,

v inertním organickém rozpouštědle, nebo v opačném pořadí, načež se vzniklý produkt nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce XXVII



kde

A a m mají výše uvedený význam, a

X' znamená fluor, chlor, brom, jod nebo skupinu vzorce $-O_3SR^{11}$, kde R^{11} znamená alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou methylovou skupinou nebo bromem, skupinu vzorce $-O_3SF$, acetoxy skupinu nebo 2,4-dinitrofenoxyskupinu, v přítomnosti zásady nebo kyseliny a vzniklý produkt se popřípadě převede v netoxickou farmaceuticky vhodnou sůl, hydrát, solvát nebo N-oxid.