

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2018-664

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 271/07 (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.11.2018**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **10.06.2020**
(Věstník č. 24/2020)

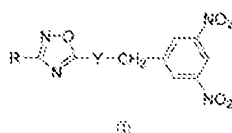
(71) Přihlašovatel:
Svenox Pharmaceuticals LLC, Chicago, 60660, IL,
US

(72) Původce:
Jaroslav Roh, Jihlava, CZ
Galina Karabanovich, Hradec Králové, CZ
Petr Pávek, Hradec Králové, CZ
PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc., Hradec
Králové, CZ
Věra Klimešová, Hradec Králové, CZ

(74) Zástupce:
PATENT SKY s. r. o., Karlovarská 814/115,
161 00 Praha 6, Řepy

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Substituovaný 1,2,4-oxadiazol, jeho použití a
farmaceutický přípravek ho obsahující**

(57) Anotace:
Antituberkuloticky účinné látky na bázi
substituovaných 1,2,4-oxadiazolů obecného vzorce
I, kde Y = S nebo CH₂ a R = fenyl- nebo fenyl-
substituovaný v polohách 2, 3, 4 a 5 jednou nebo
více elektronakceptorovými či elektrondonorovými
skupinami. Tyto sloučeniny lze vyrobit
jednoduchými syntézami a vyznačují se nízkou
toxicitou a vysokou účinností proti mykobakteriím
včetně jejich multirezistentních kmenů. Vynález
řeší i farmaceutický přípravek obsahující jako
účinnou látku substituovaný 1,2,4-oxadiazol vzorce
I, jakož i použití tohoto substituovaného 1,2,4-
oxadiazolu jako antituberkulotika.



Substituovaný 1,2,4-oxadiazol, jeho použití a farmaceutický přípravek ho obsahujícíOblast techniky

5

Vynález se týká nových antituberkulotik na bázi nitro-substituovaných 1,2,4-oxadiazolových sloučenin, které jsou účinné proti citlivým i multirezistentním kmenům mykobakterií.

10

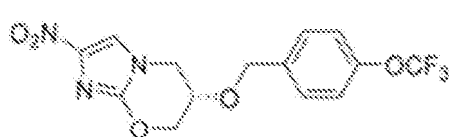
Současný stav techniky

Tuberkulóza (TB) je infekční onemocnění vyvolané především mykobakterií *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb.*), které se snadno šíří kapénkovou infekcí od nemocných s plicní formou TB. Celosvětově je infikována latentní formou TB přibližně 1/4 lidské populace, u nichž je asi 5-15% riziko rozvoje aktivní formy TB. V roce 2016 touto chorobou onemocnělo cca 10,4 milionů lidí a u přibližně 1,7 milionů lidí byla TB příčinou úmrtí (WHO - Global Tuberculosis Report 2017). Tímto se TB řadí na deset nejčastějších příčin úmrtí, u pacientů s AIDS je to pak ta vůbec nejčastější. Léčba TB spočívá v současném podávání kombinace několika antituberkuloticky účinných léčiv po dobu 6 - 9 měsíců, čímž se zvýrazňují vedlejší účinky léků, špatná compliance ze strany pacientů a v neposlední řadě nákladnost léčby. Standardní léčba klasické TB se skládá ze současného podávání isoniazidu, rifampicinu, pyrazinamidu a ethambutolu po dobu 2 měsíců intenzivní fáze léčby, po které následuje 4 – 6 měsíční fáze léčby kombinací rifampicinu a isoniazidu. V posledních letech se stále častěji objevují formy TB rezistentní proti léčivům první volby (tzn. MDR-TB). MDR formy TB vyžadují speciální léčbu, při které je nutné používat koktejl léčiv druhé volby, např. fluorochinolony, amikacin, kanamycin, streptomycin, cykloserin, ethionamid, p-amino- alicylová kyselina atd. Obvyklá terapie sestává z pěti léčiv s různými mechanismy antituberkulotického účinku a její trvání je obvykle 20 měsíců. Dlouhodobé podávání těchto kombinací léčiv může vést k rozvoji závažných nežádoucích účinků a celkově k poklesu compliance pacientů.

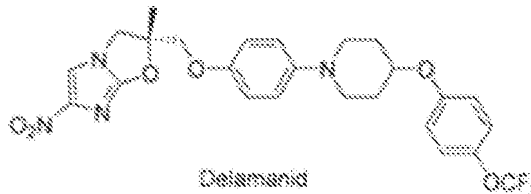
Z důvodů výše uvedených je snaha nalézt látky, které by zkrátily a zefektivnily současnou terapii TB, působily by vůči MDR-TB kmenům i latentním formám TB. Musí se jednat o látky, které působí jiným mechanismem účinku než současně používaná léčiva. Strukturně nové molekuly, které jsou nyní v preklinické a klinické fázi vývoje, obsahují často ve své molekule nitro skupinu. Nitro skupina se jeví jako esenciální pro jejich antimykobakteriální aktivitu, nicméně tyto nitrolátky působí různými mechanismy účinku. Jedná se především o

35

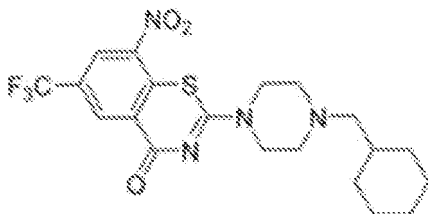
- nitroimidazoly delamanid ((2*R*)-2-methyl-6-nitro-2-[(4-{4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-1-piperidinyl}-phenoxy)methyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazol) a pretomanid ((6*S*)-2-nitro-6-{[4-(trifluoromethoxy)benzyl]oxy}-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazin), které jsou v současné době ve III. fázi klinického vývoje. Delamanid byl již dokonce schválen k léčbě resistantních forem TB a byl Světovou zdravotnickou organizací zařazen mezi doporučená léčiva. (Stover, C.K.; Warren, P.; VanDevanter, D. R.; Sherman, D.R.; Arain, T.M.; Langhorne, M.H.; Anderson, S.W.; Towell, J.A.; Yuan, Y.; McMurray, D.N.; Kreiswirth, B.N.; Barry, C.E; Baker W.R. A small-molecule nitrimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* 2000, 405, 962-966; Matsumoto, M.; Hashizume, H.; Tomishige, T.; Kawasaki, M.; Tsubouchi, H.; Sasaki, H.; Shimokawa, Y.; Komatsu, M. OPC- 67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis *in vitro* and in mice. *PLOS Medicine* 2006, 3, 2131-2143; Gler, M.T. et al., *N. Engl. J. Med.* 2012. 366.23).



Pretomanid



Delamanid



PBTZ169

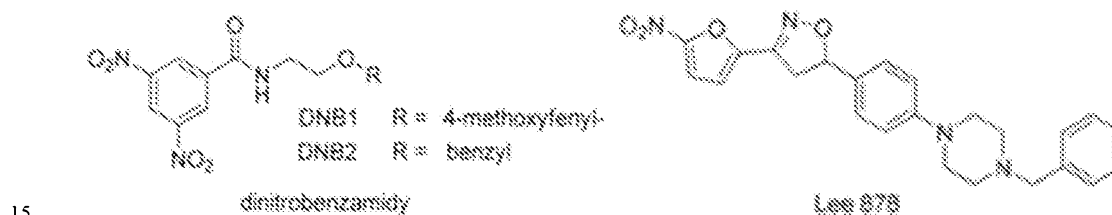
15

- Druhou významnou skupinou antituberkulotik s účinností vázanou na přítomnost nitro skupiny jsou benzothiazinony, konkrétně ve II. fázi klinického vývoje se nalézající PBTZ169 (2-[4-(cyklohexylmethyl)-1-piperazinyl]-8-nitro-6-(trifluoromethyl)-4*H*-1,3-benzothiazin-4-on) (Makarov, V.; Manina, G.; Mikusova, K.; Möllmann, U.; Ryabova, O.; Saint-Joanis, B.; Dhar, N.; Pasca, M.R.; Buroni, S.; Lucarelli, A.P.; Milano, A.; De Rossi, E.; Belanova, M.; Bobovska, A.; Dianiskova, P.; Kordulakova, J.; Sala, C.; Fullnm, E.; Schneder, P.; McKinney, J.D.; Brodin, P.; Christophe, T.; Waddell, S.; Butcher, P.; Albrethesen, J.; Rosenkrands, I.; Brosch, R.; Nandi, V.; Bharath, S.; Gaonkar, S.; Shandil, R.K.; Balasubramanian, V.; Balganes, T.; Tyagi, S.; Grosset, J.; Riccardi, G.; Cole, S.T.

25

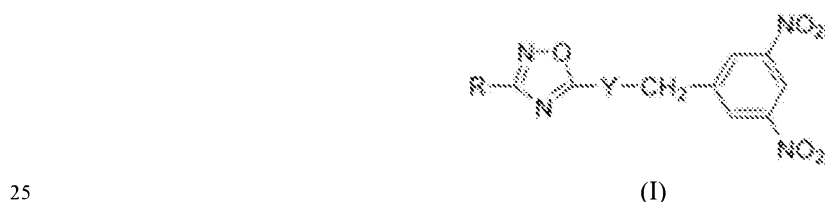
Benzothiazinones kill *Mycobacterium tuberculosis* by blocking arabinan synthesis. *Science* 2009, 324, 801-804).

- 5 Další nitro sloučeniny s antimykobakteriální aktivitou uváděné v literatuře jsou například dinitrobenzamidy DNB1 (*N*-(2-(4-methoxyfenoxy)ethyl)-3,5-dinitrobenzamid) a DNB2 (*N*-(2-(benzyloxy)ethyl)-3,5-dinitrobenzamid) (Christophe, T.; Jackson, M.; Jeon, H.K.; Fenistein, D.; Contreras-Dominguez, M.; Kim, J.; Genovesio, A.; Carralot, J.P.; Ewann, F.; Kim, E.H.; Lee, S.Y.; Kang, S.; Seo, M.S.; Park, E.J.; Škovierová, H.; Pham, H.; Riccardi, G.; Nam, J.Y.; Marsollier, L.; Kempf, M.; Joly-Guillou, M.L.; Oh, T.; Shin, W.K.; No, Z.; Nehrbass, U.; Brosch, R.; Cole, S.T.; Brodin, P. High content screening identifies decaprenyl-phosphoribose 2'epimerase as a target for intracellular antimycobacterial inhibitors. *PLOS Pathog* 2009, 5, 1-10) nebo nitrofuranové deriváty – např. sloučenina Lee878 (5-(4-(4-benzylpiperazin-1-yl)fenyl)-3-(5-nitrofuran-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol) (Hurdle J.G. et al., *J. Antimicrob. Chemother.* 2008, 62, 1037).



Podstata vynálezu

- 20 Významnou aktivitu proti *Mycobacterium tuberculosis* i proti atypickým kmenům, včetně patogenních a multirezistentních kmenů izolovaných z nemocných pacientů vykazují nové sloučeniny substituované 1,2,4-oxadiazoly obecného vzorce I



kde Y = S, CH₂;

- 30 R = fenyl- nebo fenyl substituovaný v polohách 2, 3, 4 a 5 jednou nebo více elektronakceptorovými skupinami a/nebo jednou nebo více elektrondonorovými skupinami.

Elektrondonorovými skupinami se rozumí takové substituenty, které zvyšují elektronovou hustotu na fenylovém substituentu R. Jsou to zejména: -NH₂, -NHAlk, -NAlk₂, -OH, -OAlk, -OAr, -NHCOCH₃, -NHCOAlk, -NHCOAr, -Alk, -Ar, kde Alk = Alkyl, zejména mající 1 – 4 atomy uhlíku, Ar = Aryl, kde aryl = fenylyl nebo fenylyl substituovaný v polohách 2, 3, 4 a 5 jednou nebo více elektronakceptorovými skupinami a/nebo jednou nebo více elektrondonorovými skupinami, naftyl nebo pyridyl.

Elektronakceptorovými skupinami se rozumí takové substituenty, které snižují elektronovou hustotu na fenylovém substituentu R. Jsou to zejména: -NO₂, -N⁺Alk₃, -CF₃, CCl₃, -CN, -COOH, -COOAlk, -COOAr, -CHO, -COAlk, -COAr, -F, -Cl, -Br, -I, kde Alk = alkyl, zejména mající 1 - 4 atomy uhlíku, Ar = aryl, kde aryl = fenylyl nebo fenylyl substituovaný v polohách 2, 3, 4 a 5 jednou nebo více elektronakceptorovými skupinami a/nebo jednou nebo více elektrondonorovými skupinami, naftyl nebo pyridyl. (zdroj: a) John McMurry: Organic Chemistry, Sixth edition, 2004, Brooks/Cole, a Thomson Learning Company; b) L. G. Wade, Jr.: Organic Chemistry, Sixth edition, 2006, Pearson Prentice Hall Inc.; c) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers: Organic Chemistry, 2001, Oxford University Press).

Dalším předmětem vynálezu je použití výše uvedených substituovaných 1,2,4-oxadiazolů obecného vzorce I podle vynálezu pro použití jako antituberkulotikum.

Dalším aspektem vynálezu je farmaceutický přípravek obsahující jakou účinnou složku substituovaný 1,2,4-oxadiazol vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou dostupné běžnými postupy organické syntézy. Při syntéze výchozích 1,2,4-oxadiazol-5-thiolů pro syntézu sloučenin obecného vzorce I, kde Y = S, byly použity známé syntetické metody užití v následujících pracích: a) Xia, G.; You, X.; Liu, L.; Liu, H.; Wang, J.; Shi, Y.; Li, P.; Xiong, B.; Liu, X.; Shen, J., Design, synthesis and SAR of piperidyl-oxadiazoles as 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, 62, 1 - 10; b) Bums, A. R.; Kerr, J. H.; Kerr, W. J.; Passmore, J.; Paterson, L. C.; Watson, A. J. B., Tuned methods for conjugate addition to a vinyl oxadiazole; Synthesis of pharmaceutically important motifs. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2010**, 8 (12), 2777 - 2783; c) Charton, J.; Cousaert, N.; Bochu, C.; Willand, N.;

Deprez, B.; Deprez-Poulain, R. *Tetrahedron Letters*, 2007, vol. 48, No. 8, p. 1479 - 1483; d) Astellas Pharma Inc. - EP2511265, 2012, A1. (Schéma 1).

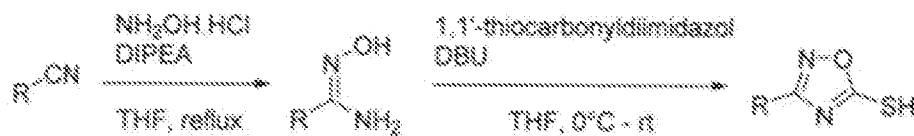


Schéma 1. Syntéza výchozích 1,2,4-oxadiazol-5-thiolů.

(DIPEA: *N,N*-diisopropylethylamin; DBU: 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en)

Finální produkty obecného vzorce I, kde Y = S, pak byly získány Williamsonovou syntézou zodpovídajícího 1,2,4-oxadiazol-5-thiolu reakcí s komerčně dostupným 3,5-dinitrobenzylchloridem (Schéma 2). Jejich příprava není synteticky náročná a suroviny, ze kterých jsou připraveny, jsou snadno dostupné a levné.

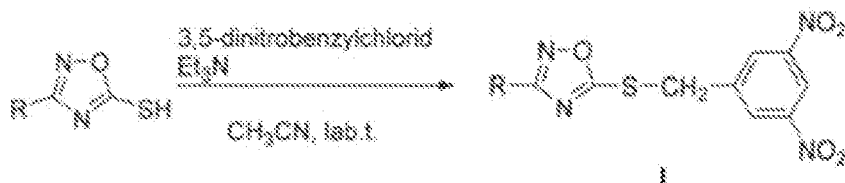


Schéma 2. Syntéza finálních produktů obecného vzorce I, kde Y = S

Finální produkty obecného vzorce I, kde Y = CH₂, byly získány pomocí v literatuře popsanych metoda: a) Xia, G.; You, X.; Liu, L.; Liu, H.; Wang, J.; Shi, Y.; Li, P.; Xiong, B.; Liu, X.; Shen, J., Design, synthesis and SAR of piperidyl-oxadiazoles as 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, 62, 1 - 10; b) Bums, A. R.; Kerr, J. H.; Kerr, W. J.; Passmore, J.; Paterson, L. C.; Watson, A. J. B., Tuned methods for conjugate addition to a vinyl oxadiazole; Synthesis of pharmaceutically important motifs. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2010**, 8 (12), 2777 - 2783.

Kondenzace 3-(3,5-dinitrofenyl)propionové kyseliny s *N'*-hydroxy-imidamidem byla provedena s využitím standardních postupů peptidové chemie s využitím ve vodě rozpustného karbodiimidu (El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Rev.*, 2011, 111 (11), pp 6557–6602).

Vedlejší produkt reakce (B) byl poté převeden na finální produkt obecného vzorce I reakcí s methoxidem sodným v tetrahydrofuranu za laboratorní teploty (Schéma 3).

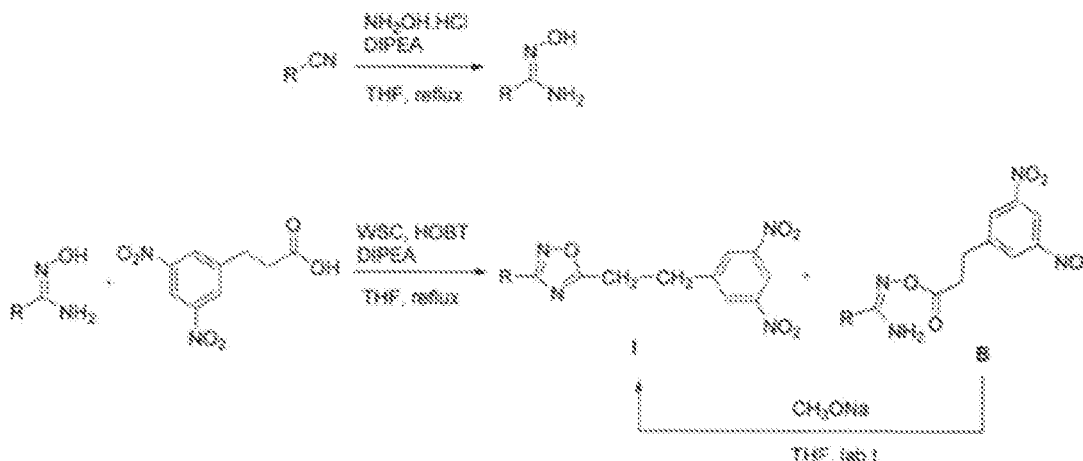


Schéma 3. Syntéza finálních produktů obecného vzorce I, kde Y = CH₂.

(DIPEA: *N,N*-diisopropylethylamin; WSC: 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid;
HOBT: 1-hydroxybenzotriazol)

Připravené sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I byly testovány na Zdravotním ústavu se sídlem v Ostravě (Oddělení bakteriologie a mykologie, laboratoř pro diagnostiku mykobakterií, Partyzánské náměstí 7, 702 00 Ostrava) za podmínek *in vitro* v Šulově tekuté půdě a stanoveny jejich minimální inhibiční koncentrace (MIC). Připravené sloučeniny byly testovány na antimykobakteriální aktivitu proti sbírkovému kmenu *Mycobacterium tuberculosis* CNCTC My 331/88, sbírkovým atypickým kmenům *M. avium* CNCTC My 330/88 a *M. kansasii* CNCTC My 235/80. Jejich aktivita byla vztažena na účinnost isoniazidu (INH), běžně používanému léčivu. Výsledky testů jsou shrnuty v tabulce č. 3.

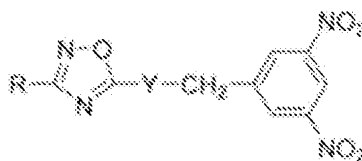
Nejúčinnější sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I byly dále testovány na multirezistentní kmeny mykobakterií (MDR kmeny) s označením Praha 1, Praha 4, Praha 131, 9449/2007, 234/2005, 7357/1998 a 8666/2010, které byly klinicky izolovány z pacientů a jsou uloženy na Zdravotním ústavu se sídlem v Ostravě (Oddělení bakteriologie a mykologie, laboratoř pro diagnostiku mykobakterií, Partyzánské náměstí 7, 702 00 Ostrava). Citlivosti těchto klinicky izolovaných kmenů na běžná antituberkulotika a antibiotika jsou shrnuty

v tabulce č. 4. Antimykobakteriální aktivity látek obecného vzorce I proti těmto multirezistentním kmenům jsou shrnuty v tabulce č. 5.

Bylo zjištěno, že předmětné látky vykazují vysoce selektivní antimykobakteriální účinek, jelikož neovlivňují viabilitu jiných typů buněk. U všech sloučenin byla hodnocena jejich buněčná toxicita *in vitro* na savčích buněčných liniích (COS-1, HepG2, CHO-K1 buněčné linie). Předmětné látky neovlivňují viabilitu savčích buněk až do koncentrace 50 μ M. Předmětné látky navíc neovlivňují viabilitu standardních G⁺ a G⁻ bakteriálních kmenů ani fungálních kmenů až do koncentrace 250 μ M.

Příklady provedení:

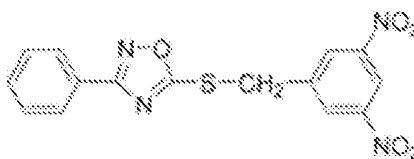
V dalším textu budou uvedeny substituované 1,2,4-oxadiazoly obecného vzorce I



(I)

kde symboly Y, R mají výše uvedený význam.

Příklad 1: 5-((3,5-Dinitrobenzyl)sulfanyl)-3-fenyl-1,2,4-oxadiazol (**1**)



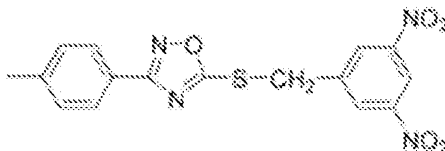
(1)

Sloučenina 5-((3,5-dinitrobenzyl)sulfanyl)-3-fenyl-1,2,4-oxadiazol **1** se připravuje dle schématu 2 reakcí 3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-thiolu (0,42 g, 2,34 mmol) s komerčně dostupným 3,5-dinitrobenzylchloridem (97% čistota, 0,47 g, 2,1 mmol) a komerčně dostupným triethylaminem (0,35 ml, 2,51 mmol) v acetonitrilu (30 ml) za laboratorní teploty po dobu 12 hodin. Po skončení reakce byl oddestilován acetonitril, odparek byl vymíchán

s nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 (15 ml) a pevný podíl byl odfiltrován. Získaná pevná látka byla rozsuspendována ve směsi diethylether/ethyl-acetát 2:1 (15 mL), odfiltrována a získaný krystalický 5-((3,5-dinitrobenzyl)sulfanyl)-3-fenyl-1,2,4-oxadiazol **1** byl vysušen v exsikátoru. Produkt ještě je možno dočistit sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze hexan/ethyl-acetát 5:1.

Výchozí 3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-thiolu byl připraven známou metodou (Charton, J.; Cousaert, N.; Bochu, C.; Willand, N.; Deprez, B.; Deprez-Poulain, R. Tetrahedron Letters, 2007, vol. 48, No. 8, p. 1479 - 1483) dle schématu 1. Ostatní látky jsou běžně komerčně dostupné.

Příklad 2: 5-((3,5-Dinitrobenzyl)sulfanyl)-3-(*p*-tolyl)-1,2,4-oxadiazol (**2**)



(2)

Sloučenina 5-((3,5-dinitrobenzyl)sulfanyl)-3-(*p*-tolyl)-1,2,4-oxadiazol **2** se připravuje dle schématu 2 reakcí 3-(4-methylfenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-thiolu (0,45 g, 2,34 mmol) s komerčně dostupným 3,5-dinitrobenzylchloridem (97% čistota, 0,47 g, 2,1 mmol) a komerčně dostupným triethylaminem (0,35 ml, 2,51 mmol) v acetonitrilu (30 ml) za laboratorní teploty po dobu 12 hodin. Po skončení reakce byl oddestilován acetonitril, odparek byl vymíchán s nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 (15 ml) a pevný podíl byl odfiltrován. Získaná pevná látka byla rozsuspendována ve směsi diethylether/ethyl-acetát 2:1 (15 ml), odfiltrována a získaný krystalický 5-((3,5-dinitrobenzyl)sulfanyl)-3-(*p*-tolyl)-1,2,4-oxadiazol **2** byl vysušen v exsikátoru. Produkt ještě je možno dočistit sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze hexan/ethyl-acetát 5:1.

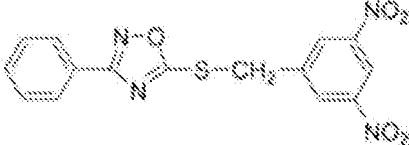
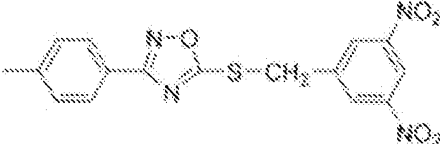
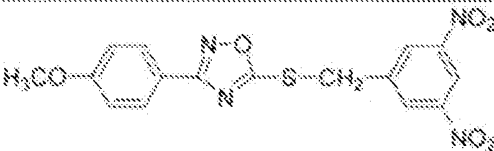
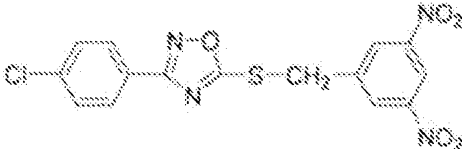
Výchozí 3-(4-methylfenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-thiol byl dle schématu 1 reakcí komerčně dostupného 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (2 ml, 2,03 g, 0,0133 mol) s *N*'-hydroxy-4-methylbenzimidamidem (0,5 g, 0,0033 mol) a komerčně dostupným 1,1'-thiokarbonyl-diimidazolem (0,89 g, 0,005 mol) v tetrahydrofuranu (20 ml) pod argonovou atmosférou po dobu 12 hodin. Rozpouštědlo bylo poté oddestilováno, surový produkt byl rozpuštěn ve vodě (30 ml) a promyt diethyletherem (1 x 30 ml). Vodná vrstva byla okyslena chlorovodíkovou

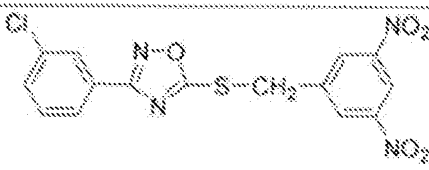
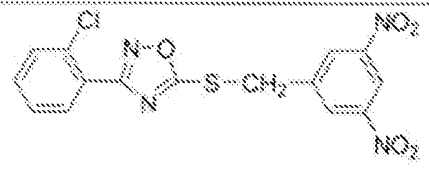
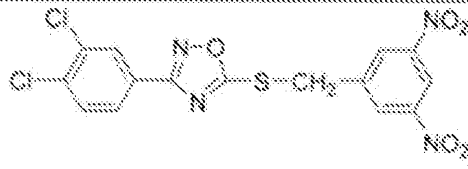
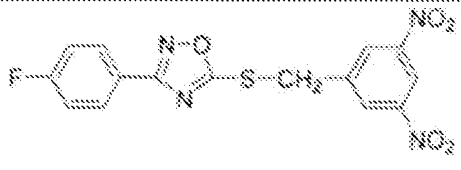
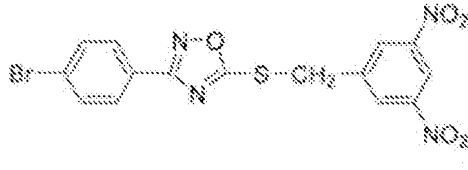
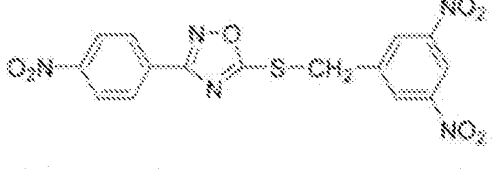
kyselinou na pH = 2, produkt byl odfiltrován a promyt vodou. Získaný 3-(4-methylfenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-thiol byl rekrystalován z vodného ethanolu.

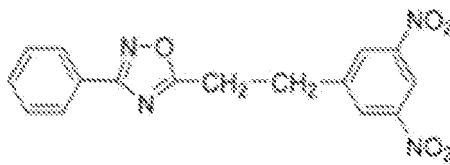
- 5 Výchozí *N'*-hydroxy-4-methylbenzimidamid byl připraven známou metodou dle Murarka, Sandip; Martin-Gago, Pablo; Schultz-Fademrecht, Carsten; Al Saabi, Alaa; Baumann, Matthias; Fansa, Eyad K.; Ismail, Shehab; Nussbaumer, Peter; Wittinghofer, Alfred; Waldmann, Herbert - Chemistry - A European Journal, 2017, vol. 23, # 25, p. 6083 – 6093. Ostatní látky jsou běžně komerčně dostupné.

- 10 S využitím uvedených postupů syntézy lze syntetizovat četné další sloučeniny obecného vzorce I (sloučeniny 3 – 10)

Tabulka 1. Příklady látek obecného vzorce I (sloučeniny 1 – 10)

	Y	R	Vzorec a název sloučeniny
1	S	C_6H_5	 5-((3,5-Dinitrobenzyl)sulfanyl)-3-fenyl-1,2,4-oxadiazol
2	S	$4-CH_3C_6H_4$	 5-((3,5-Dinitrobenzyl)sulfanyl)-3-(p-tolyl)-1,2,4-oxadiazol
3	S	$4-CH_3OC_6H_4$	 5-((3,5-Dinitrobenzyl)sulfanyl)-3-(4-methoxyfenyl)-1,2,4-oxadiazol
4	S	$4-ClC_6H_4$	 3-(4-Chlorfenyl)-5-((3,5-dinitrobenzyl)sulfanyl)-1,2,4-oxadiazol

			oxadiazol
5	S	3-ClC ₆ H ₄	 3-(3-Chlorfenyl)-5-((3,5-dinitrobenzyl)sulfanyl)-1,2,4-oxadiazol
6	S	2-ClC ₆ H ₄	 3-(2-Chlorfenyl)-5-((3,5-dinitrobenzyl)sulfanyl)-1,2,4-oxadiazol
7	S	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	 3-(3,4-Dichlorfenyl)-5-((3,5-dinitrobenzyl)sulfanyl)-1,2,4-oxadiazol
8	S	4-FC ₆ H ₄	 5-((3,5-Dinitrobenzyl)sulfanyl)-3-(4-fluorfenyl)-1,2,4-oxadiazol
9	S	4-BrC ₆ H ₄	 3-(4-Bromfenyl)-5-((3,5-dinitrobenzyl)sulfanyl)-1,2,4-oxadiazol
10	S	4-NO ₂ C ₆ H ₄	 5-((3,5-Dinitrobenzyl)sulfanyl)-3-(4-nitrofenyl)-1,2,4-oxadiazol

Příklad 3: 5-(3,5-Dinitrofenethyl)-3-fenyl-1,2,4-oxadiazol (11)

(11)

5

Sloučenina 5-(3,5-dinitrofenethyl)-3-fenyl-1,2,4-oxadiazol **11** se připravuje dle schématu 3 reakcí 3-(3,5-dinitrofenyl)propanové kyseliny (0,3 g, 1,25 mmol), komerčně dostupného 1-hydroxybenzotriazol hydrátu (0,71 g, 4,62 mmol), komerčně dostupného diisopropylethylaminu (0,65 ml, 0,48 g, 3,75 mmol), komerčně dostupného *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylkarbodiimidu (0,44 ml, 0,39 g, 2,5 mmol) a *N'*-hydroxybenzimidamidu (0,19 g, 1,38 mmol) v 30 ml tetrahydrofuranu za varu po dobu 8 hodin. Po skončení reakce bylo rozpouštědlo oddestilováno, odparek byl rozpuštěn v ethyl-acetátu (30 ml) a promyt nasyceným roztokem NaHCO₃ (1 × 15 ml) a vodou (1 × 30 ml). Organická vrstva byla vysušena bezvodým Na₂SO₄, odpařena a produkt 5-(3,5-dinitrofenethyl)-3-fenyl-1,2,4-oxadiazol **11** byl oddělen pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze: hexan/ethyl-acetát 5:1). Vedlejší produkt, *N'*-((3-(3,5-dinitrophenyl)propanoyl)oxy)benzimidamid byl rovněž oddělen během sloupcové chromatografie a může být převeden na cílový produkt **11** reakcí s 1,5 molárními ekvivalenty methanolátu sodného v tetrahydrofuranu.

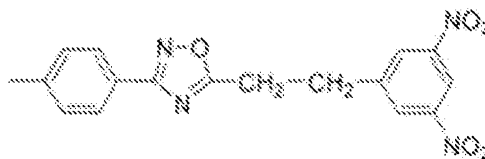
Výchozí 3-(3,5-dinitrofenyl)propanová kyselina byla připravena redukcí 3,5-dinitroskořicové kyseliny popsanou metodou (Strawn, L.M.; Martell, R.E.; Simpson, R.U.; Leach, K. L.; Counsell R.E. Iodoaryl Analogues of Dioctanoylglycerol and 1-Oleoyle-2-acetyl-glycerol as Probes for Protein Kinase C, J. Med. Chem. 1989, 32, 2104-2110.) Síran hydroxylamonný (0,96 g, 5,85 mmol) a hydroxylamin-o-sulfonová kyselina (2,33 g, 20,6 mmol) byly přidány k suspenzi 3,5-dinitroskořicové kyseliny (0,7 g, 2,94 mmol) ve 30 ml vody při 10 °C. Hodnota pH byla upravena na 6-7 roztokem NaOH. Reakční směs byla míchána při 10 °C po dobu 5 hodin a dále za laboratorní teploty po dobu 12 hodin. Po této době bylo pH upraveno na hodnotu 8 pomocí NaOH, roztok byl zfiltrován a okyselen na pH = 2 pomocí koncentrované HCl. Vodný roztok byl poté extrahován ethyl-acetátem (2 × 70 ml), organický extrakt byl promyt vodou (2 × 40 ml) a odpařen. 3-(3,5-Dinitrofenyl)propanová kyselina byla přečištěna sloupcovou chromatografií (mobilní fáze: Hexan/EtOAc/CH₃COOH, 50:10:1).

30

3,5-Dinitroskořicová kyselina byla připravena z komerčně dostupného 3,5-dinitro-benzaldehydu dle následujícího postupu: malonová kyselina (0.8 g, 7,67 mmol) a 0,1 ml piperidinu bylo přidáno k roztoku 3,5-dinitrobenzaldehydu (1 g, 5,1 mmol) v 10 ml pyridinu. Reakční směs byla zahřívána k varu rozpouštědla po dobu 6 hodin. Poté byla reakční směs vlita do 100 ml 2M roztoku HCl. Vzniklá sraženina byla odfiltrována a rozpuštěna v 70 ml ethyl-acetátu. Organický roztok byl promyt vodou (2 x 40 ml), vysušen nad Na₂SO₄ and odpařen. 3,5-Dinitroskořicová kyselina byla přechištěna pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze: Hexan/EtOAc/CH₃COOH, 40:10:1).

Výchozí *N'*-hydroxybenzimidamid byl připraven známou metodou (Burns, A. R.; Kerr, J. H.; Kerr, W. J.; Passmore, J.; Paterson, L. C.; Watson, A. J. B., Tuned methods for conjugate addition to a vinyl oxadiazole; Synthesis of pharmaceutically important motifs. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2010**, 8 (12), 2777 - 2783.).

Příklad 4: 5-(3,5-Dinitrofenethyl)-3-(*p*-tolyl)-1,2,4-oxadiazol (12**)**

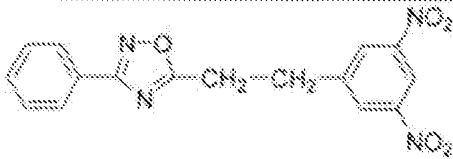
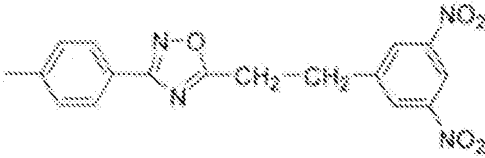
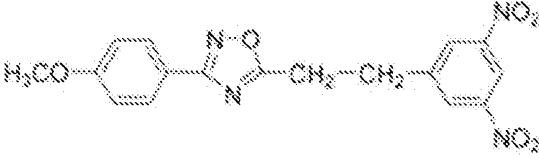
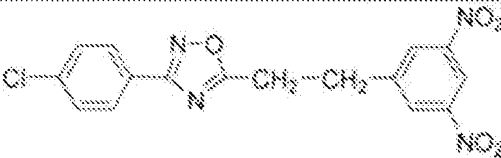
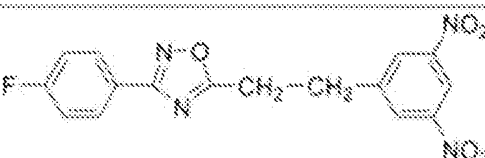


(12)

Sloučenina 5-(3,5-dinitrofenethyl)-3-(*p*-tolyl)-1,2,4-oxadiazol **12** se připravuje dle schématu 3 reakcí 3-(3,5-dinitrofenyl)propanové kyseliny (0,3 g, 1,25 mmol), komerčně dostupného 1- hydroxybenzotriazol hydrátu (0,71 g, 4,62 mmol), komerčně dostupného diisopropyl-ethylaminu (0,65 ml, 0,48 g, 3,75 mmol), komerčně dostupného *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylkarbodiimidu (0,44 ml, 0,39 g, 2,5 mmol) a *N'*-hydroxy-4-methylbenzimidamidu (0,206 g, 1,38 mmol) v 30 ml tetrahydrofuranu za varu rozpouštědla po dobu 8 hodin. Po skončení reakce bylo rozpouštědlo oddestilováno, odparek byl rozpuštěn v ethyl-acetátu (30 ml) a promyt nasyceným roztokem NaHCO₃ (1 × 15 ml) a vodou (1 × 30 ml). Organická vrstva byla vysušena bezvodým Na₂SO₄, odpařena a produkt 5-(3,5-dinitrofenethyl)-3-(*p*-tolyl)-1,2,4-oxadiazol **12** byl oddělen pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze: hexan/ethyl-acetát 5:1). Vedlejší produkt, *N'*-((3-(3,5-dinitrofenyl)propanoyl)oxy)-4-methylbenzimidamid byl rovněž oddělen během sloupcové chromatografie a může být převeden na cílový produkt **12** reakcí s 1,5 molárními ekvivalenty methanolátu sodného v tetrahydrofuranu.

- Výchozí 3-(3,5-dinitrofenyl)propanová kyselina byla připravena redukcí 3,5-dinitroskořicové kyseliny popsanou metodou (Strawn, L.M.; Martell, R.E.; Simpson, R.U.; Leach, K. L.; Counsell R.E. Iodoaryl Analogues of Dioctanoylglycerol and 1-Oleoyl-2-acetylglycerol as Probes for Protein Kinase C, J. Med. Chem. 1989, 32, 2104-2110.) Siran hydroxylamonný (0.96 g, 5.85 mmol) a hydroxylamin-*o*-sulfonová kyselina (2.33 g, 20.6 mmol) byly přidány k suspenzi 3,5-dinitroskořicové kyseliny (0.7 g, 2.94 mmol) ve 30 ml vody při 10 °C. Hodnota pH byla upravena na 6-7 roztokem NaOH. Reakční směs byla míchána při 10 °C po dobu 5 hodin a dále za laboratorní teploty po dobu 12 hodin. Po této době bylo pH upraveno na hodnotu 8 pomocí NaOH, roztok byl zfiltrován a okyselen na pH = 2 pomocí koncentrované HCl. Vodný roztok byl poté extrahován ethyl-acetátem (2 × 70 ml), organický extrakt byl promyt vodou (2 × 40 ml) a odpařen. 3-(3,5-Dinitrofenyl)propanová kyselina byla přečištěna sloupcovou chromatografií (mobilní fáze: Hexan/EtOAc/CH₃COOH, 50:10:1). 3,5-Dinitroskořicová kyselina byla připravena z komerčně dostupného 3,5-dinitrobenzaldehydu dle následujícího postupu: malonová kyselina (0.8 g, 7.67 mmol) a 0,1 ml piperidinu bylo přidáno k roztoku 3,5-dinitrobenzaldehydu (1 g, 5,1 mmol) v 10 ml pyridinu. Reakční směs byla zahřívána k varu rozpouštědla po dobu 6 hodin. Poté byla reakční směs vlita do 100 ml 2M roztoku HCl. Vzniklá sraženina byla odfiltrována a rozpuštěna v 70 ml ethyl-acetátu. Organický roztok byl promyt vodou (2 × 40 ml), vysušen nad Na₂SO₄ and odpařen. 3,5-Dinitroskořicová kyselina byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze: Hexan/EtOAc/CH₃COOH, 40:10:1).
- Výchozí *N*'-hydroxy-4-methylbenzimidamid byl připraven známou metodou dle následující práce: Murarka, Sandip; Martín-Gago, Pablo; Schultz-Fademrecht, Carsten; Al Saabi, Alaa; Baumann, Matthias; Fansa, Eyad K.; Ismail, Shehab; Nussbaumer, Peter; Wittinghofer, Alfred; Waldmann, Herbert - Chemistry - A European Journal, 2017, vol. 23, # 25, p. 6083 - 6093.
- S využitím uvedených postupů syntézy lze syntetizovat četné další sloučeniny obecného vzorce I (sloučeniny **13** – **16**).

Tabulka 2. Příklady látek obecného vzorce I (sloučeniny **11** – **16**)

	Y	R	Vzorec a název sloučeniny
11	CH ₂	C ₆ H ₅	 5-(3,5-Dinitrofenethyl)-3-fenyl-1,2,4-oxadiazol
12	CH ₂	4-CH ₃ C ₆ H ₄	 5-(3,5-Dinitrofenethyl)-3-(p-tolyl)-1,2,4-oxadiazol
13	CH ₂	4-CH ₃ OPh	 5-(3,5-Dinitrofenethyl)-3-(4-methoxyfenyl)-1,2,4-oxadiazol
14	CH ₂	4-ClPh	 3-(4-Chlorofenyl)-5-(3,5-dinitrofenethyl)-1,2,4-oxadiazol
15	CH ₂	3,4-Cl ₂ Ph	 3-(3,4-Dichlorofenyl)-5-(3,5-dinitrofenethyl)-1,2,4-oxadiazol
16	CH ₂	4-FPh	 5-(3,5-Dinitrofenethyl)-3-(4-fluorofenyl)-1,2,4-oxadiazol

Tabulka 3. Minimální inhibiční koncentrace ($\mu\text{mol.l}^{-1}$) *in vitro* látek obecného vzorce I - mikrometoda pro stanovení minimálních inhibičních koncentrací léků v Šulově půdě v plastických P-destičkách, po 14 a 21 dnech inkubace pro *M. tuberculosis* a *M. avium* a po 7, 14 a 21 dnech inkubace pro *M. kansasii*.

	M. tuberculosis	M. avium	M. kansasii
	My 331/88	My 330/88	My 235/80
1	0,5 / 1	250 / 250	0,5 / 1 / 1
2	0,5 / 1	250 / 250	0,5 / 1 / 2
3	0,5 / 0,5	250 / 250	0,5 / 1 / 2
4	0,5 / 1	250 / 250	1 / 2 / 4
5	0,5 / 1	250 / 250	2 / 2 / 4
6	0,5 / 1	125 / 125	8 / 16 / 32
7	1 / 1	250 / 250	1 / 1 / 2
8	0,25 / 0,5	250 / 250	0,5 / 1 / 2
9	1 / 1	125 / 125	1 / 1 / 2
10	0,5 / 1	250 / 250	2 / 2 / 4
11	4 / 4	250 / 250	2 / 4 / 8
12	2 / 4	250 / 250	2 / 4 / 4
13	0,5 / 1	250 / 250	0,5 / 1 / 2
14	>32 / >32	250 / 250	>32 / >32 / >32
15	>32 / >32	250 / 250	32 / >32 / >32
16	>32 / >32	250 / 250	>32 / >32 / >32

5

Tabulka 4. Minimální inhibiční koncentrace ($\mu\text{mol.l}^{-1}$) *in vitro* běžně používaných antibiotik a antituberkulotik - mikrometoda pro stanovení minimálních inhibičních koncentrací léků v Šulově půdě v plastických P-destičkách - pro multiresistentní kmeny *M. tuberculosis*.

M. tuberculosis	Praha 1	Praha 4	Praha 131	9449/2007	234/2005	7357/1998	8666/2010
Streptomycin	13,7 R	>27,5 R	>27,5 R	>27,5 R	27,5 R	>27,5 R	>27,5 R
Isoniazid	14,6 R	14,6 R	14,6 R	58,3 R	14,6 R	14,6 R	29,2 R
Etambutol	39,2 R	19,6 R	39,2 R	9,8 C	19,6 R	19,6 R	19,6 R
Rifampicin	>9,7 R	>9,7 R	>9,7 R	>9,7 R	>9,7 R	>9,7 R	>9,7 R
Ofloxacin	1,38 C	>22,2 R	22,2 R	2,75 C	0,69 C	11,1 R	11,1 R
Gentamicin	1,05 C	0,52 C	>8,37 R	1,05 C	0,26 C	1,05 C	2,09 C
Clofazimin	0,53 R	0,53 R	0,26 C	0,13 C	0,06 C	0,13 C	2,11 R
Amikacin	0,43 C	0,85 C	>27,2 R	0,43 C	0,43 C	0,85 C	1,7 C

R – kmen rezistentní k danému antituberkulotiku

C – kmen citlivý k danému antituberkulotiku

5

Tabulka 5. Minimální inhibiční koncentrace ($\mu\text{mol.l}^{-1}$) *in vitro* látek obecného vzorce I - mikrometoda pro stanovení minimálních inhibičních koncentrací léků v Šulově půdě v plastických P-destičkách, po 14 dnech inkubace pro multiresistentní kmeny *M. tuberculosis*.

10

	M.tuberculosis (MDR kmeny)						
	PRAHA 1	PRAHA 4	Praha 131	9449/2007	234/2005	7357/1998	8666/2010
9	0,5	0,5	1	0,5	0,5	1	0,5
10	1	0,5	1	0,5	0,5	1	0,5
5	1	0,5	1	1	0,5	1	0,5
4	2	0,5	1	1	0,5	1	0,5
3	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
8	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Tabulka 6. Teploty tání a NMR spektra látek obecného vzorce I

	Teplota tání [°C]	¹ H NMR	¹³ C NMR
1	135-136 °C	¹ H NMR (500 MHz, Aceton) δ 9,06 – 9,00 (m, 2H), 8,90 – 8,84 (m, 1H), 8,12 – 8,01 (m, 2H), 7,64 – 7,50 (m, 3H), 5,03 – 4,93 (m, 2H). ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,94 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 8,73 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8,03 – 7,97 (m, 2H), 7,64 – 7,53 (m, 3H), 4,89 (s, 2H).	¹³ C NMR (126 MHz, Aceton) δ 178,26, 169,11, 149,35, 142,65, 132,51, 130,89, 129,94, 128,10, 127,07, 118,81,35,85. ¹³ C NMR (126 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 177,57, 167,90, 148,01, 141,57, 132,08, 30,25, 129,41, 127,23, 125,66, 118,12, 34,74.
2	150-152 °C	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,93 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 2H), 8,72 (t, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 4,88 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).	¹³ C NMR (126 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 177,33, 167,85, 147,99, 142,12, 141,59, 130,25, 129,94, 127,16, 122,86, 118,09, 34,71,21,23.
3	155-156 °C	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,92 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2H), 8,76 – 8,56 (m, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).	¹³ C NMR (126 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 177,11, 167,63, 162,13, 148,01, 141,64, 130,21, 128,97, 118,10, 117,87, 114,80, 55,62, 34,68.
4	173-175 °C	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,93 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2H), 8,73 (t, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H).	¹³ C NMR (126 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 177,87, 167,15, 148,04, 141,50, 136,84, 130,22, 129,60, 129,03, 124,55, 118,14, 34,74.

5	133-135 °C	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.93 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H), 8.72 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.97 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.93 (dt, <i>J</i> = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H).	¹³ C NMR (126 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 178,07, 166,85, 147,98, 141,51, 134,19, 131,91, 131,40, 130,26, 127,62, 126,85, 125,73, 118,06, 34,75.
6	158-160 °C	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,89 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2H), 8,74 (t, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,61 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (td, <i>J</i> = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H).	¹³ C NMR (126 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 177,24, 166,81, 148,06, 141,61, 133,03, 132,30, 131,90, 131,05, 130,11, 127,78, 124,93, 118,12, 34,82.
7	176-177 °C	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,85 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 8,73 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H).	¹³ C NMR (126 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 178,61, 166,58, 148,31, 141,75, 135,18, 132,76, 132,18, 130,60, 129,32, 127,47, 126,49, 118,42, 35,04.
8	150-152 °C	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,92 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 8,72 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8.07 – 8.01 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 4.88 (s, 2H).	¹³ C NMR (126 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 177,70, 167,13, 164,30 (d, <i>J</i> = 249,9 Hz), 148,02, 141,56, 130,21, 129,80 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz), 122,25 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz), 118,10, 116,60 (d, <i>J</i> = 22.3 Hz), 34,73.
9	175-176 °C	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,92 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2H), 8,72 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,77 (d, 8,4 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H).	¹³ C NMR (126 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 177,86, 167,25, 148,02, 141,48, 132,50, 130,20, 129,15, 125,70, 124,88, 118,11,34,74.

10	184-185 °C	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94 (d, $J=2,1$ Hz, 2H), 8,73 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 8,26 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,92 (s, 2H).	^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 178,50, 166,68, 149,54, 148,07, 141,39, 131,48, 130,21, 128,65, 124,57, 118,15, 34,79.
11	120-122 °C	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (d, $J=2,0$ Hz, 2H), 8,71 – 8,69 (m, 1H), 8,00 – 7,96 (m, 2H), 7,60 – 7,52 (m, 3H), 3,52 – 3,40 (m, 4H).	^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 179,29, 167,63, 148,13, 144,58, 131,73, 129,75, 129,42, 127,10, 126,33, 117,00, 30,64, 26,84.
12	147-148 °C	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (d, $J=2,1$ Hz, 2H), 8,70 – 8,68 (m, 1H), 7,86 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 3,50 – 3,38 (m, 4H), 2,37 (s, 3H).	^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 179,05, 167,57, 148,10, 144,59, 141,65, 129,93, 129,72, 127,02, 123,54, 116,95, 30,63, 26,82, 21,20.
13	128-129 °C	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73 – 8,67 (m, 3H), 7,91 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,46 – 3,42 (m, 4H).	^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 178,90, 167,32, 161,86, 148,12, 144,61, 129,72, 128,78, 118,59, 116,97, 114,80, 55,56, 30,66, 26,80.
14	182-183 °C	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 3H), 7,99 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 3,51 – 3,42 (m, 4H).	^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 179,57, 166,87, 148,15, 144,53, 136,48, 129,73, 129,64, 128,91, 125,19, 117,02, 30,61, 26,84.
15	154-155 °C	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 – 8,68 (m, 3H), 8,14 – 8,11 (m, 1H), 7,97 – 7,92 (m, 1H), 7,86 – 7,82 (m, 1H), 3,53 – 3,39 (m, 4H).	^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 179,90, 166,00, 148,13, 144,48, 134,54, 132,37, 131,96, 129,80, 128,76, 127,16, 126,82, 117,02, 30,53, 26,82.

16	169-171 °C	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73 – 8,60 (m, 3H), 8,05 – 7,98 (m, 2H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 3,51 – 3,40 (m, 4H).	^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 179,40, 166,84, 164,11 (d, J = 249,4 Hz), 148,13, 144,55, 129,72, 129,62 (d, J = 9,0 Hz), 122,89 (d, J = 3,0 Hz), 116,98, 116,59 (d, J = 22,1 Hz), 30,63, 26,82.
-----------	------------	---	---

Tabulka 9. Elementární analýza látek obecného vzorce I

	vypočteno	změřeno
1	C, 50,28; H, 2,81; N, 15,64; S, 8,95	C, 50,45; H, 2,68; N, 15,52; S, 9,11
2	C, 51,61; H, 3,25; N, 15,05; S, 8,61	C, 51,78; H, 3,33; N, 14,96; S, 8,58
3	C, 49,48; H, 3,11; N, 14,43; S, 8,26	C, 49,67; H, 3,25; N, 14,24; S, 8,19
4	C, 45,87; H, 2,31; N, 14,26; S, 8,16	C, 45,82; H, 2,36; N, 14,18; S, 8,12
5	C, 45,87; H, 2,31; N, 14,26; S, 8,16	C, 45,62; H, 2,48; N, 14,61; S, 7,96
6	C, 45,87; H, 2,31; N, 14,26; S, 8,16	C, 45,98; H, 2,40; N, 14,37; S, 8,41
7	C, 42,17; H, 1,89; N, 13,11; S, 7,50	C, 42,02; H, 2,03; N, 13,0; S, 7,63
8	C, 47,88; H, 2,41; N, 14,89; S, 8,52	C, 44,01; H, 2,34; N, 14,97; S, 8,43
9	C, 41,21; H, 2,07; N, 12,81; S, 7,33	C, 41,39; H, 2,14; N, 12,72; S, 7,21
10	C, 44,67; H, 2,25; N, 17,36; S, 7,95	C, 44,91; H, 2,36; N, 17,27; S, 7,79
11	C, 56,47; H, 3,55; N, 16,46	C, 56,69; H, 3,16; N, 16,39
12	C, 57,63; H, 3,98; N, 15,81	C, 57,49; H, 3,7; N, 15,85
13	C, 55,14; H, 3,81; N, 15,13	C, 55,19; H, 3,83; N, 15,07
14	C, 51,28; H, 2,96; N, 14,95	C, 51,61; H, 2,84; N, 14,9
15	C, 46,97; H, 2,46; N, 13,69	C, 46,81; H, 2,38; N, 13,62

16	C, 53,64; H, 3,09; N, 15,64	C, 53,51; H, 3,03; N, 15,76
----	-----------------------------	-----------------------------

Příklady farmaceutických přípravků - tablet

- 5 Při výrobě pevných lékových forem se postupuje technologií v tomto oboru obvyklou, tedy suchou či vlhkou granulací, která je odborníkovi dostatečně známa. Používají se běžné a osvědčené pomocné látky a vhodné přísady dodávající lékové formě požadované fyzikální vlastnosti.

- 10 Příklady na suchou granulaci:

Příklad 1 (obsah účinné látky 100 mg):

15	Léčivá látka obecného vzorce I 1	100,0 mg
	Celulóza mikrokrytalická	75,0 mg
	Karboxymethylškrob sodná sůl	3,5 mg
20	Stearan hořečnatý	0,5 mg
	Oxid křemičitý koloidní	0,5 mg

- 25 Příklad 2 (obsah účinné látky 200 mg):

	Léčivá látka obecného vzorce I 6	200,0 mg
	Celulóza mikrokrytalická	95,0 mg
30	Karboxymethylškrob sodná sůl	7,0 mg
	Stearan hořečnatý	1,0 mg
35	Oxid křemičitý koloidní	1,0 mg

Příklad 3 (obsah účinné látky 300 mg):

40	Léčivá látka obecného vzorce I 16	300,0 mg
	Celulóza mikrokrytalická	115,0 mg
	Karboxymethylškrob sodná sůl	10,5 mg
45	Stearan hořečnatý	1,5 mg
	Oxid křemičitý koloidní	1,5 mg

50

Příklad 4 (obsah účinné látky 400 mg):

	Léčivá látka obecného vzorce I 12	400,0 mg
	Celulóza mikrokrytalická	130,0 mg
5	Karboxymethylškrob sodná sůl	14,5 mg
	Stearan hořečnatý	2,0 mg
10	Oxid křemičitý koloidní	2,0 mg

Příklad 5 (obsah účinné látky 500 mg):

15	Léčivá látka obecného vzorce I 9	500,0 mg
	Celulóza mikrokrytalická	140,0 mg
	Karboxymethylškrob sodná sůl	17,5 mg
20	Stearan hořečnatý	2,5 mg
	Oxid křemičitý koloidní	2,5 mg

25 Léčivá látka se smísí s jednotlivými složkami tabletoviny a směs se obvyklým způsobem tabletuje na tabletovacím lisu.

Příklady na vlhkou granulaci:

30 Příklad 6 (obsah účinné látky 100 mg):

	Léčivá látka obecného vzorce I 13	100,0 mg
35	Škrob bramborový	48,0 mg
	Laktóza	27,0 mg
	Povidon	3,0 mg
40	Karboxymethylškrob sodná sůl	4,0 mg
	Stearan hořečnatý	0,2 mg
45	Mastek	1,8 mg

Příklad 7 (obsah účinné látky 200 mg):

50	Léčivá látka obecného vzorce I 4	200,0 mg
	Škrob bramborový	60,8 mg
	Laktóza	34,2 mg
55	Povidon	6,0 mg
	Karboxymethylškrob sodná sůl	8,0 mg
60	Stearan hořečnatý	0,4 mg

Mastek	3,6 mg
--------	--------

Příklad 8 (obsah účinné látky 300 mg):

5	Léčivá látka obecného vzorce I 11	300,0 mg
	Škrob bramborový	73,6 mg
	Laktóza	41,4 mg
10	Povidon	9,0 mg
	Karboxymethylškrob sodná sůl	12,0 mg
15	Stearan hořečnatý	0,6 mg
	Mastek	5,4 mg

Příklad 9 (obsah účinné látky 400 mg):

20	Léčivá látka obecného vzorce I 2	400,0 mg
	Škrob bramborový	82,3 mg
25	Laktóza	46,8 mg
	Povidon	12,0 mg
	Karboxymethylškrob sodná sůl	16,0 mg
30	Stearan hořečnatý	0,8 mg
	Mastek	7,2 mg

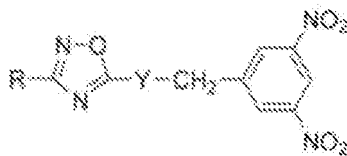
Příklad 10 (obsah účinné látky 500 mg)

35	Léčivá látka obecného vzorce I 1	500,0 mg
	Škrob bramborový	96,0 mg
40	Laktóza	54,0 mg
	Povidon	15,0 mg
45	Karboxymethylškrob sodná sůl	20,0 mg
	Stearan hořečnatý	1,0 mg
	Mastek	9,0 mg

Léčivá látka se postupně smíchá s laktózou, bramborovým škrobem, směs se zgranuluje povidonem, vysušený granulát se smíchá se sodnou solí karboxymethylškrobu, stearanem hořečnatým a s mastkem a vzniklá směs se obvyklým způsobem tabletuje na tabletovacím lisu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituovaný 1,2,4-oxadiazol obecného vzorce I



(I)

kde Y = S, CH₂;

5

R je vybrán ze skupiny sestávající z: fenylní nebo fenylní substituovaný v polohách 2, 3, 4 a 5 jednou nebo více elektronakceptorovými skupinami, zahrnujícími -NO₂, -N⁺(C₁-C₄ alkyl)₃, -CF₃, CCl₃, -CN, -COOH, -COO(C₁-C₄ alkyl), -COOAr¹, -CHO, -CO(C₁-C₄ alkyl), -COAr¹, -F, -Cl, -Br, nebo -I, a/nebo jednou nebo více elektrondonorovými skupinami, zahrnujícími -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl)₂, -N(C₁-C₄ alkyl)₂, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -OAr¹, -NHCOCH₃, -NHCO(C₁-C₄ alkyl); -NHCOAr¹, nebo -(C₁-C₄ alkyl).

10

2. Substituovaný 1,2,4-oxadiazol obecného vzorce I podle nároku 1, kde Y je S.

3. Substituovaný 1,2,4-oxadiazol obecného vzorce I podle nároku 1, kde Y je CH₂.

15

4. Substituovaný 1,2,4-oxadiazol obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 pro použití jako antituberkulotikum.

5. Použití substituovaného 1,2,4-oxadiazolu obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 pro přípravu léčiva k léčení tuberkulózy.

20

6. Farmaceutický přípravek **vyznačující se tím**, že obsahuje jakou účinnou složku substituovaný 1,2,4-oxadiazol vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3.

7. Farmaceutický přípravek podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že obsahuje jeden nebo více farmaceuticky přijatelných excipientů.

25