

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

201541
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 07 10 76

(21) (PV 6489-76)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 07 10 75

(P 25 44 702.3)

Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 29 02 80

(45) Vydáno 15 08 83

(51) Int. Cl.³

C 07. D. 417/06

(72)
Autor vynálezu

FLEIG HELMUT dr., MANNHEIM, HAGEN HELMUT dr., FRANKENTHAL,
DOCKNER TONI dr., MECKENHEIM a KOHLMANN FRIEDRICH
WILHELM dr., MOOREGE (NSR)

(73)
Majitel patentu

BASF AKTIENGESELLSCHAFT, LUDWIGSHAFEN (NSR)

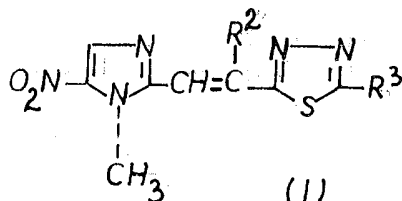
(54) Způsob výroby 5-[(2-nitroimidazolyl)vinyl]-1,3,4-
thiadiazolových derivátů

1

Vynález se týká: způsobu výroby nitroimidazolylvinylthiadiazolů a chemoterapeutických přípravků, které tyto sloučeniny obsahují a jsou vhodné k potlačení mikrobiálních infekcí u lidí a zvířat.

Je známo, že heterocyklické sloučeniny s dusíkovými atomy v kruhu, jako nitrofurální, nitrothiazol nebo nitroimidazol, jsou účinnými prostředky proti bakteriím, houbám a prvokům. Minimální účinná koncentrace těchto přípravků, například metroimidazolu nebo imidazolu, se pohybuje v rozmezí 0,1 až 2 µg/ml. Přesto není jejich účinnost a snášenlivost vždy dostatečně uspokojivá. Bylo by proto zapotřebí nalézt nové látky s vyšším účinkem.

Předmětem vynálezu je způsob výroby 5-[(2-nitroimidazolyl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazolových derivátů obecného vzorce I,

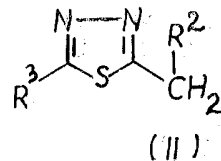


2

kde znamená

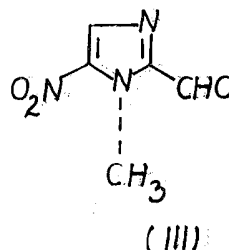
R² atom vodíku nebo methyl a

R³ atom vodíku, alkylový zbytek o 1 až 13 atomech uhlíku, fenylový zbytek, chlor-fenylový zbytek nebo pyridylový zbytek, vyznačující se tím, že se uvede v reakci 2-substituovaný 1,3,4-thiadiazol obecného vzorce II,



kde

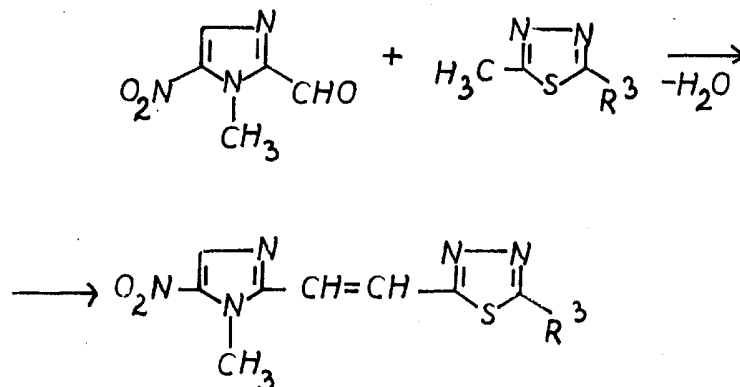
R² a R³ mají svrchu uvedený význam, s 5-nitroimidazol-2-karboxaldehydem obecného vzorce III



při teplotě 50 až 220 °C, popřípadě za přítomnosti kyselého katalyzátoru kondenzace a popřípadě za přítomnosti rozpouštědla.

V případě zbytku R^3 padají jako alkylové zbytky o 1 až 13 atomech uhlíku v úvahu například methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, sek.butyl, iso-butyl, amyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl, 2-ethylhexyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl a tridecyl.

Ze svrchu uvedených zbytků jsou zvláště



1,3,4-Thiadiazoly obecného vzorce II, které jsou výchozími látkami, jsou zčásti známé a zčásti je možno získat je známým způsobem, například podle publikace R. Stolle, *Her. dtsch. chem. Ges.* **32**, 797 (1899). Postupuje se tak, že se uvedou v reakci N,N'-diacylhydraziny s P_2S_5 v aromatickém uhlovodíku, například xylolu, při vyšší teplotě.

Způsob výroby sloučenin podle vynálezu je možno účelně provádět tak, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce II při teplotě 50 až 220 °C, s výhodou za přítomnosti kyselého katalyzátoru kondenzace, například Lewisovy kyseliny nebo anorganické kyseliny nebo kyselého iontoměniče, a popřípadě za přítomnosti rozpouštědla.

Výhodné teplotní rozmezí leží při použití rozpouštědla v rozmezí 90 až 150 °C, v nepřítomnosti rozpouštědla při teplotě 150 až 200 °C.

Z katalyzátorů padají v úvahu zejména kyselé kondenzační katalyzátory, známé z kondenzace aldehydů, tyto látky se užívají v množství 0,005 až 1 mol, s výhodou 0,05 až 0,2 molu na 1 mol výchozí látky obecného vzorce II. Kyselými katalyzáty kondenzace jsou například polyfosforečné kyseliny, fluorid boritý nebo chlorid zinečnatý. Výhodným katalyzátorem je chlorid zinečnatý.

Z výchozích látek se obě složky obecně užívají v stechiometrickém poměru, je však možno také užít jednu ze složek přebytku. Reakce se provádí při atmosférickém tlaku, za podtlaku nebo za přetlaku v některých případech. Reakci je možno provádět v nepřítomnosti rozpouštědla. Jinak je nutné jako rozpouštědla uvést zejména nižší karboxylo-

výhodné pro R^3 alkylové zbytky o 1 až 6 atomech uhlíku, fenylový zbytek, pyridinový zbytek. Nejvýhodnějšími substituovanými fenylovými zbytky jsou 5-chlorfenyl, 3-chlorfenyl, 4-chlorfenyl.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny, v nichž znamená R^2 atom vodíku nebo methyl a R^3 methyl, ethyl, fenyl nebo pyridyl.

Průběh reakce je možno znázornit následujícím reakčním schématem:

vé kyseliny, jako kyselinu octovou nebo propionovou, jejich anhydridy a směsi nižších karboxylových kyselin a příslušného anhydridu. V případě použití směsí karboxylové kyseliny a anhydridu karboxylové kyseliny leží výhodný poměr mezi 9:1 a 1:9.

Reakce je obvykle skončena v několika hodinách. Zpracování reakční směsi není obtížné, výsledný produkt je možno vysrážet vhodným srážecím činidlem, zejména vodou nebo acetonem, produkt se na filtru odsaje, promyje vodou nebo alkoholem a nechá se překrystalovat z vhodného rozpouštědla.

Kromě sloučenin, které jsou uvedeny v jednotlivých příkladech, je nutno uvést ještě následující látky:

2-thienyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-fynyl]-1,3,4-thiadiazol,
2-n-propyl-5-[1-ethyl-2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol,
2-ethyl-5-[1-methyl-2-(1-ethyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol,
2-methyl-5-[2-(1-ethyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazol,
2-thienyl-5-[1-methyl-2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazol,
2-furyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazol,
2-methyl-5-[2-(1-hydroxyethyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazol,
2-ethyl-5-[1-methyl-2-(1-hydroxyethyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazol.

Sloučeniny podle vynálezu mají dobrou účinnost proti mikroorganismům. Zvláště vhodné jsou k léčbě infekcí, které vznikají působením bičíkovic, zejména Trichomonád a Trypanosom i Entamoeba u lidí a zvířat.

Tyto látky mají také dobrou antibakteriální účinnost v koncentraci nižší než 10^{-5} , což platí například o sloučeninách z příkladu 6 a 7.

Tabulka 1

Minimální inhibiční koncentrace (MHK) proti *Trichomonas vaginalis*¹⁾

Látka	MHK [μg/ml]	Relativní účinnost metronidazol = = 1,0
příklad 1	0,02	5,0
příklad 2	0,01	10,0
příklad 5	0,01	10,0
příklad 10	< 0,01	> 10,0
příklad 6	< 0,01	> 10,0
příklad 7	< 0,01	> 10,0
metronidazol	0,1	1,0
tinidazol	0,1	1,0

¹⁾ Pokusy byly provedeny in vitro zředovací řadou ve zkumavkách způsobem podle publikace P. Klein, Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.

Bylo překvapující, že zavedením přes ethylenový můstek vázaného thiadiazolového zbytku bylo možno více až 10krát zvýšit účinnost známých látek, účinných proti *Trichomonádovým* infekcím, například metronidazoly a tinidazoly.

Pokud jde o účinnost proti *Trichomonádám*, jsou zvláště výhodné sloučeniny z příkladů 1, 5, 7 a 10.

Účinnost proti infekcím způsobeným *Trypanosomami* a *Entamoeba histolytica* je možno prokázat u myši kmene NMRI způsobem, který byl popsán v Handbuch für experimentelle Pharmakologie, doplněk 16, Erzeugung von Krankheitszuständen durch das Experiment, díl 9, str. 150 až 292, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1964.

1. *Trypanosoma brucei* — infekce u myši

Byly zkoušeny různé dávky účinných látek. Hojení bylo sledováno mikroskopicky a v kultuře. Zvířata byla sledována 25 dní po vysazení účinné látky, aby bylo možno sledovat popřípadě recidivy.

Příklad 1

11 × 50 mg/kg perorálně, v akutním stavu 100% účinnost, 70% recidivy.

Příklad 2

11 × 50 mg/kg perorálně, žádný účinek.

Příklad 5

11 × 50 mg/kg perorálně, žádný účinek.

Příklad 10

11 × 25 mg/kg perorálně, v akutním stavu 100% účinek, žádná recidiva.

Příklad 6

11 × 50 mg/kg perorálně, žádný účinek.

Příklad 7

11 × 50 mg/kg perorálně, v akutním stavu 100% účinnost, 30% recidivy.

Suramin — 7 × 50 mg/kg intraperitoneálně, v akutním stavu 80% účinek, žádná recidiva.

Metronidazol — 11 × 50 mg/kg perorálně, žádný účinek.

Tinidazol — 11 × 50 mg/kg perorálně, žádný účinek.

Trypanosoma gambiense — infekce u myši

Metodika stejná jako u

Trypanosoma brucei.

Příklad 1

11 × 50 mg/kg perorálně v akutním stavu 100% účinek, 80% recidivy.

Příklad 2

11 × 50 mg/kg perorálně, žádný účinek.

Příklad 5

11 × 50 mg/kg perorálně, žádný účinek.

Příklad 10

11 × 50 mg/kg perorálně, v akutním stavu 100% účinek, 60% recidivy.

Příklad 6

11 × 50 mg/kg perorálně, žádný účinek.

Příklad 7

11 × 50 mg/kg perorálně, žádný účinek.

Suramin — 7 × 50 mg/kg intraperitoneálně, v akutním stavu 50% účinek, žádná recidiva.

3. *Trypanosoma congolense* — infekce u myši

Metodika stejná jako u *Trypanosoma brucei*.

Příklad 1

11 × 50 mg/kg perorálně, v akutním stavu 100% účinek, 20 % recidivy.

Příklad 2

11 × 50 mg/kg perorálně, žádná recidiva.

Příklad 5

11 × 50 mg/kg perorálně, žádný účinek.

Příklad 10

11 × 50 mg/kg perorálně, v akutním stavu 100% účinek, žádná recidiva.

Příklad 6

11 × 50 mg/kg perorálně, žádný účinek.

Příklad 7

11 × 50 mg/kg perorálně, žádný účinek.

Suramin — 7 × 50 mg/kg intraperitoneálně, v akutním stavu 70% účinek, žádná recidiva.

4. *Entamoeba histolytica* (zřetřovací řada)

Byly provedeny pokusy s kmeny PN a Q.

Pro sloučeniny z jednotlivých příkladů byly zjištěny následující minimální inhibiční koncentrace.

	μg/ml
Příklad 1	< 0,01
Příklad 2	0,1
Příklad 5	< 0,01
Příklad 10	< 0,01
Příklad 6	< 0,01
Příklad 7	< 0,01
Metronidazol	0,1

Pokusy byly provedeny in vitro zřetřovací řadou ve zkumavkách způsobem podle publikace P. Klein, *Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis*, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.

Z výsledků vyplývá, že sloučenina z příkladu 1 a sloučenina z příkladu 10 jsou zvláště výhodné ve srovnání se suraminem, který je hlavní složkou například ve známých přípravcích germaninu a neganolu. Také účinnost těchto látek proti *Entamoeba histolytica* in vitro byla velmi dobrá. Jak vyplývá z tabulky, byla více než 10× překročena účinnost metronidazolu.

5. *Trichomonas vaginalis* — infekce u myši.

Sloučeniny podle vynálezu byly zkoušeny v různých koncentracích. Vyhoeení infekce bylo sledováno mikroskopicky a v kultuře.

% vyhojených zvířat	Perorální dávka mg/kg
Příklad 1	100
Příklad 2	10
Příklad 5	100
Příklad 10	100
Příklad 6	50
Příklad 7	100
metronidazol	100
tinidazol	100

Zjištěné hodnoty toxicity, vyjádřené jako LD₅₀ pro myš, kmen NMRJ, při perorálním podání a při sledování týden leží pro sloučeniny z příkladů 1, 7 a 10 výše než 1500 mg/kg.

Sloučeniny podle vynálezu je možno použít u lidí i u zvířat k léčebným účelům,

zejména k léčení infekcí způsobených *Trichomonadami*, *Trypanosomami* a *Amoebami*. Mimoto padají tyto látky v úvahu při léčbě *Leishmanias*.

Ze zvláště účinných sloučenin podle vynálezu je nutno uvést:

2-fenyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazol,
2-(4-pyridyl)-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazol,
2-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazol,
2-ethyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazol a
2-ethyl-5-[1-methyl-2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazol.

Účinné látky podle vynálezu je možno zpracovat na chemoterapeutické prostředky k léčbě mikrobiálních infekcí u lidí i u zvířat, tyto přípravky obsahují kromě běžných nosičů a ředidel jako účinnou látku sloučeninu obecného vzorce I.

Chemoterapeutické prostředky se vyrábějí tak, že se dávka vhodná pro podání v příslušné čistotě smísí s běžnými nosiči nebo ředidly a popřípadě s dalšími pomocnými prostředky podle zvolené cesty podání.

Výhodné lékové formy obsahují dávku vhodnou pro jednorázové perorální podání. Jde zejména o tablety, potahované tablety, dražé, kapsle, pilulky, prášky nebo suspenze. Pro poměrně špatnou rozpustnost sloučenin podle vynálezu je perorální podání nejvýhodnější.

Je ovšem také možné podávat sloučeniny podle vynálezu parenterálně vedle injekčních roztoků. Mimoto je možno tyto látky použít k výrobě čípků. V případě léčení *Tri-*

chomonias padají v úvahu také přípravky vhodné pro aplikaci do pochvy, jako vaginální tablety, globule a prášky.

Vhodná dávka závisí na povaze a závažnosti onemocnění. Podávají se denní dávky až 5 g.

Jednotlivé dávky, které se popřípadě podávají několikrát denně, jsou 50 až 1000 mg. U infekcí způsobených Trypanosomami leží jednotlivá dávka s výhodou v rozmezí 500 až 1000 mg, u infekcí způsobených Entamoebou v rozmezí 100 až 500 mg a u infekcí způsobených Trichomonadami v rozmezí 100 až 300 mg.

Zpravidla se svrchu uvedená jednotlivá dávka podává 2 až 5× denně, léčení trvá obvykle u Trypanosomových infekcí 14 až 20 dnů, u Entamoebových infekcí 5 až 8 dnů a Trichomonadových infekcí rovněž 5 až 8 dnů.

Pro praktické použití se zpracovávají sloučeniny podle vynálezu s běžnými farmaceutickými nosiči.

Tablety je možno připravit promísením účinné látky se známými pomocnými látkami, například s inertními ředidly, jako jsou dextróza, sacharóza, sorbit, mannit, polyvinylpyrrolidon, uhlíčitán vápenatý, fosforečnan vápenatý nebo mléčný cukr, se zahusťovacími látkami, jako jsou kukuřice, škrob nebo kyselina alginová, s pojivy, jako jsou škrob nebo želatina, s kluznými látkami, jako jsou stearan hořečnatý nebo mastek a/nebo s prostředky k dosažení deportního účinku, jako jsou karboxypolymethylen, karboxymethylcelulóza, acetátftalátcelulóza nebo polyvinylacetát. Tablety se mohou také skládat z několika vrstev.

Odpovídajícím způsobem je možno analogicky jako tablety vyrobit dražé a takto vzniklá jádra dražé se pak potahují běžným způsobem, například kolidonem nebo šelakem, arabskou gumou, mastkem, kyslíčným titaničtým nebo cukrem. Obal dražé může také být z několika vrstev, přičemž je možno užít pomocných látek, které byly uvedeny svrchu při výrobě tablet.

Suspenze s obsahem sloučenin podle vynálezu jako účinných látek mohou obsahovat složky zlepšující chuť, například sacharin, cyklamát nebo cukr, a také aromatické látky, jako vanilin nebo pomerančový extrakt. Mimoto mohou suspenze obsahovat látky, které umožňují vznik této suspenze, jako sodnou sůl karboxymethylcelulózy, nebo ochranné látky, jako p-hydroxybenzoát. Kapsle s obsahem účinné látky je možno získat například tak, že se prášková směs účinné látky, například směs s inertním nosičem, jako mléčným cukrem nebo sorbitem, uloží do želatinové kapsle.

Čípky je možno vyrobit například smíšením účinné látky s vhodným nosičem, jako neutrálním tukem nebo polyethylenglykolem a jeho deriváty, vzniklá směs se pak zpracovává běžným způsobem.

Příklad 1

Výroba 2-methyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazolu

V reakční nádobě, opatřené míchacím zařízením, se zahřívá 11,4 g 2,5-dimethyl-1,3,4-thiadiazolu, 15,5 g 1-methyl-5-nitroimidazol-2-karboxaldehydu a 0,2 g chloridu zinečnatého ve směsi s 50 ml ledové kyseliny octové a 20 ml anhydridu kyseliny octové 10 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení se vysrážená pevná látka promyje ledovou kyselinou octovou a nechá se překrystalovat z dimethylformamidu. Tímto způsobem se získá ve výtěžku 62 % teoretického množství 15,6 g barevných krystalků o bodu tání 248 °C.

Příklad 2

2-Fenyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazol

17,6 g 2-methyl-5-fenyl-1,3,4-thiadiazolu, 15,5 g 1-methyl-5-nitroimidazol-2-karboxaldehydu a 0,5 g chloridu zinečnatého se zahřívá ve 100 ml kyseliny octové a 50 ml anhydridu kyseliny octové 7 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po smísení reakční směsi s vodou se vysrážená pevná látka nechá překrystalovat z ledové kyseliny octové. Tímto způsobem se ve výtěžku 56 % teoretického množství získá 17,5 g produktu o bodu tání 257 °C.

Příklad 3

2-(2-Chlorfenyl)-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazol

21 g 2-methyl-5-(2-chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazolu a 15,5 g 1-methyl-5-nitroimidazol-2-karboxaldehydu se zahřívá s 0,5 g chloridu zinečnatého ve směsi 100 ml kyseliny octové a 50 ml anhydridu kyseliny octové 6 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení se reakční směs smísí s etherem, vysrážená pevná látka se promyje vodou a nechá se překrystalovat z dimethylformamidu. Tímto způsobem se ve výtěžku 53 % teoretického množství získá 18,5 g výsledné látky o bodu tání 239 °C.

Příklad 4

2-(4-Chlorfenyl)-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazol

21 g 2-methyl-5-(4-chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazolu a 22,8 g 1-methyl-5-nitroimidazol-2-karboxaldehydu se zahřívá s 0,5 g chloridu zinečnatého ve směsi 100 ml kyseliny octové a 50 ml anhydridu kyseliny octové 5 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení se vysrážená pevná látka odsaje na filtru, promyje se koncentrovaným amoniakem

a nechá překrystalovat z dimethylformamidu. Tímto způsobem se získá ve výtěžku 77 % teoretického množství 27,5 g výsledného produktu o bodu tání 268 °C.

Příklad 5

2-[4-Pyridyl]-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazol

8,8 g 2-methyl-5-(4-pyridyl)-1,3,4-thiadiazolu a 7,7 g 1-methyl-5-nitroimidazol-2-karboxaldehydu se zahřívá s 0,2 g chloridu zinečnatého ve směsi 50 ml ledové kyseliny octové a 25 ml anhydridu kyseliny octové 6 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení se vysrážená pevná látka odsaje na filtru, promyje se koncentrovaným amoniakem a nechá překrystalovat z dimethylformamidu.

Příklad 6

2-[2-(1-Methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazol

K 10 g 2-methyl-1,3,4-thiadiazolu, který je rozpuštěn ve směsi 100 ml kyseliny octové a 50 ml anhydridu kyseliny octové, se po přidání 0,3 g chloridu zinečnatého po kapkách přidává 15,5 g 1-methyl-5-nitroimidazol-2-karboxaldehydu v roztoku 100 ml kyseliny octové a 50 ml anhydridu kyseliny octové v průběhu 5 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem. Po 24 hodinách se z reakční směsi odpaří rozpouštědlo a přidá se ether. Po promytí vodou se surový reakční produkt nechá překrystalovat z xylolu, čímž se získá ve výtěžku 39 % teoretického množství 9,3 g výsledného produktu o bodu tání 214 °C.

Příklad 7

2-Ethyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazol

K 12,8 g 5-ethyl-2-methyl-1,3,4-thiadiazolu a 0,5 g chloridu zinečnatého v roztoku ve 100 ml ledové kyseliny octové a 50 ml anhydridu kyseliny octové se přidá při zahřívání k varu pod zpětným chladičem v průběhu 10 hodin roztok 15,5 g 1-methyl-5-nitroimidazol-2-karboxaldehydu v 50 ml ledové kyseliny octové a 25 ml anhydridu kyseliny octové. Vzniklá směs se udržuje ještě 20 hodin na bodu varu pod zpětným chladičem, načež se rozpouštědlo odpaří. Odparek se promyje acetone a pak se čistí na sloupci silikagelu (typ A firma Merck), sloupec se vymývá směsí chloroformu a ethylalkoholu v poměru 98:2. Tímto způsobem se získá ve výtěžku 21 % teoretického množství 5,6 g analyticky čistého reakčního produktu o bodu tání 165 °C.

Příklad 8

2-Methyl-5-[1-methyl-2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazol

Acetonový roztok z příkladu 7 se odpaří, odparek se nanese na vrchol silikagelového sloupce (typ A firma Merck) a sloupec se vymývá směsí chloroformu a methylalkoholu v poměru 98:2. Tímto způsobem se získá 5,4 g produktu o bodu tání 249 °C. Mimoto se získá 3,4 g stereoisomerní sloučeniny o bodu tání 155 °C.

Celkový výtěžek z příkladů 7 a 8 byl 54 % teoretického množství.

Příklad 9

2-n-tridecyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazol

8,45 g 2-tridecyl-5-methyl-1,3,4-thiadiazolu, 4,65 g 1-methyl-5-nitroimidazol-2-karboxaldehydu a 0,5 g chloridu zinečnatého se zahřívá ve 40 ml kyseliny octové a 15 ml anhydridu kyseliny octové 24 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po odpaření rozpouštědla se odparek nechá překrystalovat z alkoholu, čímž se získá 7,1 g výsledného produktu, což je 61 % teoretického množství. Bod tání je 91 °C.

Příklad 10

2-Ethyl-5-[1-methyl-2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazol

K 17,1 g 2,5-diethyl-1,3,4-thiadiazolu, který je rozpuštěn ve směsi 60 ml kyseliny octové, 25 ml anhydridu kyseliny octové a 0,5 g chloridu zinečnatého, se v průběhu 5 hodin přidá po kapkách při bodu varu pod zpětným chladičem 4,65 g 1-methyl-5-nitroimidazol-2-karboxaldehydu v roztoku v 80 ml ledové kyseliny octové a 35 ml anhydridu kyseliny octové. Po 24 hodinách zahřívání na bod varu pod zpětným chladičem se reakční směs odpaří a smísí s vodou. Vysrážený reakční produkt se podrobí sublimaci a překrystalování z propanolu. Tímto způsobem se ve výtěžku 35 % teoretického množství získá 2,9 g výsledného produktu o bodu tání 125 °C.

Dále budou uvedeny směsi, z nichž je možno běžným způsobem vyrobit farmaceutické přípravky:

1. Tablety

1. účinná látka vzorce I	120 mg
laktóza	200 mg
methylcelulóza	15 mg
kukuřičný škrob	50 mg
mastek	11 mg
stearan hořečnatý	4 mg
	400 mg

2. účinná látka vzorce I	120 mg
laktóza	178 mg
Avicel	80 mg
Polywachs 6000	20 mg
stearan hořečnatý	2 mg
	400 mg

2. Vaginální tablety

1. účinná látka vzorce I	80 mg
kyselina mléčná	30 mg
glukóza	670 mg
laktóza	200 mg
hydroxypropylmethylcelulóza	20 mg
	1 g

2. účinná látka vzorce I	80 mg
kyselina boritá	30 mg
laktóza	890 mg
	1 g

3. Způsob výroby tablet

Tablety o hmotnosti 280 mg je možno vyrobit následující směsí:

sloučenina z příkladu 1 nebo 10	200 mg
polyvinylpyrrolidon s molekulovou hmotností 250 000	20 mg
polyethylenglykol s molekulovou hmotností 4000	14 mg
hydroxypropylmethylcelulóza	40 mg
mastek	4 mg
stearan hořečnatý	2 mg
	280 mg

Účinná látka se zvlhčí polyvinylpyrrolidonem ve formě 10% vodného roztoku a protlačí se sítím s průměrem ok 1,0 mm, načež se suší při teplotě 50 °C. Vzniklý granulát se smísí s polyethylenglykolem se

střední molekulovou hmotností 4000, hydroxypropylmethylcelulózou, mastkem a stearanem hořečnatým a lisuje na tablety o hmotnosti 280 mg.

4. Způsob výroby dražé

Dražé o hmotnosti 245 mg je možno vyrobit z následující směsi:

účinná látka z příkladu 1 nebo 10	150 mg
laktóza	60 mg
kukuřičný škrob	30 mg
polyvinylpyrrolidon	4 mg
stearan hořečnatý	1 mg
	245 mg

Směs účinné látky s laktózou a kukuřičným škrobem se zvlhčí 8% vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu a protlačí sítím o průměru ok 1,5 mm, směs se suší při 50 °C a znovu se protlačí sítím o průměru ok 1,0 mm. Takto získaný granulát se promísí se stearanem hořečnatým a lisuje na jádra dražé. Získaná jádra se potahují běžným způsobem slupkou, sestávající v podstatě z cukru a mastku.

5. Způsob výroby čípků

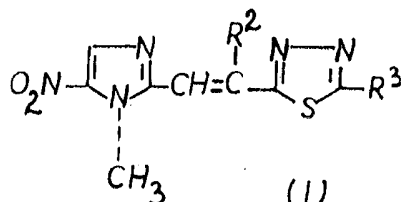
1 čípek obsahuje:

účinná látka	250 mg
základní hmota (například Witepsol H 19)	1500 mg
	1750 mg

Základní hmota se roztaví a při teplotě 38 °C se prášková účinná látka v tavenině disperguje. Směs se lije při 35 °C do předem zchlazených forem.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

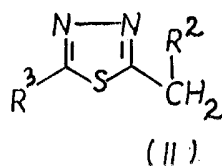
1. Způsob výroby 5-[(2-nitroimidazolyl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazolových derivátů obecného vzorce I,



kde znamená

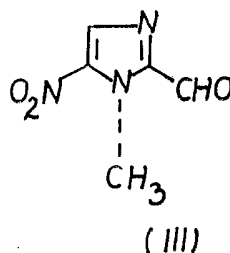
R² atom vodíku nebo methyl a

R³ atom vodíku, alkylový zbytek o 1 až 13 atomech uhlíku, fenylový zbytek, chlor-fenylový zbytek nebo pyridylový zbytek, vyznačující se tím, že se uvede v reakci 2-substituovaný 1,3-thiadiazol obecného vzorce II,



kde

R² a R³ mají svrchu uvedený význam, s 5-nitroimidazol-2-karboxaldehydem vzorce III



při teplotě 50 až 220 °C, popřípadě za přítomnosti kyselého katalyzátoru kondenzace a popřípadě za přítomnosti rozpouštědla.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se k reakci užije výchozích látek obecného vzorce II, v nichž znamená R^2 atom vodíku nebo methyl a R^3 atom vodíku, methyl, ethyl, fenyl nebo pyridyl.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se uvede v reakci 2,5-dimethyl-1,3,4-thiadiazol s 1-methyl-5-nitroimidazol-2-karboxaldehydem za vzniku 2-methyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazolu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se uvede v reakci 5-ethyl-2-methyl-1,3,4-thiadiazol s 1-methyl-5-nitroimidazol-2-karboxaldehydem za vzniku 2-ethyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazolu.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se uvede v reakci 2,5-diethyl-1,3,4-thiadiazol s 1-methyl-5-nitroimidazolkarboxaldehydem za vzniku 2-ethyl-5-[1-methyl-2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)vinyl]-1,3,4-thiadiazolu.