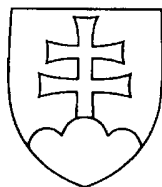


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ  
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **8. 4. 2002**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **101 19 137.5**  
**101 48 598.0**  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **19. 4. 2001**  
**2. 10. 2001**  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE, DE**  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 4. 2004**  
Vestník ÚPV SR č.: **4/2004**  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP02/03858**  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/085869**

(11), (21) Číslo dokumentu:

**1266-2003**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

**C07D271/06,**  
**C07D413/04,**  
**C07D417/04,**  
**C07D498/04,**  
**A61K 31/425,**  
**A61K 31/4245,**  
**A61P 31/12**

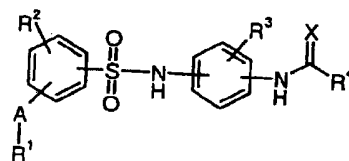
(71) Prihlasovateľ: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, NEMECKO;**

(72) Pôvodca: **Wunberg Tobias, Hilden, NEMECKO;**  
**Bender Wolfgang, Wuppertal, NEMECKO;**  
**Eckenberg Peter, Wuppertal, NEMECKO;**  
**Hallenberger Sabine, Cambridge, MA, SPOJENÉ ŠTÁTY AMERICKÉ;**  
**Henninger Kerstin, Wuppertal, NEMECKO;**  
**Keldenich Jörg, Wuppertal, NEMECKO;**  
**Kern Armin, Wuppertal, NEMECKO;**  
**Raddatz Siegfried, Köln, NEMECKO;**  
**Reefschläger Jürgen, Wuppertal, NEMECKO;**  
**Schmidt Gunter, Wuppertal, NEMECKO;**  
**Zimmermann Holger, Wuppertal, NEMECKO;**  
**Zumpe Franz, Wuppertal, NEMECKO;**  
**Radtke Martin, Erkrath, NEMECKO;**

(74) Zástupca: **Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Arylsulfónamidy ako antivírusové činidlá**

(57) Anotácia:  
Opisujú sa sulfónamidy všeobecného vzorca (I) a tiež spôsob ich prípravy, a ich použitia ako antivírusových činidiel, obzvlášť proti cytomegalovírusom.



(I)

## ARYLSULFONAMIDY AKO ANTIVÍRUSOVÉ ČINIDLÁ

### Oblasť techniky

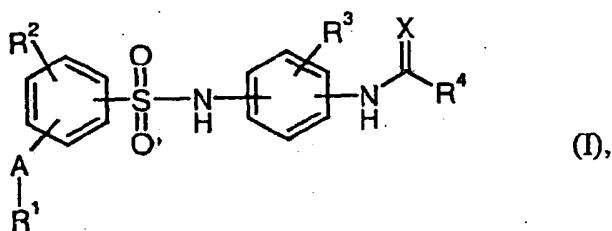
Predložený vynález sa týka nových zlúčenín, spôsobu ich prípravy a ich použitia ako liečiv, obzvlášť ako antivírusových činidiel, obzvlášť proti cytomegalovírusom.

### Doterajší stav techniky

Z WO 99/37291 je známa zlúčenina 2,2-dimetyl-N-[4-[[[4-(4-fenyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl]-sulfonyl]amino]fenyl]-propánamid ako zlúčenina s antivírusovým účinkom.

### Podstata vynálezu

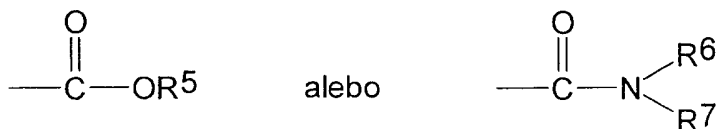
Predložený vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca (I)



v ktorom

$R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rozdielne a predstavujú vodík, hydroxylovú skupinu, halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú

skupinu, trifluórmetoxyskupinu, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovú skupinu, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxyskupinu alebo predstavujú skupinu všeobecného vzorca



v ktorom

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> sú rovnaké alebo rozdielne a každý predstavuje vodík alebo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá môže byť vo svojej časti substituovaná jedným alebo dvomi substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej hydroxylovú skupinu, halogén, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu a trifluórmetoxyskupinu,

A predstavuje 5- alebo 6-člennú heteroarylovú skupinu, ktorá je naviazaná k susediacemu fenylovému kruhu cez atóm uhlíka a má jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z dusíka, kyslíka a síry,

R<sup>1</sup> predstavuje (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-arylovú skupinu, 5- až 10-člennú heteroarylovú skupinu alebo 5- až 10-člennú heterocyklylovú skupinu, obsahujúcu vždy jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z dusíka, kyslíka a síry, kde

R<sup>1</sup> môže byť substituované až tromi substituentami vybratými zo skupiny pozostávajúcej z hydroxylovej skupiny, aminoskupiny, mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylaminoskupiny, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylaminoskupiny, halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, oxoskupiny, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovej skupiny, ktorá môže byť vo svojej časti substituovaná aminoskupinou alebo hydroxylovou skupinou, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxyskupiny, fenylovej skupiny, 5- alebo 6- člennej heterocyklylovej skupiny obsahujúcej až 2 heteroatómy vybraté zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru, 5-

alebo 6-člennej heteroarylovej skupiny obsahujúcej jeden alebo viac heteroatómov vybratých zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru,  $-C(O)-O-R^8$ ,  $-C(O)-NR^9R^{10}$ ,  $-NH-C(O)-R^{11}$ ,  $-NH-C(O)-C(O)-R^{12}$  a  $-NH-SO_2-R^{13}$ ,

kde

$R^8$ ,  $R^9$  a  $R^{10}$  sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená vodík alebo  $(C_1-C_6)$ -alkylovú skupinu,

alebo

$R^9$  a  $R^{10}$  spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú naviazané, tvoria 5- alebo 6-členný heterocyklus, ktorý môže obsahovať ďalší heteroatóm dusíka alebo kyslíka a ktorý môže byť mono- alebo disubstituovaný rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej  $(C_1-C_4)$ -alkylovú skupinu, ktorá je vo svojej časti prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou alebo aminoskupinou, aminoskupinu, hydroxylovú skupinu,  $(C_1-C_4)$ -alkoxyskupinu, oxoskupinu, karboxylovú skupinu a  $(C_1-C_4)$ -alkoxykarbonylovú skupinu,

$R^{11}$  a  $R^{12}$  sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená trifluórmetylovú skupinu,  $(C_1-C_6)$ -alkoxyskupinu, hydroxylovú skupinu alebo znamená  $(C_1-C_6)$ -alkylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi komponentmi zo skupiny pozostávajúcej z aminoskupiny,  $(C_1-C_6)$ -alkoxykarbonylaminoskupiny, mono- $(C_1-C_6)$ -acylaminoskupiny, hydroxylovej skupiny, amidínskupiny, guanidínskupiny,  $(C_1-C_6)$ -

alkoxykarbonylovej skupiny, karboxylovej skupiny a fenylovej skupiny,

a

$R^{13}$  predstavuje ( $C_1-C_6$ )-alkylovú skupinu alebo ( $C_6-C_{10}$ )-arylovú skupinu, ktorá môže byť vždy substituovaná halogénom, aminoskupinou, hydroxylovou skupinou, ( $C_1-C_4$ )-alkoxyskupinou alebo ( $C_1-C_4$ )-alkylovou skupinou,

$R^4$  znamená ( $C_1-C_6$ )-alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny pozostávajúcej z aminoskupiny, hydroxylovej skupiny, halogénu, ( $C_1-C_6$ )-alkoxyskupiny, ( $C_1-C_5$ )-alkanoyloxyskupiny a fenylovej skupiny, ktorá je vo svojej časti prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny a hydroxylovej skupiny,

znamená ( $C_3-C_7$ )-cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, halogén, ( $C_1-C_6$ )-alkoxyskupinu a ( $C_1-C_6$ )-alkylovú skupinu, ktorá je vo svojej časti prípadne substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, halogén a ( $C_1-C_6$ )-alkoxyskupinu,

alebo znamená ( $C_6-C_{10}$ )-arylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu a hydroxylovú skupinu,

a v ktorom

X znamená kyslík alebo síru,

a v ktorom heterocykly obsahujúce dusík môžu byť tiež prítomné vo forme oxidov dusíka,

a ich tautoméry, stereoizoméry, zmesi stereoizomérov a ich farmakologicky prijateľné soli.

V kontexte vynálezu ( $C_1-C_6$ )-alkylová skupina znamená priamy alebo rozvetvený alkylový radikál s 1 až 6 atómami uhlíka. Nasledujúce radikály môžu byť uvedené ako príklady: metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina, izopropylová skupina, n-butylová skupina, t-butylová skupina, n-pentylová a n-hexylová skupina.

V kontexte vynálezu ( $C_3-C_7$ )-cykloalkylová skupina je cykloalkylová skupina s 3 až 7 atómami uhlíka. Nasledujúce radikály môžu byť uvedené ako príklady: cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina a cyklohexylová skupina.

V kontexte vynálezu ( $C_1-C_6$ )-alkoxyskupina znamená priamy alebo rozvetvený alkoxy radikál s 1 až 6 atómami uhlíka. Nasledujúce radikály môžu byť uvedené ako príklady: metoxyskupina, etoxyskupina, n-propoxyskupina, izopropoxyskupina, t-butoxyskupina, n-pentoxyskupina a n-hexoxyskupina. Prednostne je to metoxyskupina a etoxyskupina.

V kontexte vynálezu ( $C_6-C_{10}$ )-arylová skupina znamená aromatický radikál so 6 až 10 atómami uhlíka. Výhodné arylové radikály sú fenyl a naftyl.

V kontexte vynálezu aralkylová skupina znamená ( $C_6-C_{10}$ )-arylovú skupinu, ktorá je vo svojej časti naviazaná k ( $C_1-C_4$ )-alkylovej skupine. Prednostne je to benzylová skupina.

V kontexte vynálezu mono-( $C_1-C_6$ )-alkylaminoskupina znamená aminoskupinu s priamym, rozvetveným alebo cyklickým alkylovým substituentom s 1 až 6 atómami uhlíka. Nasledujúce radikály môžu byť

uvedené ako príklady: metylaminoskupina, etylaminoskupina, n-propylaminoskupina, izopropylaminoskupina, cyklopropylaminoskupina, t-butylaminoskupina, n-pentylaminoskupina, cyklopentylaminoskupina a n-hexylaminoskupina.

V kontexte vynálezu di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylaminoskupina znamená aminoskupinu s dvomi rovnakými alebo rôznymi priamymi, rozvetvenými alebo cyklickými alkylovými substituentami vždy s 1 až 6 atómami uhlíka. Nasledujúce radikály môžu byť uvedené ako príklady: N,N-dimetylaminoskupina, N,N-dietylaminoskupina, N-etyl-N-metylaminoskupina, N-metyl-N-n-propylaminoskupina, N-metyl-N-cyklopropylaminoskupina, N-izopropyl-N-n-propylaminoskupina, N-t-butyl-N-metylaminoskupina, N-etyl-N-n-pentylaminoskupina a N-n-hexyl-N-metylaminoskupina.

V kontexte vynálezu (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxykarbonylová skupina znamená priamy alebo rozvetvený alkoxy radikál s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorý je naviazaný cez karbonylovú skupinu. Výhodne je to priamy alebo rozvetvený alkoxykarbonylový radikál s 1 až 4 atómami uhlíka. Nasledujúce radikály môžu byť uvedené ako výhodné príklady: metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina, n-propoxykarbonylová skupina, izopropoxykarbonylová skupina a t-butoxykarbonylová skupina.

V kontexte vynálezu (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxykarbonylaminoskupina znamená aminoskupinu s priamym alebo rozvetveným alkoxykarbonylovým substituentom, ktorý má 1 až 6 atómov uhlíka v alkoxy radikále a je naviazaný cez karbonylovú skupinu. Prednostne to je alkoxykarbonylaminoskupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxy radikále. Nasledujúce radikály môžu byť uvedené ako výhodné príklady: metoxykarbonylaminoskupina, etoxykarbonylaminoskupina, n-propoxykarbonylaminoskupina a t-butoxykarbonylaminoskupina.

V kontexte vynálezu mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-acylaminoskupina znamená aminoskupinu s priamym alebo rozvetveným alkanoylovým substituentom, ktorý má 1 až 6 atómov uhlíka a je naviazaný cez karbonylovú skupinu. Výhodná je

monoacylamínoskupina s 1 alebo 2 atómami uhlíka. Nasledujúce radikály môžu byť uvedené ako výhodné príklady: formamidoskupina, acetamidoskupina, propiónamidoskupina, n-butyramidoskupina a pivaloylamidoskupina.

V kontexte vynálezu ( $C_1$ - $C_5$ )-alkanoyloxyskupina znamená priamy alebo rozvetvený alkylový radikál s 1 až 5 atómami uhlíka, ktorý má naviazaný na prvej pozícii dvojitou väzbou atóm kyslíka a ktorý je naviazaný v prvej pozícii cez ďalší atóm kyslíka. Výhodná je priama alebo rozvetvená alkanoyloxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka. Nasledujúce radikály môžu byť uvedené ako výhodné príklady: acetoxyskupina, propiónoxyskupina, n-butyroxyskupina, i-butyroxyskupina a pivaloyloxyskupina.

V kontexte vynálezu halogén vo všeobecnosti znamená atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu. Výhodne to je fluór, chlór a bróm. Obzvlášť výhodne to je fluór a chlór.

V kontexte vynálezu 5 až 10-členná heteroarylová skupina znamená 5 až 10-členné aromatické kruhy obsahujúce heteroskupinu, ktoré môžu obsahovať 1 až 4 heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z kyslíka, síry a dusíka, vrátane skupín, ako je napríklad: pyridylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina, pyrolylová skupina, imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolicenylová skupina, indolylová skupina, benzo[b]tienylová skupina, benzo[b]furylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, naftyridinylová skupina, chinazolylová skupina, atď.

V kontexte vynálezu 5 až 10-členná alebo 5 až 6-členná nasýtená alebo čiastočne nenasýtená heterocyklylová skupina s až 3 heteroatómami zo skupiny pozostávajúcej zo síry, dusíka a kyslíka všeobecne znamená mono- alebo bicyklický heterocyklus, ktorý môže obsahovať jednu alebo viac dvojitych väzieb a ktorý je naviazaný cez atóm uhlíka v kruhu alebo atóm dusíka v kruhu. Nasledujúce radikály môžu byť uvedené ako príklady: tetrahydrofur-2-yl, tetrahydrofur-3-yl, pyrrolidín-1-yl, pyrrolidín-2-yl, pyrrolidín-3-yl, pyrrolín-1-yl, piperidín-1-yl, piperidín-3-yl, 1,2-dihydropyridín-1-yl, 1,4-dihydropyridín-1-yl,

piperazín-1-yl, morfolín-1-yl, azepín-1-yl, 1,4-diazepín-1-yl. Výhodne to je piperidín-1-yl, morfolín-1-yl a pyrrolidín-1-yl.

1,2,4-oxadiazol, ktorý je naviazaný v tretej alebo piatej pozícii znamená oxadiazol, ktorý je naviazaný k fenylnasulfonamidu cez atóm uhlíka v kruhu na tretej alebo piatej pozícii.

V kontexte vynálezu sú výhodnými soľami farmakologicky prijateľné soli zlúčenín podľa vynálezu.

Farmakologicky prijateľné soli zlúčenín podľa vynálezu môžu byť adičné soli zlúčenín podľa vynálezu s kyselinami; minerálnymi kyselinami, karboxylovými kyselinami alebo sulfónovými kyselinami. Obzvlášť výhodné sú napríklad soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou a kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou metánsulfónovou, kyselinou etánsulfónovou, kyselinou toluénsulfónovou, kyselinou benzénsulfónovou, kyselinou naftalédisulfónovou, kyselinou octovou, kyselinou propiónovou, kyselinou mliečnou, kyselinou vínnou, kyselinou citrónovou, kyselinou fumárovou, kyselinou maleínovou alebo kyselinou benzoovou.

Avšak soli, ktoré môžu byť uvedené, zahŕňajú soli s obvyklými bázami ako sú napríklad soli alkalických kovov (napríklad sodné soli alebo draselné soli), soli kovov alkalických zemín (napríklad vápenaté soli alebo horečnaté soli) alebo amóniové soli odvodené od čpavku alebo organických amínov ako je napríklad dietylamin, trietylamin, etyldiizopropylamin, prokaín, dibenzylamin, N-metylmorfolín, dihydroabietylamin, 1-efenamin alebo metylpiperidín, alebo odvodené od prírodných aminokyselín ako je napríklad glycín, lyzín, arginín alebo histidín.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu existovať v stereoizomérskej forme, ktorá je buď ako obraz a zrkadlový obraz (enantioméry), alebo ktorá nie je ako obraz a zrkadlový obraz (diastereoméry). Vynález sa týka tak enantiomérov alebo diastereomérov ako aj ich príslušných zmesí. Racemické formy ako sú

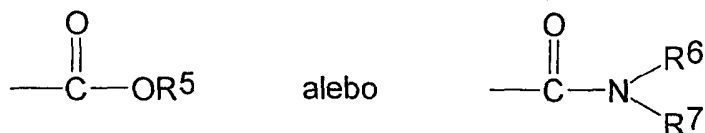
diastereoméry môžu byť oddelené na stereoizomericky rovnaké komponenty známym spôsobom.

Okrem toho vynález zahŕňa proliečivá zlúčenín podľa vynálezu. Podľa tohto vynálezu proliečivá sú deriváty zlúčenín všeobecného vzorca (I), ktoré môžu byť vo svojej časti biologicky menej aktívne, alebo dokonca neaktívne, avšak následkom podávania sú konvertované za fyziologických podmienok na zodpovedajúcu biologicky aktívnu formu (napríklad metabolicky, solvolyticky alebo iným spôsobom).

Vynález sa tiež týka zlúčenín všeobecného vzorca (I),

v ktorom

$R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodík, hydroxylovú skupinu, halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetoxyskupinu,  $(C_1-C_6)$ -alkylovú skupinu,  $(C_1-C_6)$ -alkoxyskupinu alebo znamenajú skupinu vzorca



v ktorom

$R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  sú rovnaké alebo rozdielne a každý predstavuje vodík alebo  $(C_1-C_6)$ -alkylovú skupinu, ktorá môže byť vo svojej časti substituovaná jedným alebo dvomi substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej hydroxylovú skupinu, halogén, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu a trifluórmetoxyskupinu,

A predstavuje 5- alebo 6-člennú heteroarylovú skupinu, ktorá je naviazaná k susediacemu fenylovému kruhu cez atóm uhlíka a má

jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z dusíka, kyslíka a síry,

$R^1$  predstavuje ( $C_6-C_{10}$ )-arylovú skupinu, 5- až 10-člennú heteroarylovú skupinu alebo 5- až 10-člennú heterocyklylovú skupinu, obsahujúcu vždy jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z dusíka, kyslíka a síry, kde

$R^1$  môže byť substituované až tromi substituentami vybratými zo skupiny pozostávajúcej z hydroxylovej skupiny, aminoskupiny, mono- ( $C_1-C_6$ )-alkylaminoskupiny, di- ( $C_1-C_6$ )-alkylaminoskupiny, halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, oxoskupiny, ( $C_1-C_6$ )-alkylovej skupiny, ktorá môže byť vo svojej časti substituovaná aminoskupinou alebo hydroxylovou skupinou, ( $C_1-C_6$ )-alkoxyskupiny, fenylovej skupiny, 5- alebo 6- člennej heteroarylovej skupiny obsahujúcej jeden alebo viac heteroátomov vybratých zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru,  $-C(O)-O-R^8$ ,  $-C(O)-NR^9R^{10}$ ,  $-NH-C(O)-R^{11}$ ,

kde

$R^8$ ,  $R^9$  a  $R^{10}$  sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená vodík alebo ( $C_1-C_6$ )-alkylovú skupinu,

a

$R^{11}$  znamená ( $C_1-C_6$ )-alkylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny pozostávajúcej z aminoskupiny, hydroxylovej skupiny, guanidínoskupiny, karboxylovej skupiny a fenylovej skupiny,

$R^4$  znamená ( $C_1-C_6$ )-alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny pozostávajúcej z aminoskupiny, hydroxylovej skupiny, halogénu, ( $C_1-C_6$ )-alkoxyskupiny a fenylovej skupiny, ktorá je vo svojej časti

prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny a hydroxylovej skupiny,

znamená (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, halogén, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxyskupinu a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá je vo svojej časti prípadne substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, halogén a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxyskupinu,

alebo znamená (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-arylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu a hydroxylovú skupinu,

a v ktorom

X znamená kyslík alebo síru,

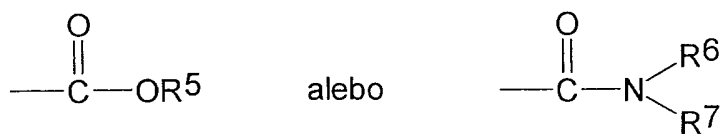
a v ktorom heterocykly obsahujúce dusík môžu byť tiež prítomné vo forme oxidov dusíka,

a ich tautoméry, stereoizoméry, zmesi stereoizomérov a ich farmakologicky prijateľné soli.

Vynález sa výhodne týka zlúčenín všeobecného vzorca (I)

v ktorom

R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodík, hydroxylovú skupinu, halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetoxyskupinu, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovú skupinu, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxyskupinu alebo znamenajú skupinu vzorca



v ktorom

$R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  sú rovnaké alebo rozdielne a každý predstavuje vodík alebo ( $C_1$ - $C_6$ )-alkylovú skupinu, ktorá môže byť vo svojej časti substituovaná jedným alebo dvomi substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej hydroxylovú skupinu, halogén, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu a trifluórmetyloxyskupinu,

A predstavuje 5- alebo 6-člennú heteroarylovú skupinu, ktorá je naviazaná k susediacemu fenylovému kruhu cez atóm uhlíka a má jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z dusíka, kyslíka a síry,

$R^1$  predstavuje ( $C_6$ - $C_{10}$ )-arylovú skupinu, 5- až 10-člennú heteroarylovú skupinu alebo 5- až 10-člennú heterocyklylovú skupinu, obsahujúcu vždy jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z dusíka, kyslíka a síry, kde

$R^1$  môže byť substituované až tromi substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z hydroxylovej skupiny, aminoskupiny, mono- ( $C_1$ - $C_6$ )-alkylaminoskupiny, di- ( $C_1$ - $C_6$ )-alkylaminoskupiny, halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, oxoskupiny, ( $C_1$ - $C_6$ )-alkylovej skupiny, ktorá môže byť vo svojej časti substituovaná aminoskupinou alebo hydroxylovou skupinou, ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoxyskupiny, fenylovej skupiny, 5- alebo 6- člennej heteroarylovej skupiny obsahujúcej jeden alebo viac heteroátomov vybraných zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru,  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}\text{R}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$ ,

kde

$R^8$ ,  $R^9$  a  $R^{10}$  sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená vodík alebo  $(C_1-C_6)$ -alkylovú skupinu,

a

$R^{11}$  znamená  $(C_1-C_6)$ -alkylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny pozostávajúcej z aminoskupiny, hydroxylovej skupiny, guanidínoskupiny, karboxylovej skupiny a fenylovej skupiny,

$R^4$  znamená  $(C_1-C_6)$ -alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny pozostávajúcej z aminoskupiny, hydroxylovej skupiny, halogénu,  $(C_1-C_6)$ -alkoxyskupiny a fenylovej skupiny, ktorá je vo svojej časti prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny a hydroxylovej skupiny,

znamená  $(C_3-C_7)$ -cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, halogén,  $(C_1-C_6)$ -alkoxyskupinu a  $(C_1-C_6)$ -alkylovú skupinu, ktorá je vo svojej časti prípadne substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, halogén a  $(C_1-C_6)$ -alkoxyskupinu,

alebo znamená  $(C_6-C_{10})$ -arylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu a hydroxylovú skupinu,

a v ktorom

X znamená kyslík,

a v ktorom heterocykly obsahujúce dusík môžu byť tiež prítomné vo forme oxidov dusíka,

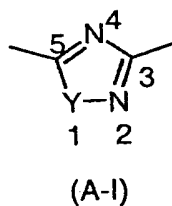
a ich tautoméry, stereoizoméry, zmesi stereoizomérov a ich farmakologicky prijateľné soli.

Vynález sa výhodne týka tiež zlúčenín všeobecného vzorca (I),

v ktorom

$R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodík alebo halogén

A znamená skupinu (A-I)



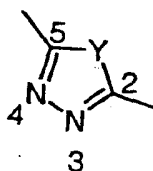
ktorá je naviazaná k susednému fenylovému kruhu cez jeden z atómov uhlíka na tretej alebo piatej pozícii,

a v ktorom

Y znamená kyslík alebo síru,

alebo

A znamená skupinu (A-II)



(A-II)

ktorá je naviazaná k susednému fenylovému kruhu cez jeden z atómov uhlíka na druhej alebo piatej pozícii,

a v ktorom

Y znamená kyslík alebo síru

R<sup>1</sup> znamená 5- až 10-člennú heteroarylovú skupinu alebo 5- až 10-člennú heterocyklylovú skupinu obsahujúcu vždy až 3 heteroatómy vybraté zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru alebo znamená fenylovú skupinu, pričom

R<sup>1</sup> môže byť substituované jedným až tromi substituentami vybratými zo skupiny zahrňujúcej (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá je vo svojej časti prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou alebo aminoskupinou, hydroxylovú skupinu, oxoskupinu, halogén, aminoskupinu, mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminoskupinu, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminoskupinu a -NH-C(O)-R<sup>11</sup>,

kde

R<sup>11</sup> znamená (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, guanidínoskupinu a karboxylovú skupinu,

$R^4$  znamená  $(C_1-C_4)$ -alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, fluór, chlór a  $(C_1-C_4)$ -alkoxyskupinu,

znamená  $(C_3-C_5)$ -cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, fluór, chlór,  $(C_1-C_4)$ -alkoxyskupinu a  $(C_1-C_4)$ -alkylovú skupinu, ktorá je vo svojej časti prípadne substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, fluór, chlór a  $(C_1-C_4)$ -alkoxyskupinu,

a v ktorom

X znamená kyslík alebo síru,

a v ktorom heterocykly obsahujúce dusík môžu byť tiež prítomné ako oxidy dusíka,

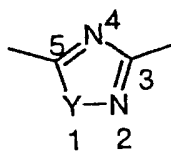
a ich tautoméry, stereoizoméry, zmesi stereoizomérov a ich farmakologicky prijateľné soli.

Vynález sa obzvlášť výhodne týka zlúčenín všeobecného vzorca (I),

v ktorom

$R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodík alebo halogén

A znamená skupinu (A-I)



(A-I)

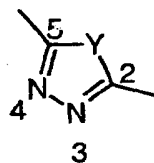
ktorá je naviazaná k susednému fenylovému kruhu cez jeden z atómov uhlíka na tretej alebo piatej pozícii,

a v ktorom

Y znamená kyslík alebo síru,

alebo

A znamená skupinu (A-II)



(A-II)

ktorá je naviazaná k susednému fenylovému kruhu cez jeden z atómov uhlíka na druhej alebo piatej pozícii,

a v ktorom

Y znamená kyslík alebo síru,

R<sup>1</sup> znamená 5- až 10-člennú heteroarylovú skupinu alebo 5- až 10-člennú heterocyklylovú skupinu obsahujúcu vždy až 3 heteroatómy vybraté zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru alebo znamená fenylovú skupinu, pričom

R<sup>1</sup> môže byť substituované jedným až tromi substituentami vybratými zo skupiny zahrňujúcej (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá je vo svojej časti

prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, alebo aminoskupinou, hydroxylovú skupinu, oxoskupinu, halogén, aminoskupinu, mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminoskupinu, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminoskupinu a -NH-C(O)-R<sup>11</sup>,

kde

R<sup>11</sup> znamená (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, guanidínoskupinu a karboxylovú skupinu,

R<sup>4</sup> znamená (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, fluór, chlór a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxyskupinu, alebo

znamená (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, fluór, chlór, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxyskupinu a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá je vo svojej časti prípadne substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, fluór, chlór a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxyskupinu,

a v ktorom

X znamená kyslík,

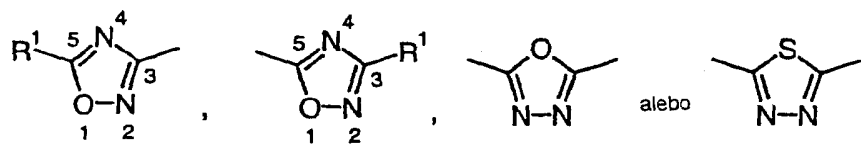
a ich tautoméry, stereoizoméry, zmesi stereoizomérov a ich farmakologicky prijateľné soli.

Vynález sa obzvlášť výhodne týka zlúčenín všeobecného vzorca (I),

v ktorom

R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> znamenajú vodík,

A znamená jednu zo skupín



R<sup>1</sup> znamená skupinu vybranú zo skupiny zahrňujúcej fenylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, tiazolylovú skupinu, tiadiazolylovú skupinu, chinolinylovú skupinu, izochinolinylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, pyrazolylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, pyrolylovú skupinu a indolylovú skupinu, kde

R<sup>1</sup> môže byť substituované jedným alebo dvomi substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej metylovú skupinu, aminometylovú skupinu, hydroxylovú skupinu, bróm, chlór, fluór, aminoskupinu, dimetylaminoskupinu a -NH-C(O)-R<sup>11</sup>,

kde

R<sup>11</sup> znamená (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, guanidínoskupinu a karboxylovú skupinu,

R<sup>4</sup> znamená terc.-butylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej hydroxylovú skupinu, fluór a chlór, alebo

znamená cyklopropylovú skupinu alebo cyklobutylovú skupinu, ktoré sú substituované metylovou skupinou, ktorá je vo svojej časti prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, fluórom alebo chlóróm,

a v ktorom

X znamená kyslík,

a v ktorom heterocykly obsahujúce dusík môžu byť tiež prítomné ako oxidy dusíka,

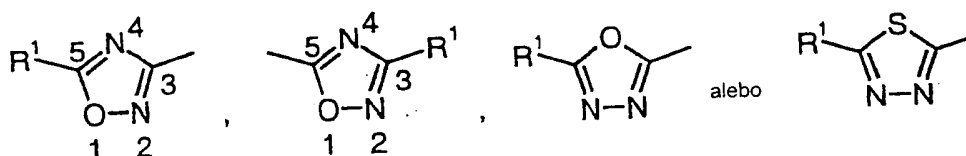
a ich tautoméry, stereoizoméry, zmesi stereoizomérov a ich farmakologicky prijateľné soli.

Obzvlášť výhodne sa vynález týka zlúčenín všeobecného vzorca (I)

v ktorom

$R^2$  a  $R^3$  znamenajú vodík,

A znamená jednu zo skupín



$R^1$  znamená skupinu vybratú zo skupiny zahrňujúcej fenylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, tiazolylovú skupinu, tiadiazolylovú skupinu, chinolinylovú skupinu, izochinolinylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, pyrazolylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, pyrolylovú skupinu a indolylovú skupinu, kde

$R^1$  môže byť substituované jedným alebo dvomi substituentami vybratými zo skupiny zahrňujúcej metylovú skupinu, aminometylovú skupinu, hydroxylovú skupinu, bróm, chlór, fluór, aminoskupinu, dimetylaminoskupinu a  $-NH-C(O)-R^{11}$ ,

kde

$R^{11}$  znamená  $(C_1-C_6)$ -alkylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, guanidínoskupinu a karboxylovú skupinu,

$R^4$  znamená terc.-butylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej hydroxylovú skupinu, fluór a chlór, alebo

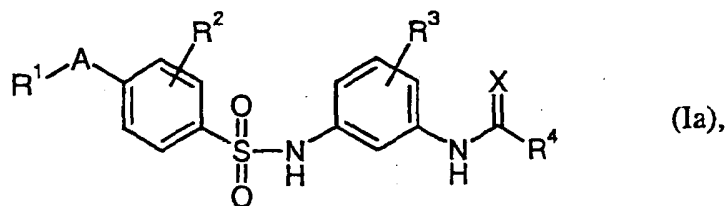
znamená cyklopropylovú skupinu alebo cyklobutylovú skupinu, ktoré sú substituované metylovou skupinou, ktorá je vo svojej časti prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, fluórom alebo chlórom,

a v ktorom

X znamená kyslík.

Vo výhodnom uskutočnení sa vynález týka zlúčenín všeobecného vzorca

(Ia)



v ktorom

$R^1$ ,  $R^4$ , A a X majú významy ako je uvedené vyššie,

a

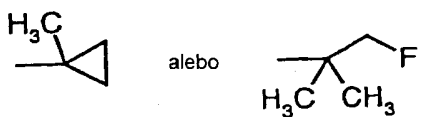
$R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodík, hydroxylovú skupinu, halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetyloxyskupinu, ( $C_1$ - $C_6$ )-alkylovú skupinu alebo ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoxykupinu.

V ďalšom výhodnom uskutočnení sa vynález týka všeobecného vzorca

(I)

v ktorom

$R^4$  znamená jednu zo skupín

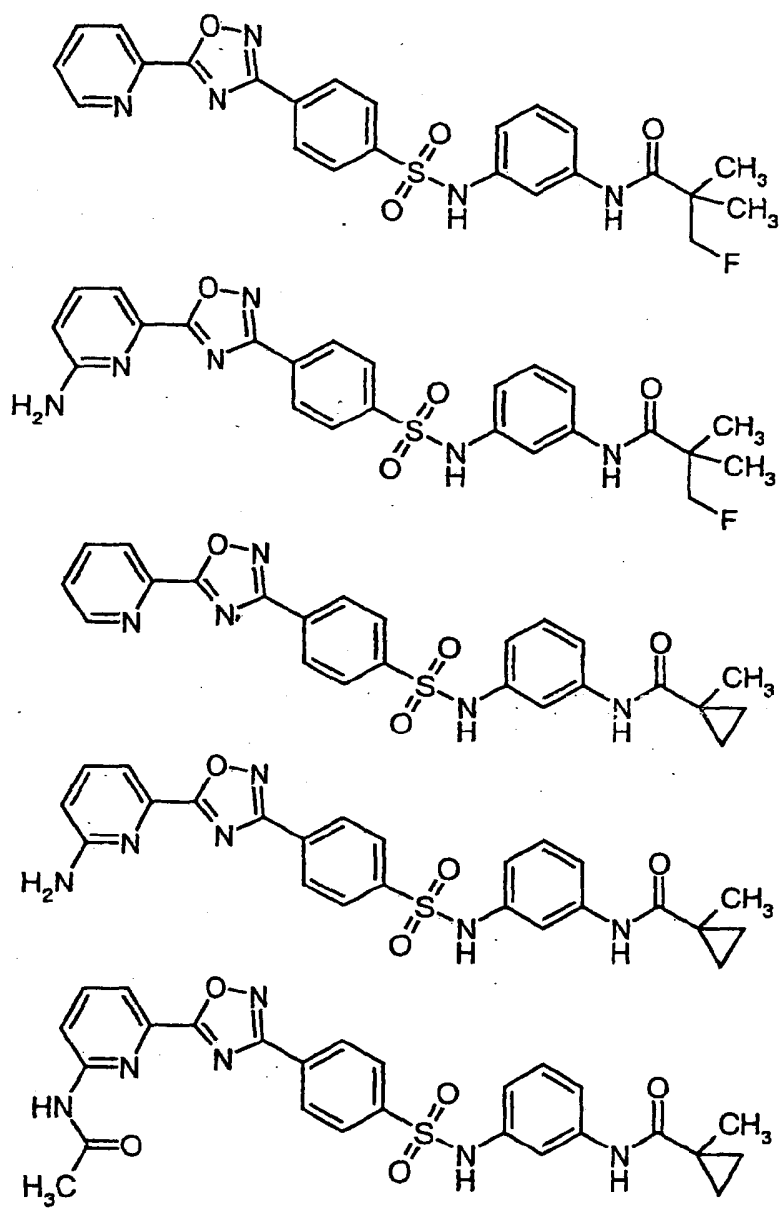


V ďalšom výhodnom uskutočnení sa vynález týka zlúčenín všeobecného vzorca (I)

v ktorom

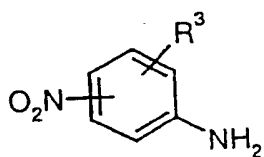
A znamená 1,2,4-oxadiazolovú skupinu, ktorá je naviazaná na tretej pozícii.

Obzvlášť výhodné zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú sulfonamidy, ktoré sú vybraté zo skupiny nasledujúcich zlúčenín:



Vynález sa ďalej týka spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I), ktorý sa vyznačuje tým, že

[A] nitroanilíny všeobecného vzorca [A-1]

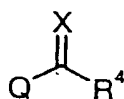


[A-1]

v ktorom

$R^3$  má význam uvedený vyššie

reagujú so zlúčeninami všeobecného vzorca [A-2]



[A-2]

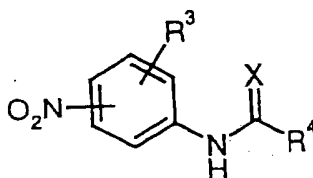
v ktorom

X a  $R^4$  majú jeden z významov uvedených vyššie,

a

Q znamená odstupujúcu skupinu, napríklad halogén, výhodne chlór alebo bróm,

v inertných rozpúšťadlách v prítomnosti bázy za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca [A-3]



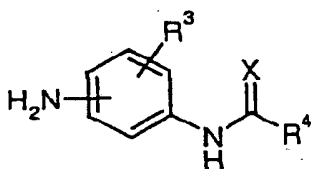
[A-3]

v ktorom

X, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> majú jeden z významov uvedených vyššie,

a

- [B] nitroaromatické zlúčeniny všeobecného vzorca [A-3] sa redukujú v inertných rozpúšťadlách, napríklad za prítomnosti katalyzátorov tranzitných kovov a vodíka na aromatické amíny všeobecného vzorca [B-1]



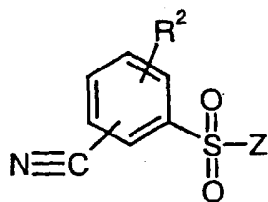
[B-1]

v ktorom

X, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> má jeden z významov uvedených vyššie,

a

- [C] amíny všeobecného vzorca [B-1] reagujú s derivátmi kyseliny sulfónovej všeobecného vzorca [C-1]



[C-1]

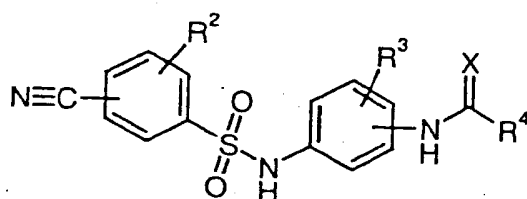
v ktorom

$R^2$  má význam uvedený vyššie,

a

Z znamená odstupujúcu skupinu, napríklad halogén, výhodne chlór alebo bróm,

v inertných rozpúšťadlách v prítomnosti bázy za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca [C-2]



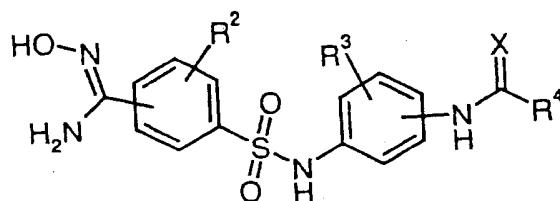
[C-2]

v ktorom

X,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  majú jeden z významov uvedených vyššie,

a

[D] nitrily všeobecného vzorca [C-2] reagujú v polárnych protických rozpúšťadlách, ako sú napríklad alkoholy, pri zvýšenej teplote, výhodne pri teplote varu rozpúšťadla, v prítomnosti bázy s hydroxylamínovou skupinou za vzniku amidoxímov všeobecného vzorca [D-1]



[D-1]

v ktorom

X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> majú jeden z významov uvedených vyššie,

a

[E] amidoxímy všeobecného vzorca [D-1] sa acylujú s kyselinou karboxylovou všeobecného vzorca [E-1]



[E-1]

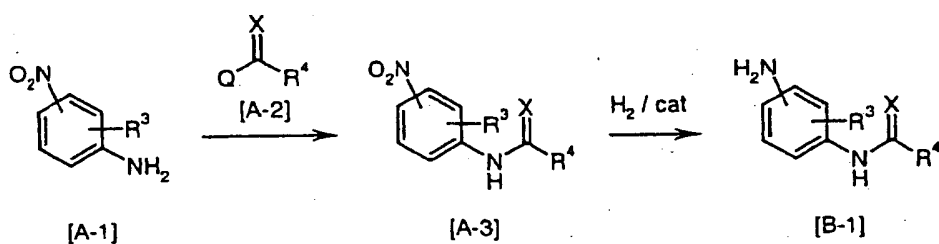
v ktorom

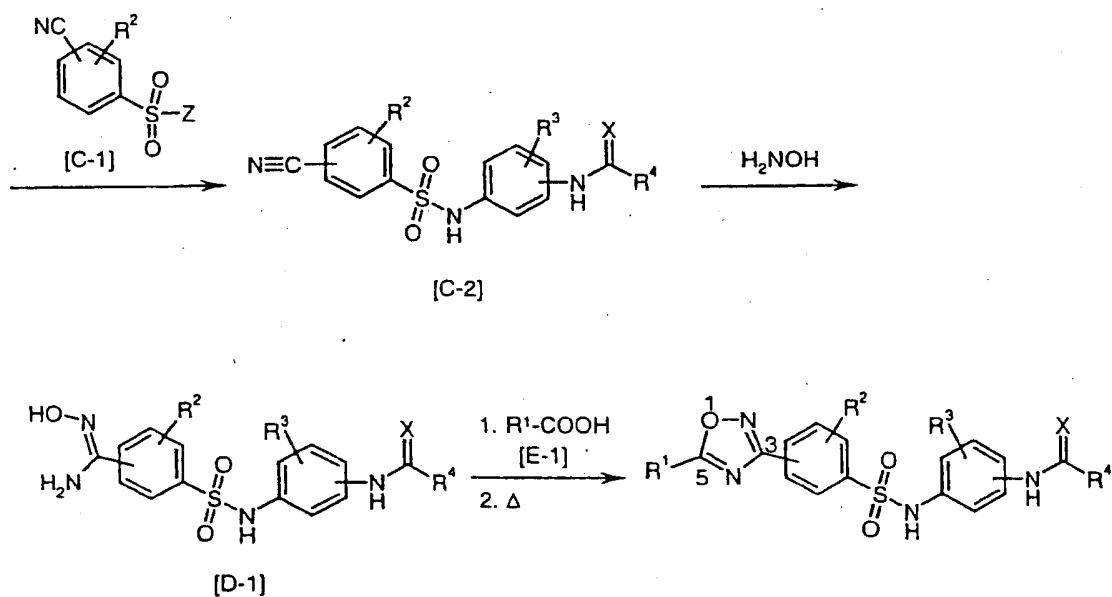
R<sup>1</sup> má význam uvedený vyššie,

v prítomnosti kondenzačného činidla, ako je napríklad benzotriazolyl-N-oxitris(dimetylamino)-fosfóniumhexafluórfosfát (PyBOP), alebo iných aktivačných činidiel známych z chémie peptidov a tiež chloridov kyseliny a bázy v polárnom aprotickom rozpúšťadle, ako je napríklad tetrahydrofurán a acylovaný amidoxím sa izoluje ako surový produkt a potom sa cyklizuje v polárnom rozpúšťadle s vysokou teplotou varu, napríklad DMF, pri zvýšenej teplote, za vzniku 1,2,4-oxadiazolu.

Spôsob podľa vynálezu na prípravu 1,2,4-oxadiazolov naviazaných na tretej pozícii je znázornený príkladným spôsobom schémou uvedenou nižšie:

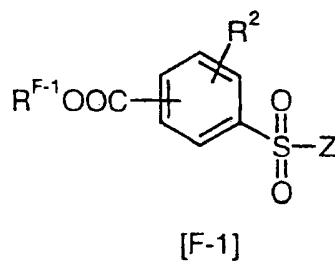
Schéma 1:





Vynález sa ďalej týka spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I), vyznačujúceho sa tým, že

[F] sulfonylhalogenidy všeobecného vzorca [F-1]



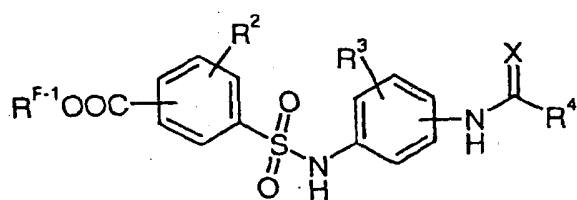
v ktorom

$\text{R}^2$  a Z majú význam uvedený vyššie,

a

$\text{R}^{\text{F-1}}$  znamená ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alkylovú skupinu, aralkylovú skupinu alebo ochrannú skupinu karboxylovej kyseliny

reagujú v prítomnosti bázy s anilínmi všeobecného vzorca [B-1] za vzniku sulfonamidov všeobecného vzorca [F-2]

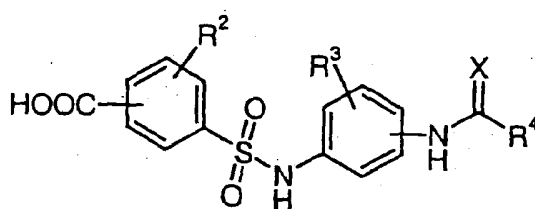


[F-2]

v ktorom

$R^{F-1}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $X$  majú význam uvedený vyššie,

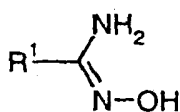
a skupina  $R^{F-1}$  sa odštiepi od zlúčenín všeobecného vzorca [F-2], napríklad v prítomnosti hydroxylových aniónov za vzniku sulfonamidov všeobecného vzorca [F-3],



[F-3]

a

[G] amidoxímy všeobecného vzorca [G-1]

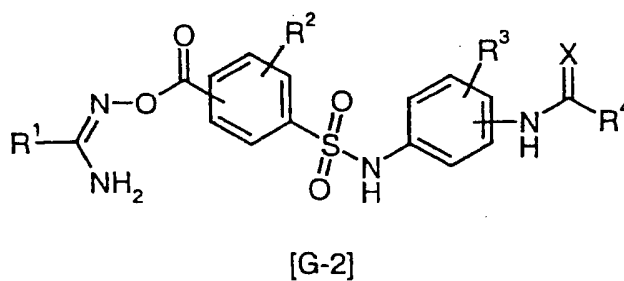


[G-1]

v ktorom

R<sup>1</sup> má význam uvedený vyššie,

kondenzujú so zlúčeninami všeobecného vzorca [F-3] za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca [G-2],

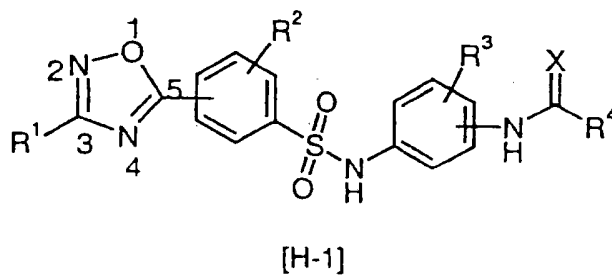


v ktorom

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> a X majú význam uvedený vyššie,

a

[H] zlúčeniny všeobecného vzorca [G-2] sa tepelne cyklizujú za vzniku 1,2,4-oxadiazolov, naviazaných na piatej pozícii, všeobecného vzorca [H-1]



v ktorom

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a X majú význam uvedený vyššie.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť napríklad pripravené podľa nasledujúcej schémy:

Schéma 2:

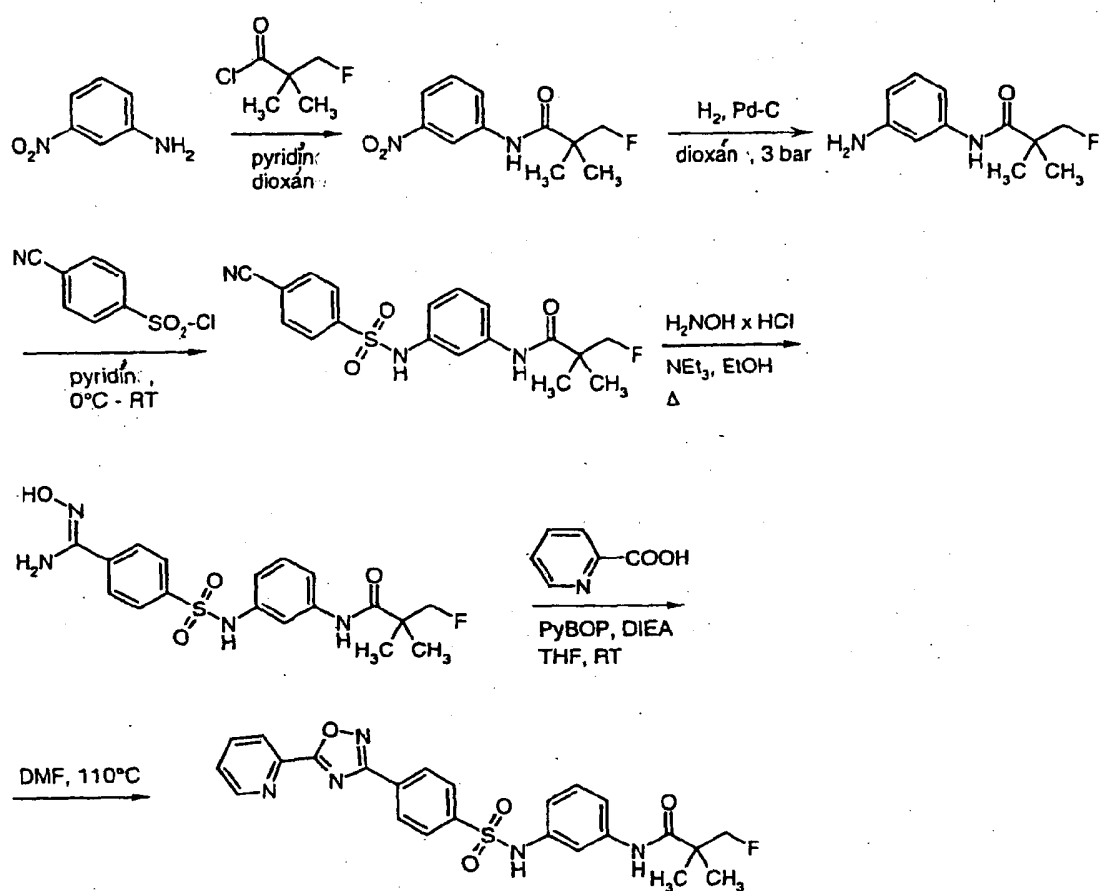
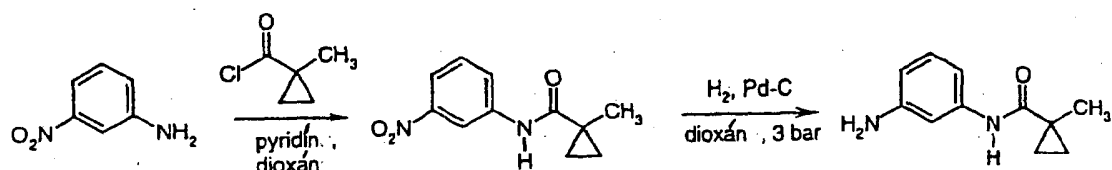
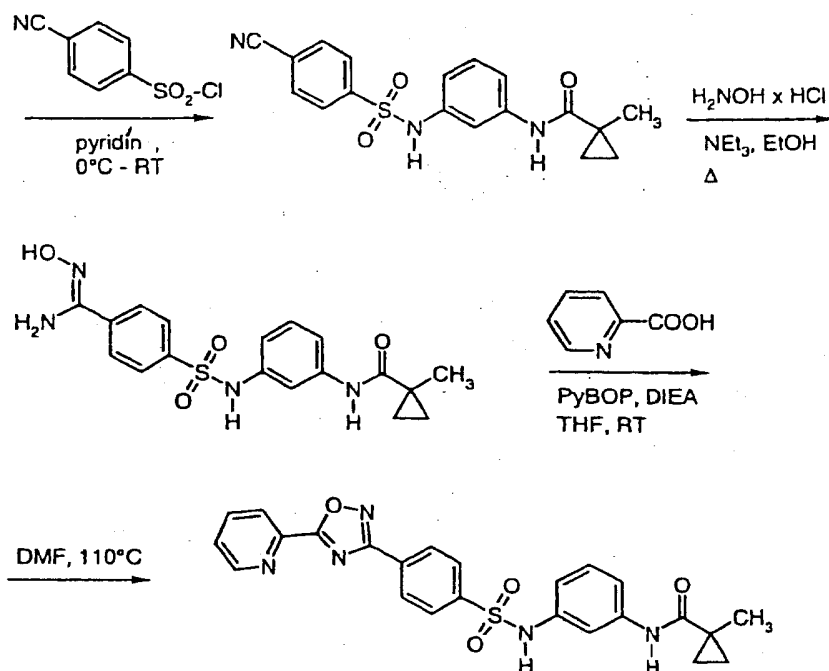


Schéma 3:





Rozpúšťadlá vhodné pre všetky stupne spôsobu sú obvyklé inertné rozpúšťadlá, ktoré sa nemenia počas reakčných podmienok. Tieto výhodne zahŕňajú organické rozpúšťadlá, ako sú étery, napríklad dietyléter, glykolmonometyléter alebo glykoldimetyléter, dioxán alebo tetrahydrofurán, alebo alkoholy, ako je metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, n-butanol alebo terc-butanol, alebo uhľovodíky, ako je benzén, toluén, xylén, cyklohexán alebo frakcie ropy, alebo halogenované uhľovodíky, ako je metylénchlorid, chloroform alebo chlorid uhličitý, alebo dimetylsulfoxid, dimetylformamid, hexametyler kyseliny cyklo-trinitridtrifosforečnej, etylacetát, pyridín, trietylamin alebo pikolín. Rovnako je tiež možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel prípadne tiež s vodou. Obzvlášť výhodný je metylénchlorid, tetrahydrofurán, dioxán a dioxán/voda a obzvlášť pri rozpúšťadlách uvedených v časti "Všeobecné postupy".

Vhodné bázy sú organické amíny, ako sú tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamíny, napríklad trietylamin, alebo heterocykly, ako je pyridín, metylpiperidín, piperidín alebo N-metylmorfolín. Výhodný je trietylamin alebo pyridín.

Bázy sú všeobecne použité v množstve od 0,1 mol do 5 mol, výhodne od 1 mol do 3 mol vždy vzťahnuté na 1 mol zlúčenín všeobecných vzorcov [A-1], [B-1], [C-2], [D-1] a [E-1].

Reakcie môžu byť vykonávané pri atmosférickom tlaku, ale tiež pri zvýšenom alebo zníženom tlaku (napríklad od 0,5 do 3 bar). Vo všeobecnosti sú reakcie vykonávané za atmosférického tlaku.

Reakcie sa vykonávajú v rozsahu teplôt od 0 °C do 150 °C, výhodne od 0 °C do 30 °C, a pri atmosférickom tlaku. Konverzia zlúčenín [G-2] na [H-1] sa vykonáva pri zvýšenej teplote, výhodne pri teplotách nad 100 °C.

Redukcie sa všeobecne vykonávajú s použitím vodíka v inertných organických rozpúšťadlách, ako je dimetylformamid, alkoholy, étery alebo estery kyseliny octovej, alebo ich zmesi, s použitím katalyzátorov, ako sú Raney-ov nikel, paládium, paládium na uhlíku alebo platine, alebo s použitím hydridov alebo bóranov, alebo s použitím anorganických redukčných činidiel, ako je napríklad zinok, chlorid cínatý, v inertných rozpúšťadlách, prípadne za prítomnosti katalyzátora. Prednosť sa dáva paládiu na uhlíku.

Reakcia sa môže vykonávať pri atmosférickom alebo zvýšenom tlaku (napríklad od 1 do 5 bar). Vo všeobecnosti sa vykonáva reakcia pri atmosférickom tlaku. Hydrogenácie sa výhodne uskutočňujú pri zvýšenom tlaku, vo všeobecnosti pri 3 bar.

Redukcie sa vo všeobecnosti vykonávajú v teplotnom rozsahu od 0 °C do +60 °C, výhodne od +10 °C do +40 °C.

Rozpúšťadlá, ktoré sú vhodné pre acyláciu sú obvyklé organické rozpúšťadlá, ktoré sa nemenia počas reakčných podmienok. Tieto výhodne zahŕňajú étery, ako je dietyléter, dioxán, tetrahydrofurán alebo glykoldimetyléter, alebo uhľovodíky, ako je benzén, toluén, xylén, hexán, cyklohexán alebo frakcie ropy, alebo halogenované uhľovodíky, ako je dichlórmétán, trichlórmétán, chlorid uhličitý, dichlóretylén, trichlóretylén alebo chlórbenzén, alebo etylacetát, alebo trietylamín, pyridín, dimetylformamid,

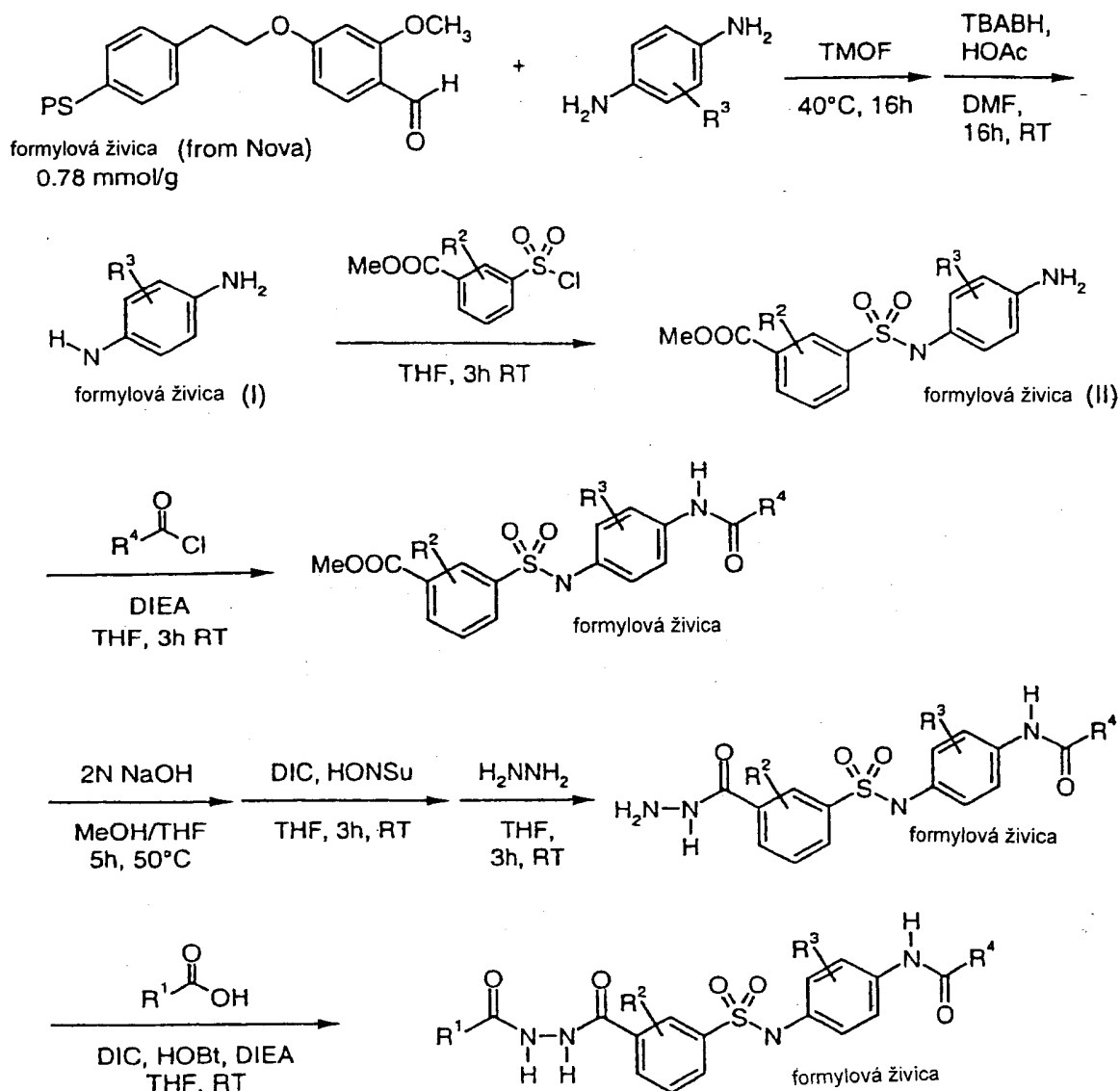
acetonitril alebo acetón. Rovnako je tiež možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel. Výhodný je dichlórmetán, tetrahydrofurán a pyridín.

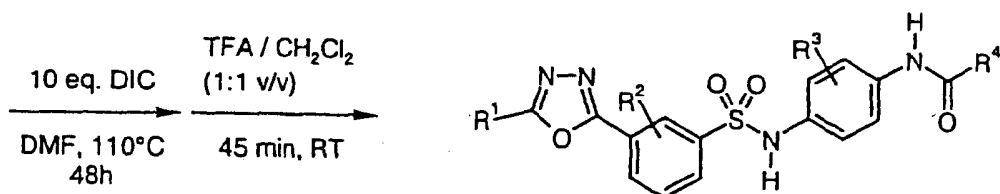
Acyľácia sa vykonáva v rozpúšťadlách uvedených vyššie, pri teplotách od 0 °C do +150 °C, výhodne od izbovej teploty do +100 °C a pri atmosférickom tlaku.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov [A-1], [A-2], [C-1], [E-1] [F-1] a [G-1] sú známe ako také alebo môžu byť pripravené metódami známymi z literatúry.

Ďalšie zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom A znamená 1,3,4-oxadiazol, môžu byť pripravené napríklad na polymérnom nosiči použitím systému IRORI podľa metódy "Split & Mix", ako je znázornené na schéme 4:

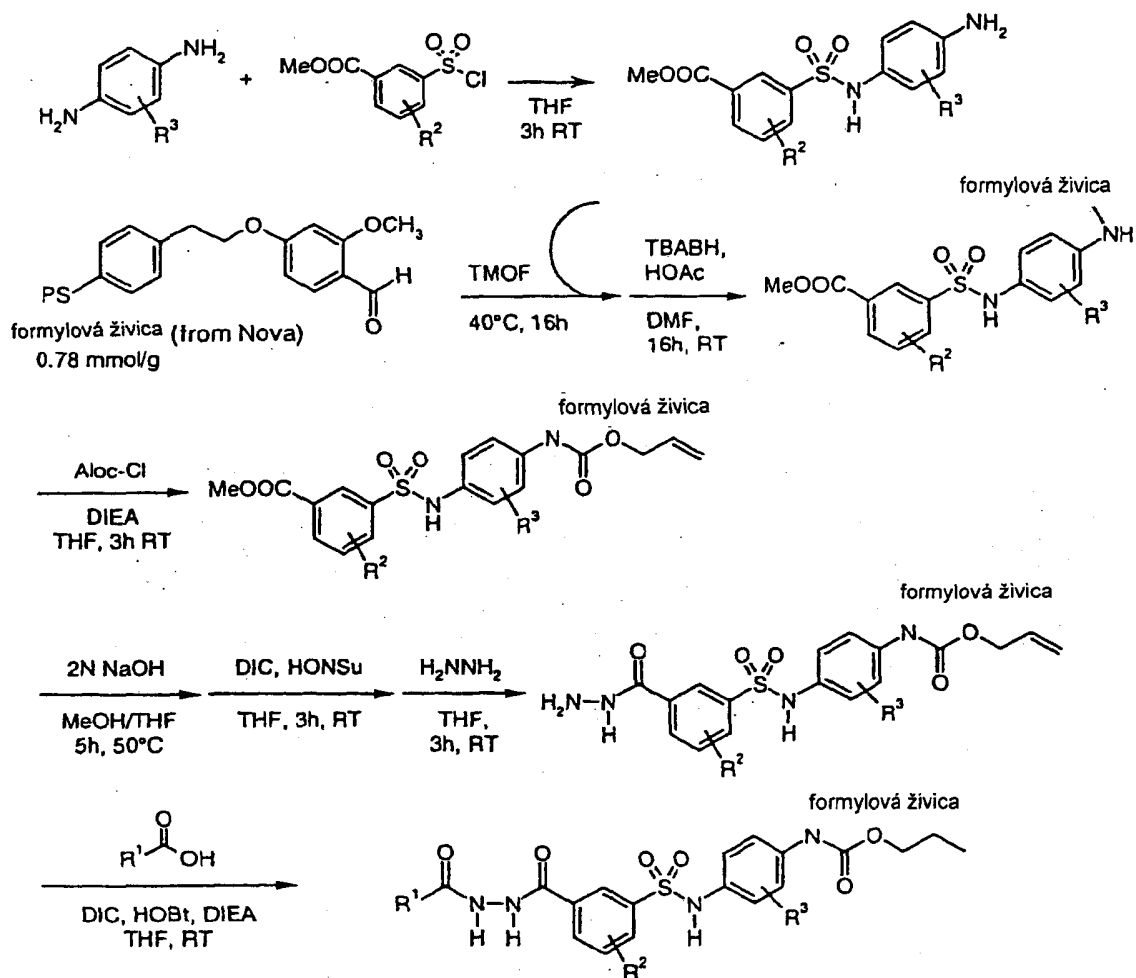
Schéma 4:

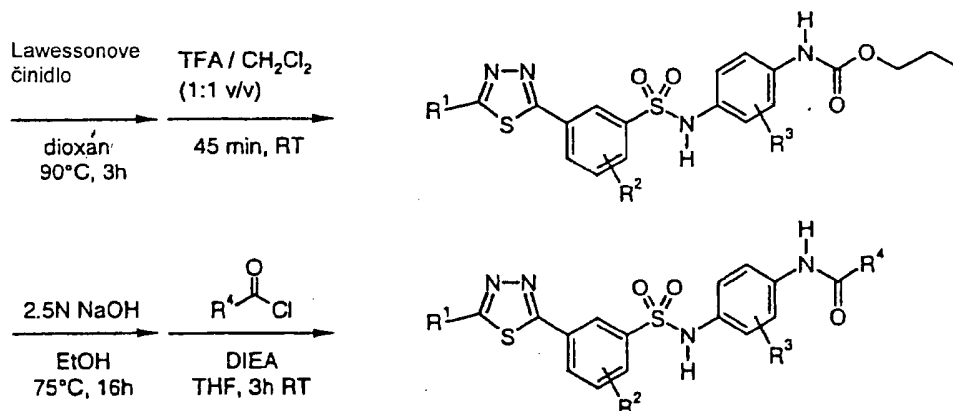




Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa ďalej získajú napríklad spôsobom podľa schémy 5, ktorý sa vykonáva v zmiešanom postupe zahrňujúcom syntézu v pevnej fáze a syntézu v roztoku.

Schéma 5:



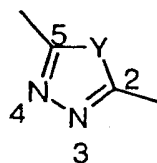


Postupy znázornené na schémach 4 a 5 tiež umožňujú prípravu ďalších zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu, v ktorom

X znamená kyslík

a

A znamená skupinu (A-II)



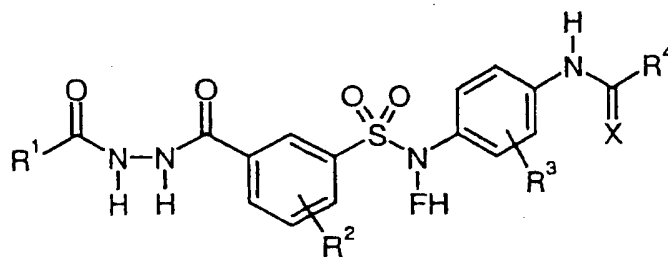
(A-II)

ktorá je naviazaná k susediacemu fenylovému kruhu cez jeden z atómov uhlíka na druhej alebo piatej pozícii

a v ktorom

Y znamená kyslík,

cyklizáciou hydrazidov všeobecného vzorca [H-2]



[H-2]

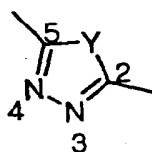
v ktorom X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> majú jeden z významov uvedených vyššie,  
 FH znamená vodík, ochrannú aminoskupinu alebo polymérny nosič,  
 s vylúčením vody za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca (I).

Ďalej umožňujú prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorom

X znamená kyslík

a

A znamená skupinu (A-II)



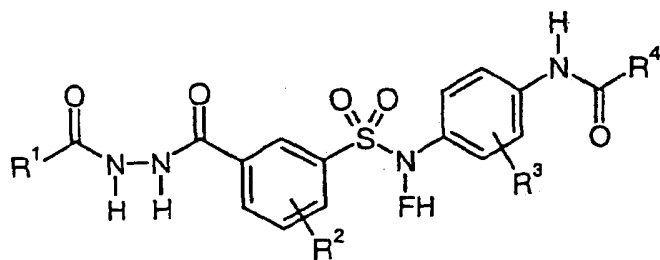
(A-II)

ktorá je naviazaná k susediacemu fenylovému kruhu cez jeden z atómov  
 uhlíka na druhej alebo piatej pozícii

a v ktorom

Y znamená síru,

cyklizáciou hydrazidov všeobecného vzorca [H-3]



[H-3]

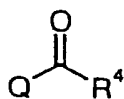
v ktorom  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  majú význam, ako je uvedené vyššie,

FH znamená vodík, ochrannú aminoskupinu alebo polymérny nosič,

a

$R^4$  znamená  $(C_1-C_6)$ -alkoxyskupinu,  $(C_1-C_6)$ -alkenoxyskupinu alebo aralkoxyskupinu

v prítomnosti tiendonoru, výhodne Lawessonovho činidla, za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorom Y znamená síru, potom sa odstráni skupina  $-C(O)-R^4$  a nakoniec reaguje so zlúčeninami všeobecného vzorca



v ktorom  $R^4$  a Q majú význam ako je uvedené vyššie.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu preukazujú prekvapivý rozsah účinkov, ktoré nemôžu byť predvídané. Preukazujú antivírusový účinok na zástupcov zo skupiny Herpes viridae, obzvlášť na ľudský cytomegalovírus (HCMV). Tým sú vhodné na liečenie a profylaxiu porúch spôsobených vírusom Herpes viridae, obzvlášť porúch spôsobených ľudskými cytomegalovírusmi.

Vďaka ich špeciálnym vlastnostiam môžu byť zlúčeniny všeobecného vzorca (I) použité na prípravu liečiv vhodných na profylaxiu alebo liečenie chorôb, obzvlášť porúch spôsobených vírusmi.

Vďaka ich vlastnostiam sú zlúčeniny podľa vynálezu užitočné ako účinné zlúčeniny na liečenie a profylaxiu infekcií spôsobených ľudskými cytomegalovírusmi a porúch spôsobených týmito infekciami. Príklady rozsahu indikácií, ktoré môžu byť uvedené sú:

- 1) Liečenie a profylaxia HCMV infekcií pri pacientoch trpiacich na AIDS (zápal sietnice, pneumonitída, gastrointestinálne infekcie).
- 2) Liečenie a profylaxia cytomegalovírusových infekcií v kostnej dreni a u pacientov s transplantovanými orgánmi, ktorí často trpia na HCMV pneumonitídu alebo encefalitídu ohrozujúcu život, alebo gastrointestinálnymi alebo systémovými HCMV infekciami.
- 3) Liečenie a profylaxia HCMV infekcií novorodencov a detí
- 4) Liečenie akútnych HCMV infekcií tehotných žien
- 5) Liečenie HCMV infekcií imunopresívnych pacientov trpiacich rakovinou a podrobujúcich sa liečbe rakoviny.

Nové aktívne zlúčeniny sa môžu použiť samotné a v prípade potreby tiež v kombinácii s inými antivírusovými aktívnymi zlúčeninami, ako napríklad gancyclovir a acyclovir.

#### Opis biologických testov

Účinok in vitro:

Testy na Anti-HCMV (Anti-Human Cytomegalovirus) a Anti-MCMV (Anti-Murine Cytomegalovirus) cytopatogenicitu:

Testované zlúčeniny boli použité ako 50 milimólové (mM) roztoky v dimetylsulfoxide (DMSO). Gancyclovir, foscarnet a cidofovir slúžili ako referenčné zlúčeniny. Potom ako sa pridalo vždy 2  $\mu$ l z 50, 5, 0,5 a 0,05 mM DMSO zásobného roztoku ku vždy 98  $\mu$ l média bunkovej kultúry a to dvojmo v rade 2, slúpci A-H, zriedilo sa v pomere 1:2 vždy 50  $\mu$ l média a doplnili sa jamky po rad 11 96-jamkovej doštičky. Jamky v radoch 1 a 12 obsahovali každá 50  $\mu$ l média. 150  $\mu$ l suspenzie  $1 \times 10^4$  buniek (ľudské pľúcne fibroblasty) [HELFL] (rad 1 = bunková kontrola) alebo, v radoch 2 až 12, zmes HCMV-infikovaných a neinfikovaných HELFL buniek (M.O.I. = 0,001 - 0,002), t.j. 1 - 2 infikované bunky na 1000 neinfikovaných buniek bolo potom pipetovaných do každej z jamiek.

Rad 12 (bez substancie) slúžil ako vírusová kontrola. Konečné testovacie koncentrácie boli 250 - 0,0005  $\mu\text{M}$ . Doštičky boli inkubované pri 37 °C/5%  $\text{CO}_2$  po dobu 6 dní, t.j. kým boli všetky bunky vo vírusových kontrolách infikované (100% efekt cytopatogenicity [CPE]). Jamky boli potom fixované a zafarbené pridaním zmesi formalínu a Giemsa-farbiva (30 minút), premyté dvakrát destilovanou vodou a sušené v sušičke pri 50 °C. Doštičky boli potom zhodnotené vizuálne – mikroskopom (multiplikátor plakov od firmy Technomara).

Z testovacích doštičiek boli zistené nasledovné údaje:

$\text{CC}_{50}$  (HELFL) = koncentrácia substancie v  $\mu\text{M}$ , u ktorej nebol v porovnaní s neošetrenou bunkovou kontrolou badateľný viditeľný cytostatický účinok na bunky;

$\text{EC}_{50}$  (HCMV) = koncentrácia substancie v  $\mu\text{M}$ , ktorá inhibuje CPE (cytopatický efekt) o 50% v porovnaní s neošetrenou vírusovou kontrolou;

$\text{SI}$  (index selektivity) =  $\text{CC}_{50}$  (HELFL)/ $\text{EC}_{50}$  (HCMV).

V porovnaní s postupom pre HCMV opísaným vyššie, anti-MCMV test sa uskutočnil s nasledovnými zmenami: bezbunková vírusová suspenzia sa zmiešala s koncentrovanou bunkovou suspenziou (3T3 myšie bunky) a inkubovala po dobu 15 minút kvôli adsorpcii vírusov, a suspenzia sa potom zriedila s médiom na  $1,3 \times 10^5$  buniek/ml s konečnou početnosťou infekcie (M.O.I.) 0,05 - 0,1, a vždy bolo daných do jamiek 150  $\mu\text{l}$ . Doba inkubácie bola 5 dní.

Reprezentatívne údaje aktivity pre zlúčeniny podľa vynálezu sú uvedené v tabuľke 1:

Tabuľka 1

| Príklad č. | HELF<br>CC <sub>50</sub><br>[μM] | HCMV<br>EC <sub>50</sub><br>[μM] | SI<br>HCMV | 3T3<br>CC <sub>50</sub><br>[μM] | MCMV<br>EC <sub>50</sub><br>[μM] | SI<br>MCMV |
|------------|----------------------------------|----------------------------------|------------|---------------------------------|----------------------------------|------------|
| 1          | 110                              | 0,055                            | 2000       | 33                              | 0,019                            | 1737       |
| 2          | <16                              | 0,05                             | <320       | 0,9                             | 0,045                            | 20         |
| 3          | <140                             | 0,018                            | <7778      | 23                              | 0,008                            | 2875       |
| 4          | >63                              | 0,01                             | >6300      | 11                              | 0,015                            | 733        |
| 5          | >16                              | 0,016                            | >1000      | >31                             | 0,014                            | >2214      |
| 6          | 39                               | 0,02                             | 2053       | 2,9                             | 0,041                            | 71         |
| 7          | 47                               | 0,025                            | 1880       | 12                              | 0,025                            | 480        |
| 8          | >2,2                             | 0,02                             | >110       | >3,9                            | 0,024                            | >163       |
| 9          | 39                               | 0,018                            | 2167       | 4                               | 0,068                            | 59         |
| 10         | >3,9                             | 0,008                            | >488       | >7,8                            | 0,007                            | >975       |
| 11         | >16                              | 0,015                            | >1040      | >12                             | 0,002                            | >5850      |
| 12         | 14                               | 0,058                            | 241        | 7                               | 0,058                            | 121        |
| 13         | <8                               | 0,04                             | <200       | <16                             | 0,03                             | <533       |
| 131        | >28                              | 0,02                             | >1555      |                                 |                                  |            |
| 132        | 47                               | 0,006                            | 7833       | 2,3                             | 0,003                            | 767        |

|     |    |        |       |   |        |      |
|-----|----|--------|-------|---|--------|------|
| 134 | 94 | 0,009  | 10444 | 8 | 0,0047 | 1617 |
| 135 | 47 | 0,0052 | 9039  | 3 | 0,011  | 273  |

Účinok in vivo:

Test na MCMV letalitu:

*Zvieratá:*

2 až 3 týždňové samičky imunokompetentných myší (12 - 14 g), rodu Balb/C AnN alebo CD1, boli zaobstarané od komerčných chovateľov (Bomholtgaard, Iffa, Credo). Zvieratá neboli držané v sterilných podmienkach.

*Vírusová kultivácia:*

Myši cytomegalovírus (MCMV) rodu Smith, bol opakovane in vivo prijímaný samičkami CD1 myší. 21 dní po intraperitoneálnej infekcii ( $2 \times 10^4$  plakových jednotiek/0,2ml/myš) sa umiestnili odstránené slinné žľazy do trojnásobného objemu minimálneho esenciálneho média (MEM) + 10% plodového teľacieho séra (FCS) a homogenizovali sa použitím Ultraturrax-u. Pridalo sa 10% DMSO v/v, pripravili sa 1 ml alikvóty a vírusová suspenzia sa skladovala pri  $-140\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Po nasledovnom zriedení izolátu slinnej žľazy v desiatich krokoch, bol určený titer v bunkovej kultúre pre NIH 3T3 bunky (po označovaní s Giemsa-farbivom) a bola určená letálna dávka in vivo u 2 až 3 týždňových Balb/C myší.

*Vírusová infekcia testovaných zvierat, liečenie a vyhodnotenie:*

2 až 3 týždňové samičky imunokompetentných myší Balb/C (12 - 14g) boli intraperitoneálne infikované s  $3 \times 10^5$  PFU/0,2 ml/myš. Prvých 6 hodín po infikovaní boli myši orálne ošetrované so substanciou dvakrát denne (8:00 a 16:00) po dobu 5 dní. Dávka bola 3, 10, 30 alebo 90 mg/kg telesnej hmotnosti, a podávaný objem bol 10 ml/kg telesnej hmotnosti. Substancie boli vo forme 0,5%-nej koncentrácie suspenzie tylózy, s 2% DMSO. Kontrolná skupina zvierat ošetrovaná placebom zomrela počas doby 4 až 8 dní po infikovaní. Vyhodnotenie

sa vykonalo určením percenta zvierat, ktoré prežili po ošetroaní so substanciou, v porovnaní ku kontrolnej skupine ošetrenej placebom.

#### Model HCMV xenograft Gelfoam®:

##### *Zvieratá:*

Od komerčných chovateľov (Bomholdgaard, Jackson) boli zaobstarané 3 až 4 týždňové samičky imunodeficientných myší (16 - 18 g), Fox Chase SCID alebo Fox Chase SCID-NOD. Zvieratá boli držané v sterilných podmienkach (vrátane ustlania a krmiva) – v izolátoroch.

##### *Vírusová kultivácia:*

Ľudský cytomegalovírus (HCMV), rod DavisSmith, sa kultivoval in vitro na ľudských embryonálnych fibroblastoch predkožky (NHDF bunky). Bunky infikované vírusom boli odobrané 5 až 7 dní po infikovaní NHDF buniek s početnosťou infekcie (M.O.I.) 0,01 a uskladnené za prítomnosti minimálneho esenciálneho média (MEM) + 10%-ného plodového teľacieho séra (FCS) s 10% DMSO pri -140 °C. Po postupnom zriedení vírusom infikovaných buniek v desiatich krokoch a zafarbení s neutrálnou červenou bol určený na 24-jamkovej doštičke titer konfluentných NHDF buniek.

##### *Príprava tampónov, transplantácia, ošetrovanie a vyhodnotenie:*

Kolagénové tampóny (rozmery 1 x 1 x 1 cm, Gelfoam®; od Peasel & Lorey, order No. 407534; K.T.Chong et al., Abstracts of 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, p. 439) sa najprv namočia do fosforečnanového tlmivého roztoku obsahujúceho chlorid sodný (PBS), vzniknuté vzduchové bubliny sa odstránia odplynením a tampóny sa potom uložia do MEM + 10% FCS. 3 hodiny po infikovaní sa odoberie 1 x 10<sup>6</sup> vírusom infikovaných NHDF buniek (infikovanie s HCMV-Davis M.O.I. = 0,01) a v 20 µl MEM, 10% FCS sa nakvapkajú na vlhký tampón. 12 až 13 hodín neskôr sa infikované tampóny inkubujú s 5 ng/µl bázičného fibroblastového rastového faktora (basic Fibroblast Growth Factor - bFGF) v 25 µl PBS/0,1% BSA/1 mM

DTT. Kvôli transplantácii sú imunodeficientné myši anestetizované Avertínom, kožušina na chrbte sa odstráni použitím elektrického holiaceho strojčeka, epiderma sa otvorí a uvoľní na 1 až 2 cm a vlhké tampóny sa vložia pod kožu chrbta. Rana spôsobená operačným zákrokom sa zatvorí použitím tkanivového gleja. 24 hodín po transplantácii bola substancia orálne podaná myšiam – potom dvakrát za deň (8:00 a 16:00) počas doby 8 dní. Dávka bola 10 alebo 30 mg/kg telesnej hmotnosti, podávaný objem bol 10 ml/kg telesnej hmotnosti. Substancie boli vo forme 0,5%-nej koncentrácie suspenzie tylózy, s 2% DMSO. 10 dní po transplantácii a 16 hodín po poslednej dávke boli zvieratá bezbolestne utratené a tampóny bola vybrané. Vírusom infikované bunky boli z tampónu uvoľnené kolagenázou (330 jednotiek/1,5 ml) a uskladnené za prítomnosti MEM, 10%-ného plodového teľacieho séra, 10% DMSO pri -140 °C. V desiatich krokoch nasledovalo postupné zriedenie buniek infikovaných vírusom a po zafarbení neutrálnou červenou sa uskutočnilo vyhodnotenie stanovením titra na 24-jamkovej doštičke konfluentných NHDF buniek. Určil sa vlastne počet infekčných vírusových častíc po podávaní substancie, v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorej sa podávalo placebo.

Test opísaný ďalej sa použil na preverenie substancie podľa vynálezu ohľadom potenciálnych vedľajších účinkov vo vzťahu k indukcii enzýmov cytochrómu P450.

### **Preverenie indukcie enzýmov cytochrómu P450 v kultúrach buniek ľudskej pečene:**

Pri bunkovej hustote  $2,5 \times 10^5$  buniek boli primárne ľudské hepatocyty kultivované medzi dvomi vrstvami kolagénu v 24-jamkových mikrotitrových doštičkách pri 37 °C a 5% CO<sub>2</sub> po dobu 8 dní. Médium bunkovej kultúry sa denne menilo.

Po 48 hodinách v kultúre boli hepatocyty ošetrené a po dobu 5 dní ošetrované rôznymi koncentraciami testovaných substancií, porovnávané s induktormi

rifampicín (50  $\mu\text{M}$ ) a fenobarbital (2 mM) – každý test bol uskutočnený dvakrát. Konečné koncentrácie testovaných substancií boli 0,1 - 10  $\mu\text{g/ml}$ .

Použitím bunkových kultúr sa na ôsmy deň sa určil indukčný efekt testovaných substancií na enzýmy 1A2, 2B6, 2C19 a 3A4 cytochrómu (CYP) P450 pridaním substrátov 7-etoxyresorufín (CYP1A2), [ $^{14}\text{C}$ ]S-mefenytóin (CYP2B6 a 2C19) a [ $^{14}\text{C}$ ]testosterón (CYP3A4). Indukčný potenciál testovaných substancií bol určený meraním enzýmovej aktivity CYP1A2, 2B6, 2C19 a 3A4 ošetrovaných buniek v porovnaní s neošetrovanými bunkami.

Nové aktívne zlúčeniny sa dajú upraviť známym spôsobom do obvyklých foriem, ako sú napr. tabletky, vrátane potiahnutých tabletiiek, piluliek, granulí, aerosolových prípravkov, sirupov, emulzií, suspenzií a roztokov, použitím inertných netoxických farmaceuticky prijateľných excipientov alebo rozpúšťadiel. V takom prípade by mali byť terapeuticky aktívne zlúčeniny prítomné vždy v koncentrácií približne od 0,5 - 90% hmotnosti celkovej zmesi, t.j. v množstvách, ktoré sú dostatočné, aby sa dosiahlo udávané dávkovanie.

Výsledné formy sa pripravujú napríklad rozšírením aktívnych zlúčenín o rozpúšťadlá a/alebo excipienty, v prípade potreby použitím emulgátorov a/alebo disperzných činidiel, je tiež možné použiť organické rozpúšťadlá ako doplnkové rozpúšťadlá, keď sa ako rozpúšťadlo použije voda.

Podávanie sa uskutočňuje bežným spôsobom, pokiaľ možno orálne, parenterálne alebo lokálne, najlepšie perlinguálne alebo intravenózne.

V prípade parenterálneho podávania sa môžu použiť roztoky aktívnych zlúčenín z vhodných kvapalných nosičových materiálov.

Vo všeobecnosti bolo zistené ako výhodné v prípade intravenózneho podávania podávať množstvá od približne 0,001 - 10 mg/kg, ešte lepšie od približne 0,01 - 5 mg/kg telesnej hmotnosti, aby sa dosiahli efektívne výsledky, a v prípade orálneho podávania je dávka okolo 0,01 - 25 mg/kg, ešte lepšie od 0,1 - 10 mg/kg telesnej hmotnosti.

V prípade potreby môže byť napriek tomu potrebné odchyliť sa od uvedených množstiev a to v závislosti od telesnej hmotnosti, alebo spôsobu

podávania, od individuálnej odpovede na liečivo, spôsobu jeho prípravy a času, či intervalu, v ktorom sa podávanie uskutočňuje. Takto môže byť v niektorých prípadoch vhodné použiť menej ako vyššie uvedené minimálne množstvo, zatiaľ čo v iných prípadoch musí byť uvedená horná hranica prekročená. V prípade podávania relatívne veľkých množstiev sa doporučuje rozdeliť tieto do niekoľkých samostatných dávok počas dňa.

Skratky:

|         |  |
|---------|--|
| Aloc-Cl | alyl chlórromravenčan  |
| DCM     | dichlórmetán   |
| DIC     | N,N'-diizopropylkarbodiimid                                      |
| DIEA    | diizopropyletylamín  |
| DMF     | dimetylformamid  |
| eq.     | ekvivalent(y)  |
| sat.    | nasýtený   |
| HOAc    | kyselina octová  |
| HOBt    | hydroxybenzotriazol  |
| HONSu   | N-hydroxysukcínimid  |
| MTP     | mikrotitrová doštička  |
| PS-     | polystyrénová živica   |
| PyBOP   | benzotriazolyl-N-oxi-tris(dimetylamino)fosfónium hexafluórfosfát |
| Rt      | retenčný čas   |
| RT      | teplota miestnosti   |
| TBABH   | tetrabutylamónium bórhydrid                                      |
| TFA     | kyselina trifluóroctová  |
| THF     | tetrahydrofurán  |
| TMOF    | trimetylorptomravčan   |

**Všeobecný postup reakcie zlúčenín všeobecného vzorca [A-1] so zlúčeninami všeobecného vzorca [A-2] (GP 1):**

1,0 eq. [A-1] sa rozpustí v dioxáne (0,2 M roztok), pridá sa 2,5 eq. pyridínu, roztok sa ochladi na 5 °C a 1,1 eq. [A-2] – v ktorom je Q pokiaľ možno chlór – sa po kvapkách pridá ako 1,0 M roztok. Zmes sa mieša pri 5 °C ďalších 30 minút, prestane sa chladiť a zmes sa mieša pri izbovej teplote 16 hodín. Zmes sa naleje do vody a zrazený produkt sa podtlakom odfiltruje, premyje vodou a vysuší vo vysokom vákuu.

**Všeobecný postup hydrogenácie zlúčenín všeobecného vzorca [A-3] (GP 2):**

0,14 mol zlúčenín [A-3] sa rozpustí v 500 ml DMF, alebo etanolu a pod atmosférou argónu sa pridá suspenzia 6,0 g 10% Pd-C. Zmes sa potom hydrogenizuje pri tlaku vodíka 3 bary. Potom ako prebehla reakcia do konca (monitorované pomocou TLC alebo HPLC), sa Pd-C katalyzátor odfiltruje a rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku. Surové produkty všeobecného vzorca [B-1] ďalej reagujú bez dodatočného čistenia.

**Všeobecný postup sulfonylácie zlúčenín všeobecného vzorca [B-1] (GP 3):**

Pod atmosférou argónu sa rozpustí 1,0 eq. zlúčenín [B-1] v dioxáne (0,2 M roztok), a pridá sa 2,5 eq. pyridínu. Zmes sa mieša pri izbovej teplote 30 minút a pridá sa 1,1 eq. zlúčenín všeobecného vzorca [C-1] – v ktorom Z je pokiaľ možno chlór – rozpustených v dioxáne (1,0 M roztok) a zmes sa mieša pri izbovej teplote 16 hodín. Roztok sa potom naleje do vody a extrahuje trikrát s DCM. Organická fáza sa premyje s nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub>, vysuší sa s Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku. Zvyšok [C-2] sa vysuší vo vysokom vákuu a potom reaguje ďalej bez dodatočného čistenia.

**Všeobecný postup pre syntézu zlúčenín všeobecného vzorca [D-1] zo zlúčenín všeobecného vzorca [C-2] (GP 4):**

Zlúčeniny všeobecného vzorca [C-2] (1,0 eq.) sa rozpustia v etanole (0,1 M roztok), k roztoku sa pridá hydroxylamínhydrochlorid (1,5 eq.) a trietylamín (1,6 eq.) a roztok sa potom zohrieva za refluxu po dobu 4 hodiny a mieša sa pri izbovej teplote ďalších 16 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku, zvyšok sa dá do etylacetátu a extrahuje trikrát s vodou, organická fáza sa vysuší s  $\text{MgSO}_4$  a ofiltruje sa a rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku. Zvyšok [D-1] sa vysuší vo vysokom vákuu.

**Všeobecný postup reakcie zlúčenín všeobecného vzorca [D-1] so zlúčeninami všeobecného vzorca [E-1] (GP 5):**

1,0 eq. zlúčenín všeobecného vzorca [D-1], 1,05 eq. karboxylovej kyseliny [E-1] a 1,1 eq. PyBOP sa na začiatku vloží do THF (0,1 M roztok). 1,1 eq. N,N-diizopropyletylamín sa pridá k suspenzii a výsledný roztok sa mieša pri izbovej teplote 16 hodín. Zmes sa potom zriedi s 10 ml DCM a extrahuje vždy jedenkrát s 1 N HCl, nasýteným roztokom  $\text{NaHCO}_3$  a nasýteným roztokom NaCl. Organická fáza sa vysuší s  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odfiltruje sa a rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku. Surový produkt priamo reaguje ďalej.

**Všeobecný postup pre syntézu 1,2,4-oxadiazolu zo surového produktu získaného podľa GP 5 (GP 6):**

1,0 mmol surového produktu, získaného podľa GP 5, sa dá do 10 ml DMF a roztok sa zohrieva pri 110 °C. Akonáhle reakcia prebehla (monitorované pomocou TLC alebo HPLC, približne 2 - 16 h), zmes sa zriedi s DCM a extrahuje dvakrát s vodou. Zmiešané vodné fázy sa extrahujú dvakrát s DCM, organické fázy sa zmiešajú, vysušia s  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odfiltrujú sa a rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku. Výsledné zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I) sa čistia silikagélou chromatografiou (cyklohexán/etylacetát) alebo preparatívnou HPLC.

**Všeobecné postupy pre syntézy za použitia polymérnych nosičov:****Všeobecný postup pre syntézy 1,3,4-oxadiazolov podľa schémy 4:**

Reakcie podľa Schémy 4 boli uskutočnené na polymérnom nosiči použitím IRORI systému spôsobom "Split & Mix, známym z chémie pevnej fázy, využitím 4 karbonylchloridov, 24 karboxylových kyselín a 2 meta- alebo para-izomérov fenyléndiamínu alebo sulfonylchloridu. Prvé dva kroky sa tu uskutočnili v banke, ostatné kroky v IRORI-MiniKans (100 mg živice na kanvičku).

**Syntéza štartovacích živíc (I) a (II) pre syntézu na polymérnom nosiči podľa schémy 4:**

*Redukčná aminácia formylovej živice (z Nova Biochem, 0,78mmol/g):*

Formylová živica (1,0 eq.) sa v banke suspenduje v TMOF/DMF (100ml na 12,5 g živice), a pridá sa diamín (6,0 eq.). Suspenzia sa pretrepáva pri 40 °C po dobu 16 hodín a pridá sa čerstvo pripravený roztok TBABH (4,0 eq.) a HOAc (16,0 eq.) v DMF. Po 8 hodinách pri RT, sa odfiltruje rozpúšťadlo a ešte jedenkrát sa k živici pridá redukčný roztok. Po ďalších 16 hodinách pri RT sa rozpúšťadlo odsávaním odfiltruje a živica (I) sa premyje v každom prípade dvakrát s v každom prípade 200 ml 50%-nej koncentrácie HOAc, DMF, THF a DCM a vysuší vo vysokom vákuu.

*Sulfonylácia fenyléndiamínu viazaného na polymér:*

Živica (I) (1,0 eq.) sa predloží do THF, a pridá sa sulfonylchlorid (1,5 eq.). Suspenzia sa pretrepáva pri RT po dobu 16 hodín a rozpúšťadlo sa odfiltruje pod tlakom. Živica (II) sa potom premyje vždy dvakrát s vždy 100 ml 50%-nej koncentrácie HOAc, DMF, THF a DCM a vysuší vo vysokom vákuu.

**Príprava živice pre IRORI systém :**

Živice typu II sa rozdelia vo forme suspenzie (na 3,0 g živice: 30 ml DMF/DCM 2:1 v/v) v každom prípade do 96 MiniKans (1 ml suspenzia na kanvičku) , premyjú sa vždy trikrát s DCM a vysušia za zníženého tlaku.

**Reakčná sekvencia (IRORI):***Acylácia s chloridmi kyselín:*

Kanvičky sa vytriedia a predložia do THF, pridá sa 5,0 eq. DIEA a 5,0 eq. chloridu kyseliny, rýchlo sa vyberú a pretrepávajú pri RT po dobu 3 hodín. Reakčné roztoky sa potom oddelia , kanvičky sa spoja a premyjú (vždy dvakrát 50%-nou koncentráciou HOAc, DMF, THF, DCM).

*Hydrazidová syntéza:*

Spojené kanvičky sa predložia do zmesi 2 N NaOH/MeOH/THF (5:7:15 v/v), rýchlo sa vyberú a premiešavajú pri 50 °C po dobu 5 hodín. Kanvičky sa potom premyjú (vždy dvakrát 50%-nou koncentráciou HOAc, DMF, THF, DCM) a vysušia za zníženého tlaku. Kanvičky sa potom predložia do THF, pridá sa 5 eq. DIC a 10 eq. HONSu a pretrepávajú sa pri RT po dobu 3 hodiny. Kanvičky sa odfiltrujú, premyjú dvakrát s THF a potom ešte raz predložia do THF a pridá sa 3 eq. hydrazínhydrátu. Po ďalších 3 hodinách pri RT sa kanvičky odfiltrujú podtlakom a premyjú vždy dvakrát s 50%-nou koncentráciou HOAc, DMF, THF, DCM.

*Acylácia s karboxylovými kyselinami/DIC/HOBt:*

3 eq. DIC, 6 eq. DIEA a 6 eq. HOBt sa pridá ku karboxylovým kyselinám (3 eq.) v THF. Po 60 minútach aktivácie pri RT sa roztok pridá do kanvičiek, ktoré boli vopred roztriedené a pretrepáva sa pri RT po dobu 16 hodín. Kanvičky sa potom spoja, premyjú (vždy dvakrát s 50%-nou koncentráciou) a vysušia za zníženého tlaku.

**Cyklizácia na 1,3,4-oxadiazol:**

Spojené kanvičky sa dajú do DMF, pridá sa DCI (10 eq.) a potom sa kanvičky rýchlo vyberú a premiešavajú pri 110 °C po dobu 48 hodín. Kanvičky sa potom premyjú (v každom prípade dvakrát s 50%-nou koncentráciou HOAc, DMF, THF, DCM) a vysušia za zníženého tlaku.

**Odštiepenie z polymérneho nosiča:**

Po vytriedení odštiepených blokov na IRORI, sa kanvičky rozrežú, živica sa rozdelí na FlexChem bloky a produkty sa štiepia v Deep-Well MTP použitím vždy 1,0 ml TFA/DCM (1:1 v/v) pri RT po dobu 45 minút. Živica sa premyje s DCM a rozpúšťadlo sa odparí.

**Všeobecný postup pre syntézu 1,3,4-tiadiazolov podľa Schémy 5:**

Syntéza sa uskutočňuje zmiešaným spôsobom syntézy v pevnej fáze a syntézy v roztoku.

**Syntéza monosulfonylovaného fenyléndiamínu:**

Fenyléndiamín (1,0 eq.) sa rozpustí v THF (0,4 M roztok), pridá sa 1,0 eq. sulfonylchloridu a zmes sa premiešava pri RT po dobu 16 hodín. Zmes sa potom rozpustí s DCM a extrahuje dvakrát s vodou, vodné fázy sa znova extrahujú jedenkrát s DCM a organické fázy sa zmiešajú, vysušia s Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a zahustia použitím rotačného odparovača. Surový produkt ďalej reaguje bez dodatočného čistenia.

**Pripojenie k polymérnemu nosiču a syntéza tiadiazolu:**

*Redukčná aminácia formylovej živice (z Nova Biochem, 0,78 mmol/g):*

Formylová živica (1,0 eq.) sa v banke suspenduje v TMOF/DMF (100 ml na 12,5 g živice), a pridá sa sulfonylovaný fenyléndiamín (6,0 eq.). Suspenzia sa pretrepáva pri 40 °C po dobu 16 hodín a potom sa pridá čerstvo pripravený roztok TBABH (4,0 eq.) a HOAc (16,0 eq.) v DMF. Po 8 hodinách pri RT sa odfiltruje rozpúšťadlo, toto sa ešte jedenkrát zopakuje, k živici sa pridá redukčný roztok. Po ďalších 16 hodinách pri RT sa rozpúšťadlo s odsávaním odfiltruje a živica sa premyje vždy dvakrát s vždy 200 ml 50%-nej koncentrácie HOAc, DMF, THF a DCM a vysuší za vysokého vákua.

#### *Acylácia živice:*

V striekačke s PE fritou (od MultiSyntech), sa živica suspenduje v THF a pridá sa 3,0 eq. DIEA a 3,0 eq. karbonylchloridu. Suspenzia sa pretrepáva pri RT po dobu 3 hodiny a potom sa odfiltruje s odsávaním, a živica sa premyje v každom prípade dvakrát s 50%-nou koncentráciou HOAc, DMF, THF a DCM.

#### *Hydrazidová syntéza:*

V striekačke s PE fritou (od MultiSyntech), sa živica predloží do zmesi 2 N NaOH/MeOH/THF (5:7:15 v/v), premiešava pri 50 °C po dobu 5 hodín a potom sa premyje (v každom prípade dvakrát s 50%-nou koncentráciou HOAc, DMF, THF, DCM). Živica sa potom dá do THF, pridá sa 5 eq. DIC a 10 eq. HONSu a zmes sa pretrepáva pri RT po dobu 3 hodiny. Živica sa odfiltruje, premyje dvakrát s THF a potom ešte raz predloží do THF a pridá sa 3 eq. hydrazínhydrátu. Po ďalších 3 hodinách pri RT sa živica odfiltruje za odsávania a premyje (vždy dvakrát s 50%-nou koncentráciou HOAc, DMF, THF, DCM).

#### *Acylácia hydrazidu s karboxylovými kyselinami DIC/HOBt:*

3 eq. DIC, 6 eq. DIEA a 6 eq. HOBt sa pridá ku karboxylovej kyseline (3 eq.) v THF. Po 6 minútach aktivácie pri teplote miestnosti sa roztok pridá k živici (1 ml na 100 mg živice) a zmes sa pretrepáva pri RT po dobu 16 hodín. Živica

sa potom odfiltruje s odsávaním a premyje (v každom prípade dvakrát s 50%-nou koncentráciou HOAc, DMF, THF, DCM). LC-MS rozštiepenej vzorky preukazuje, že dvojitá väzba alyloxykarbonylovej skupiny je v tejto reakcii hydrogenovaná.

#### *Tiadiazolová syntéza:*

Živica sa na začiatku predloží v dioxáne (1 ml na 100 mg živice), pridá sa 5,0 eq. Lawessonovho činidla a zmes sa mieša pri 90 °C po dobu 3 hodiny. Živica sa potom odfiltruje s odsávaním a premyje v každom prípade dvakrát s DMF, 50%-nou koncentráciou HOAc, DMF, THF, DCM.

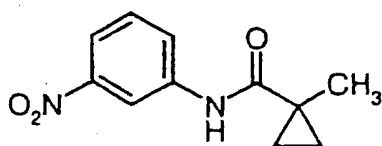
#### *Odštiepenie z polymérneho nosiča, odstránenie karbonátových ochranných skupín a syntéza amidu:*

Živica sa spracúva s TFA/DCM (1:1 v/v, 1 ml na 100 mg živice) a po 45 minútach sa odfiltruje a premyje s DCM (rovnaký objem). TFA a DCM sa odstránia za zníženého tlaku a zvyšok sa dá do roztoku etanol/2,5 N NaOH (1:1 v/v, 0,5 M roztok), premiešava sa pri 75 °C po dobu 16 hodín, zriedi sa s DCM a extrahuje dvakrát s vodou, vodná fáza sa upraví na pH 7 použitím 1 N HCl a extrahuje trikrát s DCM, všetky organické fázy sa spoja, premyjú dvakrát s vodou, vysušia sa s Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a zahustia použitím rotačného odparovača. Zvyšok sa predloží do THF, pridá sa 1,05 eq. DIEA a 1,05 eq. chloridu kyseliny a zmes sa pretrepáva pri RT po dobu 16 hodín. Prchavé komponenty sa potom odstránia za zníženého tlaku a produkt sa izoluje preparatívnou HPLC.

#### Východiskové materiály:

##### **Príklad I**

1-metyl-N-(3-nitrofenyl)-cyklopropánamid

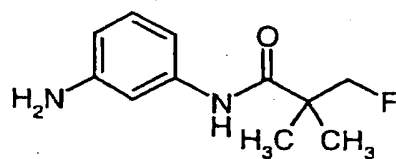


Táto zlúčenina sa pripraví podľa GP 1 z 80,0 g 3-nitroanilínu.

Výt'azok: 107 g (81% teórie)

### Príklad II

3-fluór-2,2-dimetyl-N-(3-aminofenyl)-propánamid

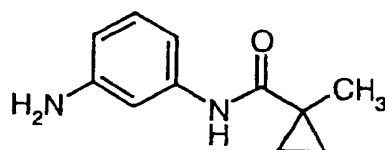


Táto zlúčenina sa pripraví podľa GP 1 a GP 2 z 3-nitroanilínu, bez čistenia medzistupňa.

Výt'azok: 85% teórie (po 2 krokoch)

### Príklad III

1-metyl-N-(3-aminofenyl)-cyklopropánamid

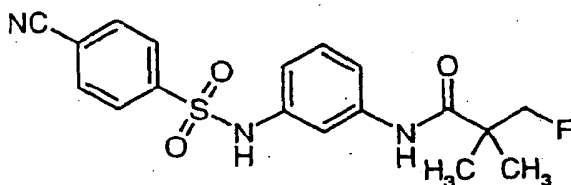


Táto zlúčenina sa pripraví podľa GP 2 zo 107 g zlúčeniny z príkladu I.

Výťažok: 80 g (87% teórie)

#### Príklad IV

3-fluór-2,2-dimetyl-N-(3-[[4-metylfenyl)sulfonyl]amino]fenyl)-propánamid

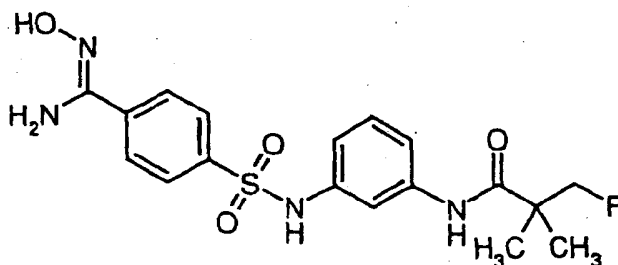


Táto zlúčenina sa pripraví podľa GP 3 z 18,68 g zlúčeniny z príkladu II.

Výťažok: 19,96 g (78% teórie)

#### Príklad V

N-(3-[[4-[amino(hydroxyimino)metyl]fenyl)sulfonyl]amino]fenyl)-3-fluór-2,2-dimetylpropánamid

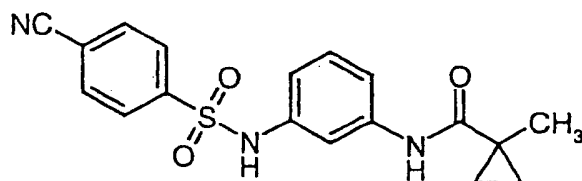


Táto zlúčenina sa pripraví podľa GP 4 z 10,0 g zlúčeniny z príkladu IV.

Výťažok: 10,5 g (97% teórie)

**Príklad VI**

N-(3-[[4-kyanofenyl)sulfonyl]amino]fenyl)-1-metylcyklopropánkarboxamid



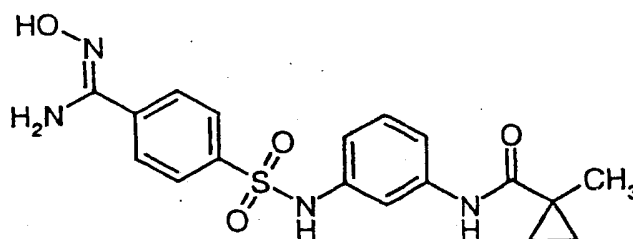
Táto zlúčenina sa pripraví podľa GP 3 zo 90 g zlúčeniny z príkladu III.

Výťažok: 150 g surového produktu (kvant.)

HPLC: Rt = 2,87 min (HPLC metóda/nástroj 9)

**Príklad VII**

N-{3-[[4-[amino(hydroxyimino)metyl]fenyl)sulfonyl]amino]fenyl}-1-metylcyklopropánkarboxamid



Táto zlúčenina sa pripraví podľa GP 3 zo 168 g zlúčeniny z príkladu VI (ako surový produkt).

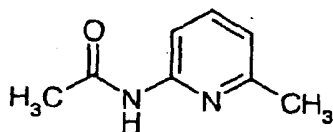
Výťažok: 118 g (57% teórie)

HPLC: Rt = 2,7 min (HPLC metóda/nástroj 5)

MW 388,45; m/z nájdené: 389

### Príklad VIII

2-aminoacetyl-pikolín



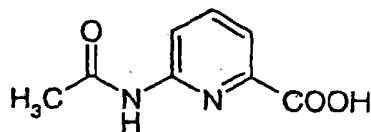
25,0 g (0,23 mol) 6-aminopikolínu sa rozpustí v 250 ml kyseliny octovej a pridá sa 47,2 g (0,46 mol) anhydridu kyseliny octovej za miešania a chladenia ľadom. Na začiatku sa zmes mieša počas chladenia ľadom ďalších 30 minút a ľadový kúpeľ sa potom odstráni a miešanie pokračuje pri teplote miestnosti po dobu 16 hodín. Priezračný roztok sa potom zahustí za zníženého tlaku. Olejový zvyšok vykryštalizuje v ľadovom kúpeli a kryštály sa vysušia za zníženého tlaku.

Výťažok: 28 g (80,6% teórie)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10,41 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

### Príklad IX

Kyselina 2-aminoacetylpikolínová



31,0 g (0,21 mol) 2-aminoacetylpikolínu sa rozpustí v 310 ml vody a zahrieva pri 75 °C a po častiach v priebehu 3 hodín sa pridáva 60,0 g (0,38 mol) manganistanu draselného tak, že znovu vždy zmizne fialová farba. Zmes sa mieša pri 75 °C ďalších 5 hodín a horúca reakčná zmes sa potom filtruje. Vodná fáza sa extrahuje štyrikrát s dichlórmetánom a potom sa okyslí na pH = 4 použitím 1 N kyseliny chlorovodíkovej. Zrazenina sa odfiltruje, premyje s 0,1 N kyselinou chlorovodíkovou a vysuší za zníženého tlaku.

Výťažok: 15,5 g (42% teórie)

HPLC: Rt = 1,11 min (HPLC metóda/nástroj 3)

MW 180,16; m/z nájdené: 181

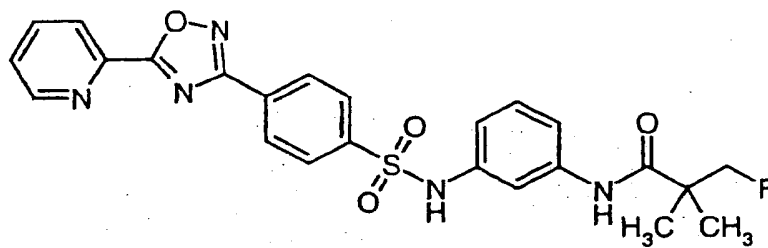
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,23 (br s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,73 (dd, 1H), 2,12 (s, 3H).

### Príklady uskutočnenia vynálezu

1,2,4-oxadiazoly naviazané na tretej pozícii znázornené v príkladoch nižšie boli pripravené zo zlúčenín typu príkladu V podľa GP 5 a GP 6.

#### Príklad 1

3-fluór-2,2-dimetyl-N-{3-[(4-[5-(2-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]fenyl)-sulfonyl]amino}fenyl}propánamid



5,93 g (45,92 mmol) N,N-diizopropyletylamínu, 5,65 g (45,92 mmol) kyseliny pikolínovej a 23,89 g (45,92 mmol) PyBOP sa najprv predloží v 70 ml THF, zmes sa mieša pri teplote miestnosti po dobu 30 minút, potom sa pridá 17,05 g (41,74 mmol) amidoxímu z príkladu V a roztok sa mieša pri teplote miestnosti po dobu 16 hodín. Reakčná zmes sa zahusť za zníženého tlaku, zvyšok sa dá do 50 ml DMF a roztok sa mieša pri 110 °C po dobu 4 hodiny. Zmes sa potom zriedi s 300 ml DCM a organická fáza sa extrahuje trikrát vždy s 200 ml 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a raz s nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub>. Organická fáza sa vysuší s Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a prefiltruje a rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku (43,5 g surového produktu). Produkt sa čistí silikagélou chromatografiou použitím cyklohexán/etylacetátu (6:4 v/v) a po vyčistení sa mieša s cyklohexánom a pevný podiel sa odfiltruje s nasávaním a vysuší za zníženého tlaku.

Výťažok: 12,59 g (61% teórie) bielej pevnej látky

Bod topenia: 178,9 °C

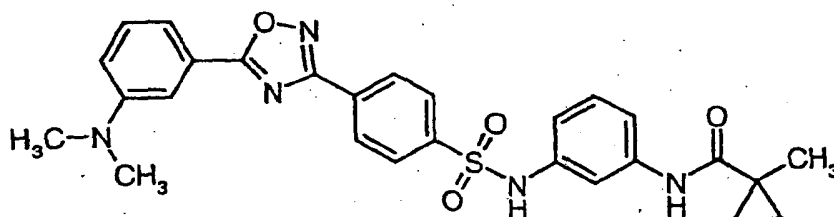
MW 495,53; m/z nájdené: 496

HPLC-Rt: 4,38 min. (HPLC metóda/nástroj 3)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 1,20 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,71-7,78 (m, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,09-8,18 (m, 1H), 8,27 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 9,35 (s, 1H), 10,43 (s, 1H).

## Príklad 2

N-(3-[[[4-(5-[3-(dimetylamino)fenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl)fenyl)sulfonyl]amino}fenyl]-1-metylcyklopropánkarboxamid



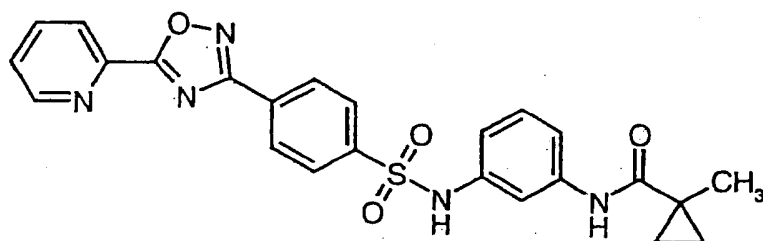
MW 517,61; m/z nájdené: 518

HPLC-Rt: 3,25 min. (HPLC metóda/nástroj: 3)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 0,54-0,64 (m, 2H), 1,00-1,09 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 6,79 (d, 1H), 7,02-7,50 (m, 6H), 7,57 (t, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,24 (d, 2H), 9,15 (s, 1H), 10,34 (s, 1H).

### Príklad 3

1-metyl-N-{3-[[{4-[5-(2-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]fenyl]sulfonyl}amino]-fenyl}cyklopropánkarboxamid



20,0 g (51,59 mmol) vhodného amidoxímu, 6,66 g (54,06 mmol) kyseliny pikolínovej a 29,47 g (56,66 mmol) PyBOP sa najprv predloží v 60 ml THF, pridá sa 7,32 g (56,66 mmol) N,N-diizopropyletylamínu pri teplote miestnosti k suspenzii a výsledný číry roztok sa mieša pri teplote miestnosti po dobu 16 hodín. Zmes sa potom zriedi s 250 ml DCM a extrahuje vždy raz so vždy 250 ml 1 N HCl, nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub> a nasýteným roztokom NaCl. Organická fáza sa vysuší s Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a prefiltruje a rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku. Surový produkt (25,41 g) sa dá do 250 ml DMF a roztok sa mieša pri 110 °C po dobu 2,5 hodiny. Zmes sa potom zriedi s 250 ml DCM a organická fáza sa extrahuje dvakrát so vždy 250 ml H<sub>2</sub>O. Kombinované vodné fázy sa extrahujú dvakrát so vždy 250 ml DCM, organické fázy sa spoja, vysušia s Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a filtrujú a rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku (43,5 g

surového produktu). Produkt sa čistí chromatografiou na silikagéli 60 použitím cyklohexán/etylacetátu (1:1 v/v).

Výt'azok: 18,35 g (75% teórie) bielej pevnej látky

Bod topenia: 202 °C

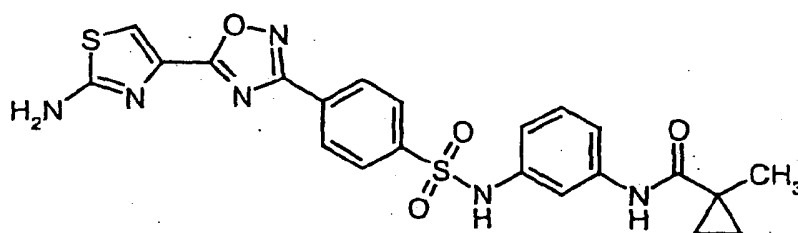
MW 475,53; m/z nájdené: 476

HPLC-Rt: 4,0 min. (HPLC metóda/nástroj: 6)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 0,55-0,64 (m, 2H), 1,00-1,10 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,70-7,79 (m, 1H), 8,08 (d, 2H), 8,09-8,19 (m, 1H), 8,26 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 9,17 (s, 1H), 10,38 (s, 1H).

#### Príklad 4

N-{3-[[{4-[5-(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]fenyl)sulfonyl]-amino]fenyl}-1-metylcyklopropánkarboxamid



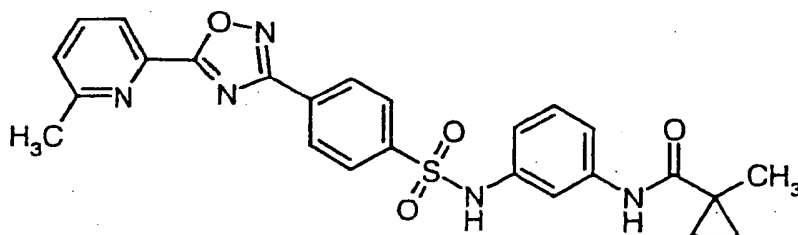
MW 496,57; m/z nájdené: 497

HPLC-Rt: 2,508 min. (HPLC metóda/nástroj: 8)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 0,54-0,64 (m, 2H), 1,00-1,09 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,19 (d, 2H), 9,18 (s, 1H), 10,38 (s, 1H).

**Príklad 5**

1-metyl-N-{3-[[{4-[5-(6-metyl-2-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]fenyl]-sulfonyl]amino]fenyl}cyklopropánkarboxamid



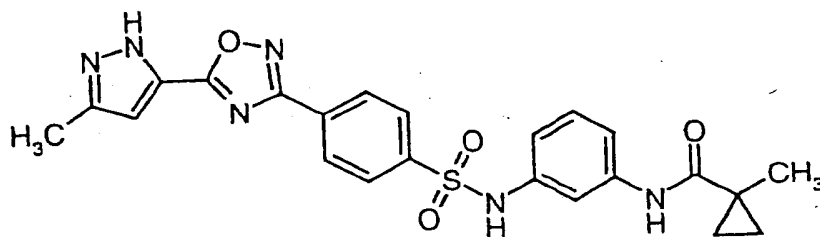
MW 489,55; m/z nájdene: 490

HPLC-Rt: 4,76 min. (HPLC metóda/nástroj: 6)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 0,54-0,63 (m, 2H), 1,00-1,09 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 6,77 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,50-7,65 (m, 2H), 7,92-8,06 (m, 3H), 8,14 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 9,17 (s, 1H), 10,39 (s, 1H).

**Príklad 6**

1-metyl-N-{3-[[{4-[5-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]fenyl]-sulfonyl]amino]fenyl}cyklopropánkarboxamid



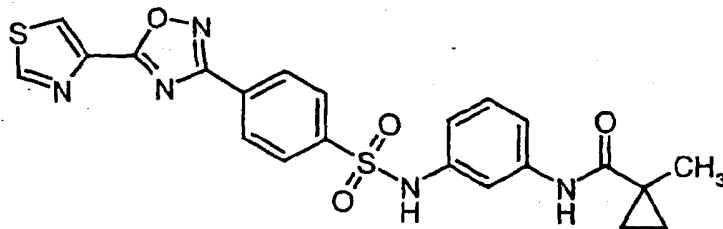
MW 478,53; m/z nájdene: 479

HPLC-Rt: 3,77 min. (HPLC metóda/nástroj: 6)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 0,54-0,65 (m, 2H), 0,99-1,12 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 6,77 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 9,16 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 13,58 (s, 1H).

### Príklad 7

1-metyl-N-{3-[[{4-[5-(1,3-tiazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]fenyl)sulfonyl]-amino]fenyl}cyklopropánkarboxamid



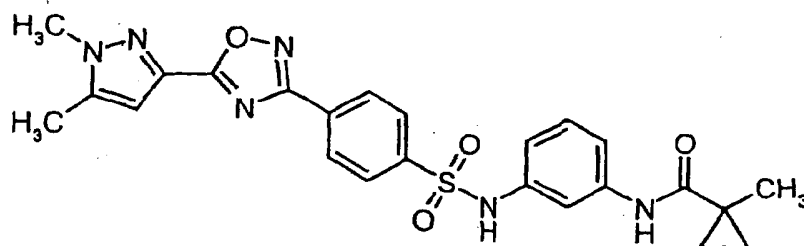
MW 481,56; m/z nájdene: 482

HPLC-Rt: 2,689 min. (HPLC metóda/nástroj: 8)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 0,55-0,63 (m, 2H), 1,01-1,09 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 6,77 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,95 (d, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,40 (d, 1H), 10,39 (s, 1H).

### Príklad 8

N-{3-[[{4-[5-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]fenyl]-sulfonyl]amino]fenyl}-1-metylcyklopropánkarboxamid



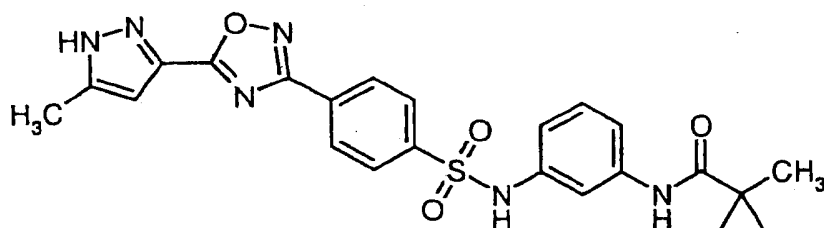
MW 492,56; m/z nájdene: 493

HPLC-Rt: 2,788 min. (HPLC metóda/nástroj: 8)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 0,53-0,64 (m, 2H), 0,97-1,12 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,77 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,21 (d, 2H), 9,18 (s, 1H), 10,38 (s, 1H).

### Príklad 9

1-metyl-N-{3-[[{4-[5-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]fenyl]-sulfonyl}amino]fenyl}cyklopropánkarboxamid



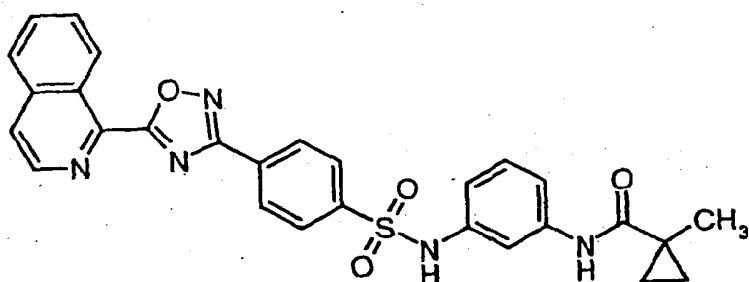
MW 478,53; m/z nájdene: 479

HPLC-Rt: 2,614 min. (HPLC metóda/nástroj: 8)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 0,57-0,63 (m, 2H), 1,01-1,08 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 6,75-6,80 (m, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 9,16 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 13,58 (s, 1H).

### Príklad 10

N-{3-[[{4-[5-(1-izochinoliny)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]fenyl]sulfonyl}amino]fenyl}-1-metylcyklopropánkarboxamid



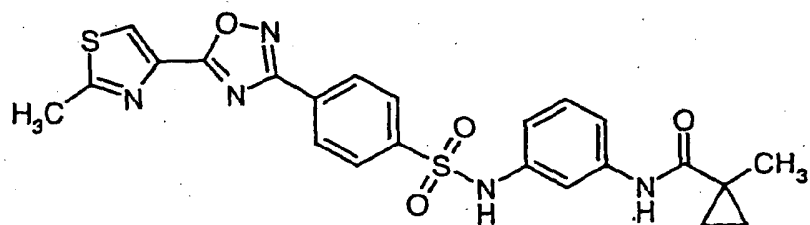
MW 525,59; m/z nájdene: 526

HPLC-Rt: 4,34 min. (HPLC metóda/nástroj: 5)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 0,54-0,67 (m, 2H), 0,99-1,11 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 6,80 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,86-7,99 (m, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,15-8,29 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,36 (d, 2H), 8,82 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,26-9,36 (m, 1H), 10,41 (s, 1H).

### Príklad 11

1-metyl-N-{3-[(4-[5-(2-metyl-1,3-tiazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]fenyl)-sulfonyl]amino}fenyl}cyklopropánkarboxamid



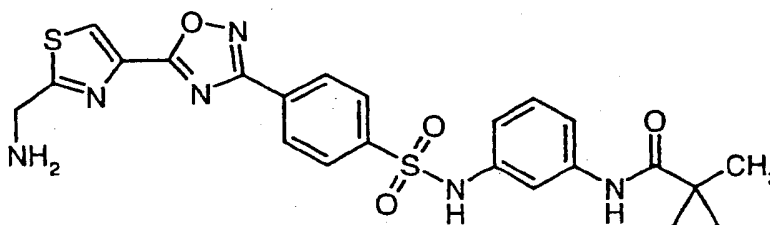
MW 495,58; m/z nájdene: 496

HPLC-Rt: 2,813 min. (HPLC metóda/nástroj: 8)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 0,55-0,63 (m, 2H), 1,00-1,09 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,23 (d, 2H), 8,73 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 13,39 (s, 1H).

### Príklad 12

N-(3-[[4-(5-[2-(aminometyl)-1,3-tiazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl)fenyl)sulfonyl]amino]fenyl)-1-metylcyklopropánkarboxamid



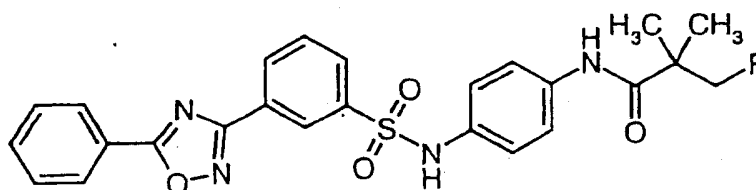
MW 510,60; m/z nájdené: 511

HPLC-Rt: 1,71 min. (HPLC metóda/nástroj: 8)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 0,54-0,64 (m, 2H), 0,99-1,09 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 8,22 (d, 2H), 8,75 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

### Príklad 13

3-fluór-2,2-dimetyl-N-[4-([3-(5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)fenyl)sulfonyl]amino)fenyl]propánamid



MW 494,54; m/z nájdené: 495

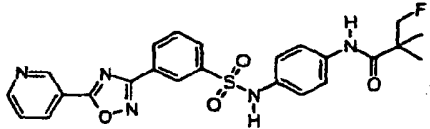
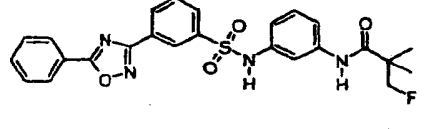
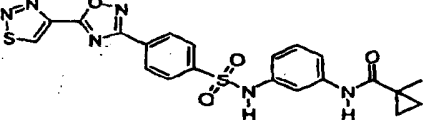
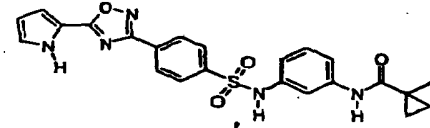
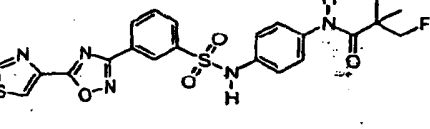
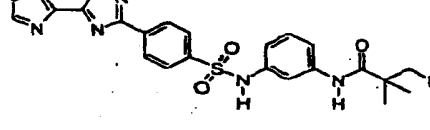
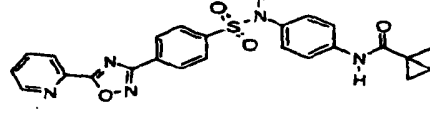
HPLC-Rt: 4,8 min. (HPLC metóda/nástroj: 3)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO):  $\delta = 1,17$  (s, 6H), 4,44 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,63-7,81 (m, 4H), 7,90 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

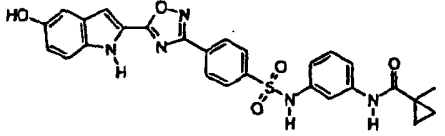
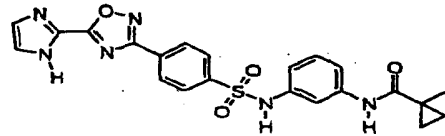
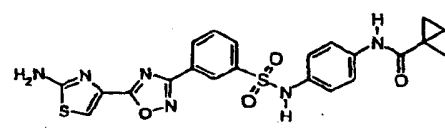
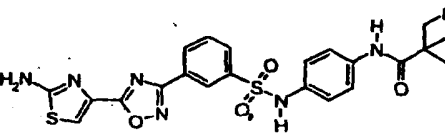
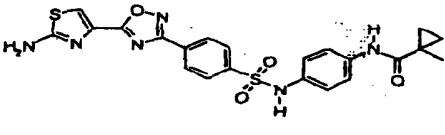
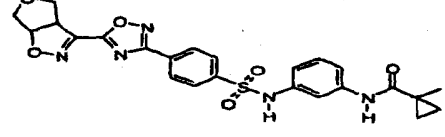
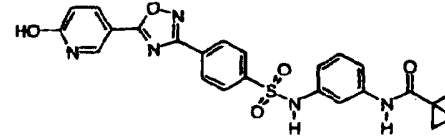
Ďalšie deriváty 1,2,4-oxadiazolov, ktoré sú naviazané na tretej pozícii a boli pripravené spôsobom podľa vynálezu sú uvedené v tabuľke 2:

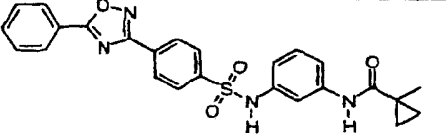
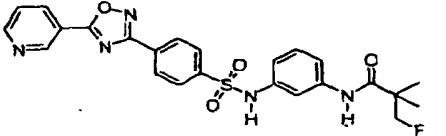
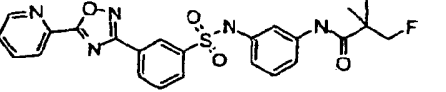
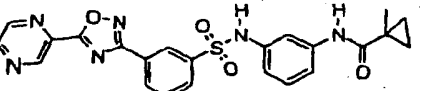
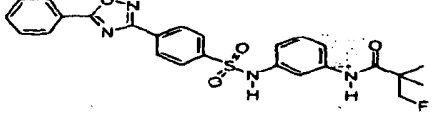
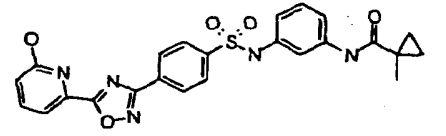
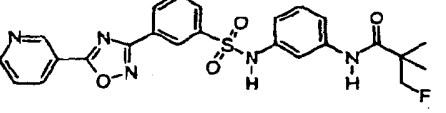
Tabuľka 2

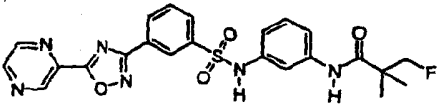
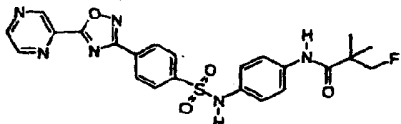
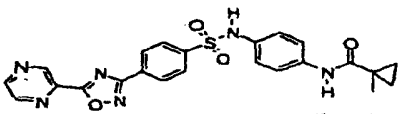
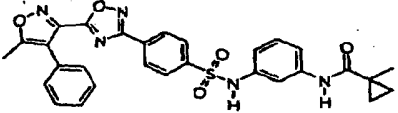
| Príklad č. | Štruktúrny vzorec | MW     | HPLC Rt [min] | HPLC metóda/nástroj | m/z nájdené [M+H] |
|------------|-------------------|--------|---------------|---------------------|-------------------|
| 14         |                   | 525,59 | 5,03          | 6                   | 526               |
| 15         |                   | 476,51 | 2,63          | 8                   | 477               |
| 16         |                   | 517,61 | 4,28          | 3                   | 518               |
| 17         |                   | 475,53 | 3,90          | 6                   | 476               |
| 18         |                   | 554,42 | 4,80          | 3                   | 554 (79Br)        |
| 19         |                   | 521,60 | 3,14          | 8                   | 522               |
| 20         |                   | 495,53 | 4,34          | 3                   | 496               |
| 21         |                   | 491,53 | 3,40          | 6                   | 492               |

| Príklad č. | Štruktúrny vzorec   | MW     | HPLC Rt [min] | HPLC metóda/nástroj | m/z nájdené [M+H] |
|------------|---|--------|---------------|---------------------|-------------------|
| 22         |    | 495,53 | 4,13          | 3                   | 496               |
| 23         |    | 494,54 | 4,95          | 3                   | 495               |
| 24         |   | 482,54 | 2,72          | 8                   | 483               |
| 25         |  | 463,52 | 2,83          | 8                   | 464               |
| 26         |  | 501,56 | 4,41          | 3                   | 502               |
| 27         |  | 501,56 | 4,96          | 3                   | 502               |
| 28         |  | 475,53 | 2,66          | 8                   | 476               |

|    |  |        |      |   |     |
|----|--|--------|------|---|-----|
| 29 |  | 475,53 | 2,70 | 8 | 476 |
| 30 |  | 492,00 | 4,46 | 3 | 493 |
| 31 |  | 495,53 | 4,44 | 3 | 496 |
| 32 |  | 554,42 | 4,75 | 3 | 555 |
| 33 |  | 475,53 | 3,89 | 6 | 476 |
| 34 |  | 496,57 | 3,65 | 5 | 497 |
| 35 |  | 496,52 | 4,30 | 3 | 497 |
| 36 |  | 496,52 | 4,33 | 3 | 497 |

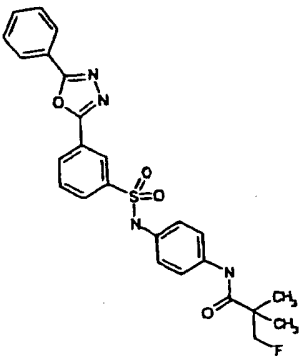
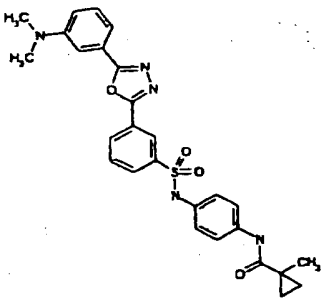
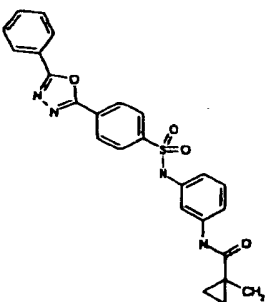
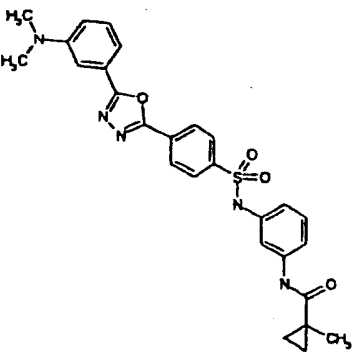
| Příklad č. | Štruktúrný vzorec   | MW     | HPLC Rt [min] | HPLC metóda/nástroj | m/z nájdené [M+H] |
|------------|---|--------|---------------|---------------------|-------------------|
| 37         |    | 529,58 | 2,68          | 8                   | 530               |
| 38         |    | 464,5  | 2,36          | 8                   | 465               |
| 39         |   | 496,57 | 2,52          | 8                   | 497               |
| 40         |  | 516,58 | 4,19          | 3                   | 517               |
| 41         |  | 496,57 | 3,59          | 5                   | 497               |
| 42         |  | 509,54 | 2,69          | 8                   | 510               |
| 43         |  | 491,53 | 3,98          | 3                   | 492               |

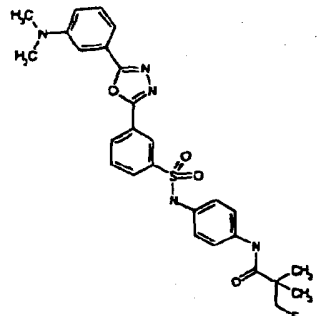
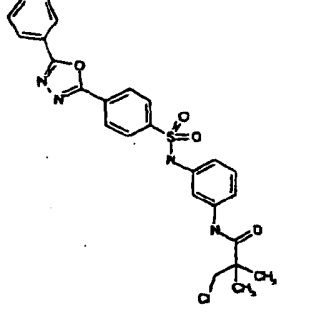
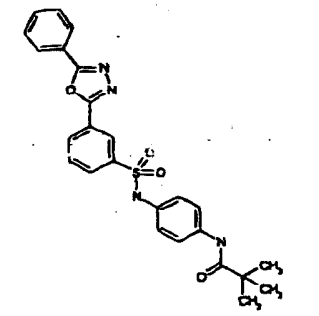
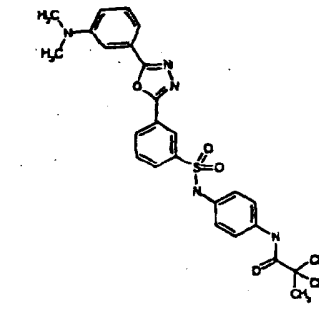
| Příklad<br>č. | Štruktúrny vzorec   | MW     | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj | m/z<br>nájdené<br>[M+H] |
|---------------|---|--------|---------------------|----------------------------|-------------------------|
| 44            |    | 474,54 | 4,55                | 6                          | 475                     |
| 45            |    | 495,53 | 4,17                | 3                          | 496                     |
| 46            |   | 495,53 | 4,49                | 3                          | 496                     |
| 47            |  | 475,52 | 2,63                | 8                          | 476                     |
| 48            |  | 494,54 | 4,87                | 3                          | 495                     |
| 49            |  | 492,00 | 4,10                | 3                          | 493                     |
| 50            |  | 495,53 | 4,18                | 3                          | 496                     |

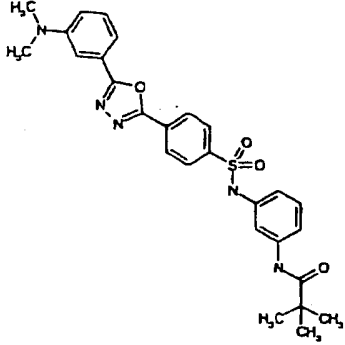
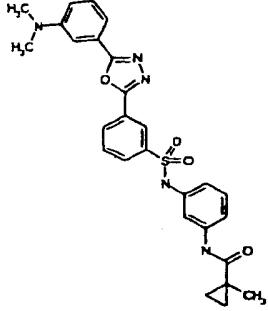
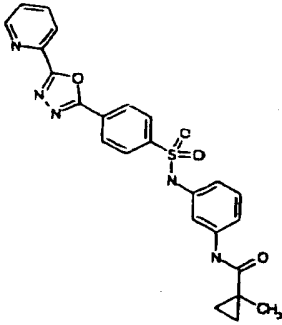
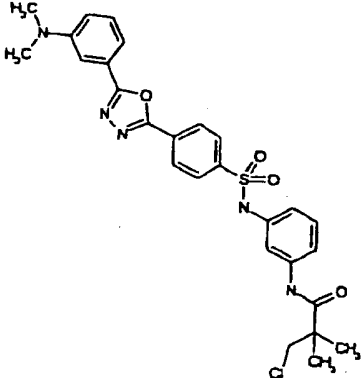
| Príklad č. | Štruktúrny vzorec   | MW     | HPLC Rt [min] | HPLC metóda/nástroj | m/z nájdené [M+H] |
|------------|---|--------|---------------|---------------------|-------------------|
| 51         |    | 496,52 | 4,32          | 3                   | 497               |
| 52         |    | 496,52 | 4,35          | 3                   | 497               |
| 53         |   | 475,52 | 2,60          | 8                   | 476               |
| 54         |  | 555,61 | 4,64          | 6                   | 556               |

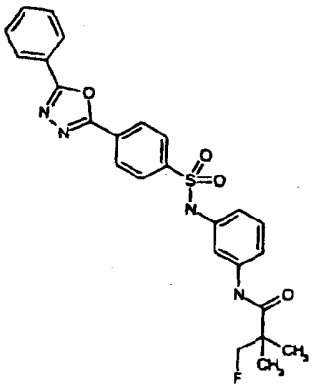
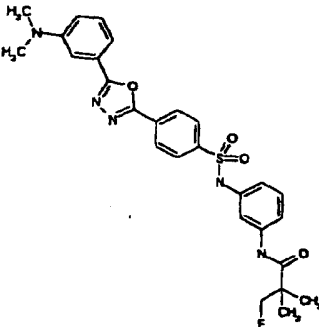
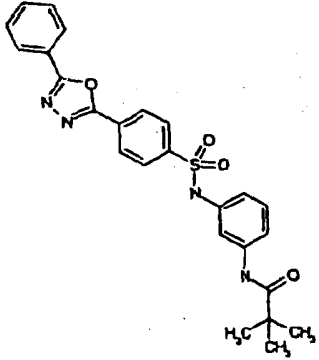
Ďalšie deriváty 1,3,4-oxadiazolov naviazané na piatej pozícii a pripravené spôsobom podľa vynálezu sú uvedené v tabuľke 3:

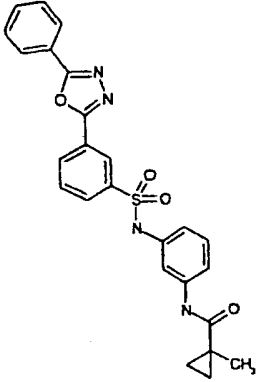
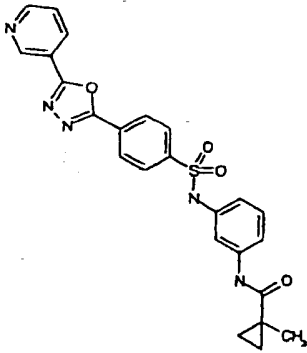
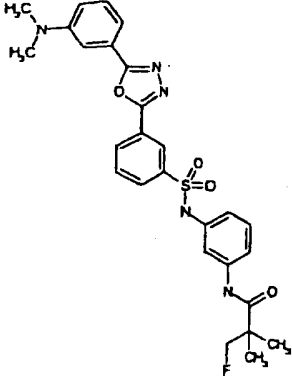
Tabuľka 3

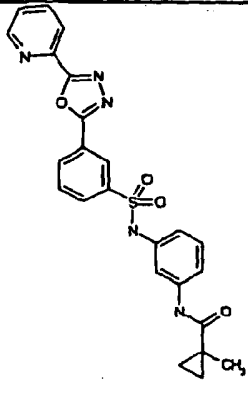
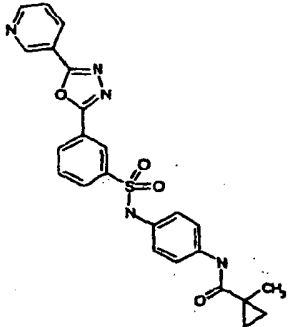
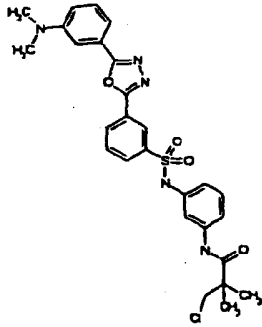
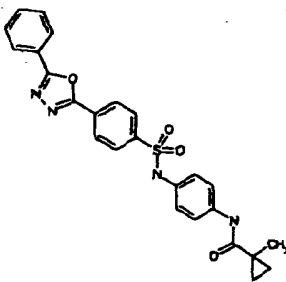
| Príklad č. | Štruktúrny vzorec   | MW     | m/z<br>nájdene<br>[M+H] | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|-------------------------|---------------------|----------------------------|
| 55         |    | 494,55 | 495                     | 4,15                | 6                          |
| 56         |   | 517,61 | 518                     | 4,26                | 6                          |
| 57         |  | 474,54 | 475                     | 4,17                | 6                          |
| 58         |  | 517,61 | 518                     | 4,35                | 6                          |

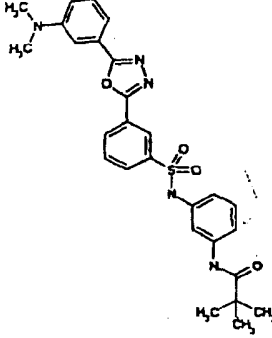
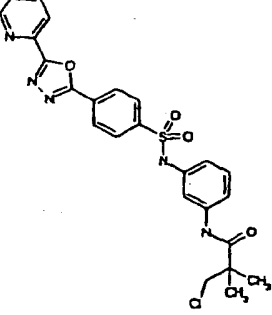
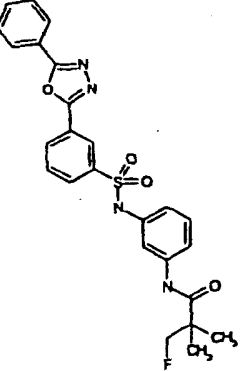
| Příklad č. | Štruktúrný vzorec   | MW     | m/z<br>nájdene<br>[M+H]        | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|--------------------------------|---------------------|----------------------------|
| 59         |    | 537,62 | 538                            | 4,3                 | 6                          |
| 60         |   | 511,00 | 511,<br>513<br>(35Cl,<br>37Cl) | 4,31                | 6                          |
| 61         |  | 476,56 | 477                            | 4,23                | 6                          |
| 62         |  | 519,63 | 520                            | 4,38                | 6                          |

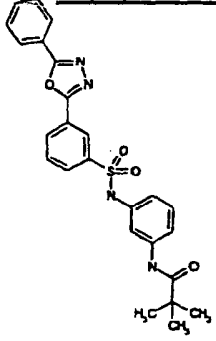
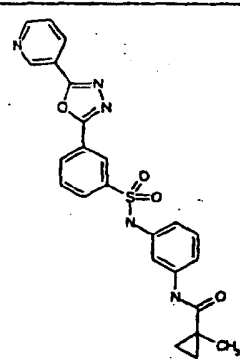
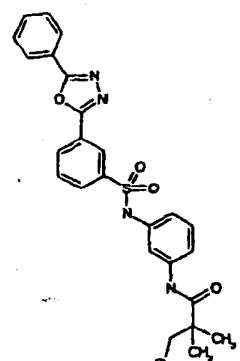
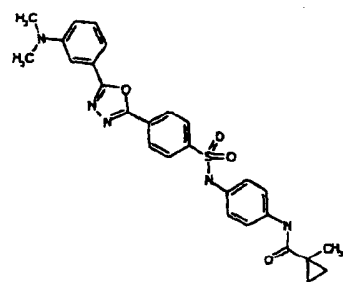
| Příklad č. | Štruktúry vzorec  | MW     | m/z<br>nájdené<br>[M+H]        | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|--------------------------------|---------------------|----------------------------|
| 63         |    | 519,63 | 520                            | 4,44                | 6                          |
| 64         |   | 517,61 | 518                            | 4,33                | 6                          |
| 65         |  | 475,53 | 476                            | 3,66                | 6                          |
| 66         |  | 554,07 | 554,<br>556<br>(35Cl,<br>37Cl) | 4,48                | 6                          |

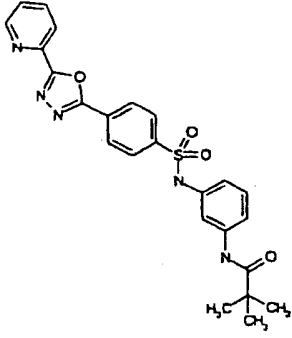
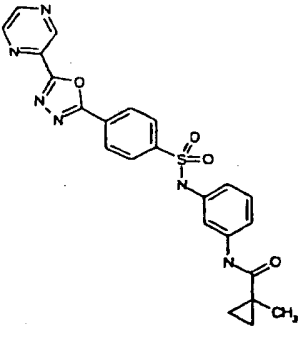
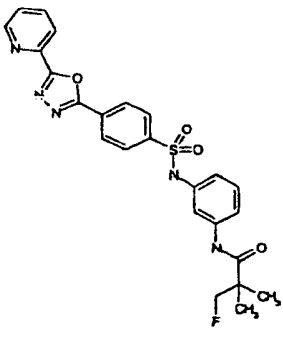
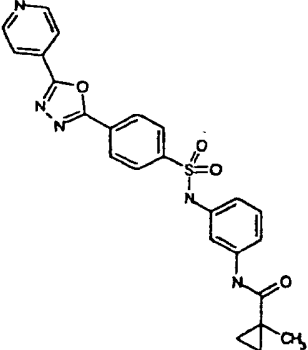
| Příklad č. | Štruktúrný vzorec   | MW     | m/z<br>nájdene<br>[M+H] | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|-------------------------|---------------------|----------------------------|
| 67         |    | 494,55 | 495                     | 4,20                | 6                          |
| 68         |   | 537,62 | 538                     | 4,37                | 6                          |
| 69         |  | 476,56 | 477                     | 4,27                | 6                          |

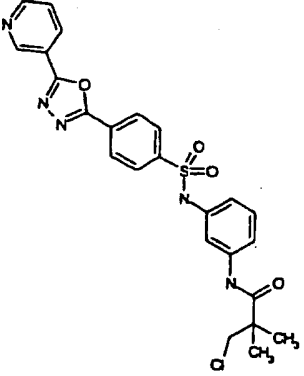
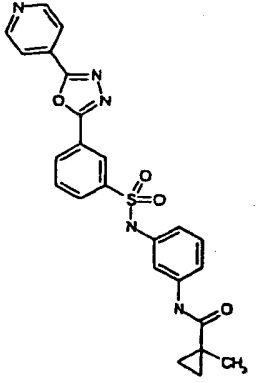
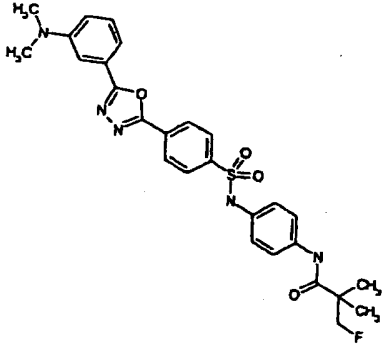
| Příklad č. | Štruktúrny vzorec   | MW     | m/z<br>nájené<br>[M+H] | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|------------------------|---------------------|----------------------------|
| 70         |    | 474,54 | 475                    | 4,17                | 6                          |
| 71         |   | 475,53 | 476                    | 3,60                | 6                          |
| 72         |  | 537,62 | 538                    | 4,35                | 6                          |

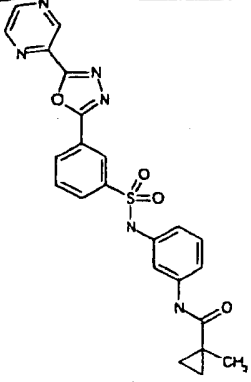
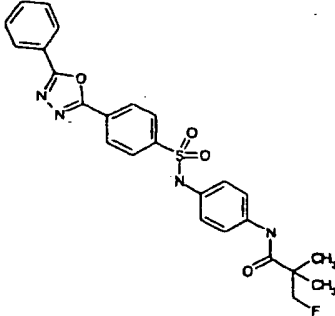
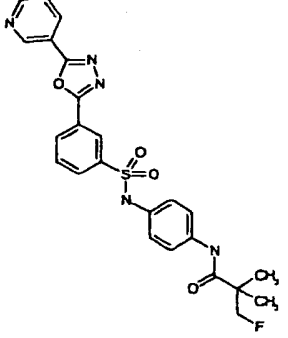
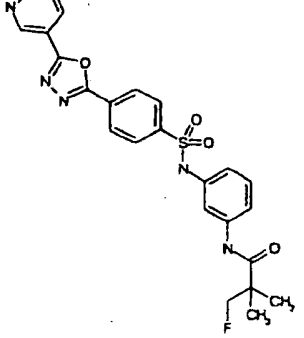
| Příklad č. | Štruktúrný vzorec   | MW     | m/z<br>nájené<br>[M+H]         | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|--------------------------------|---------------------|----------------------------|
| 73         |    | 475,53 | 476                            | 3,69                | 6                          |
| 74         |   | 475,53 | 476                            | 3,54                | 6                          |
| 75         |  | 554,07 | 554,<br>556<br>(35Cl,<br>37Cl) | 4,47                | 6                          |
| 76         |  | 474,54 | 475                            | 4,13                | 6                          |

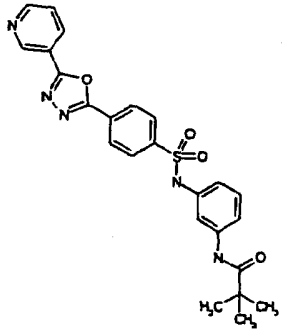
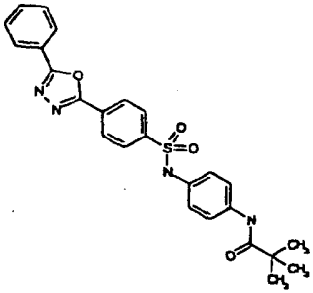
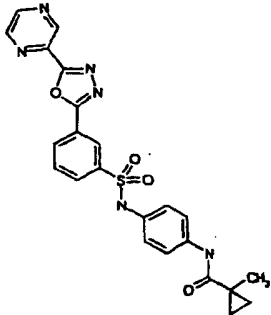
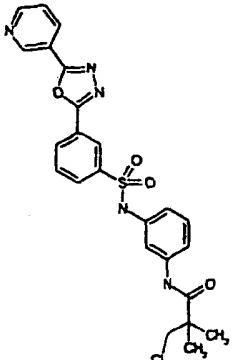
| Příklad č. | Štruktúrny vzorec   | MW     | m/z<br>nájdene<br>[M+H]        | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|--------------------------------|---------------------|----------------------------|
| 77         |    | 519,63 | 520                            | 4,43                | 6                          |
| 78         |   | 511,99 | 512,<br>514<br>(35Cl,<br>37Cl) | 3,84                | 6                          |
| 79         |  | 494,55 | 495                            | 4,2                 | 6                          |

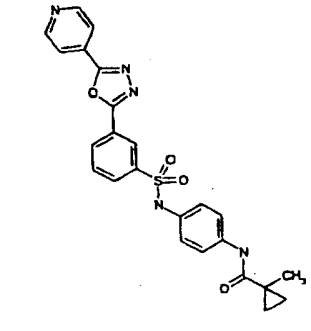
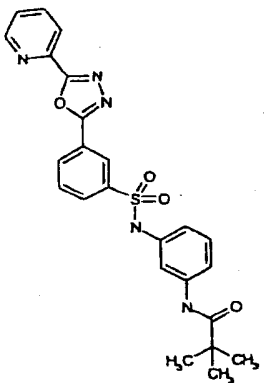
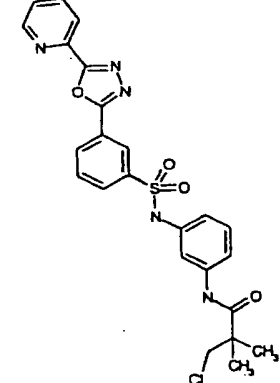
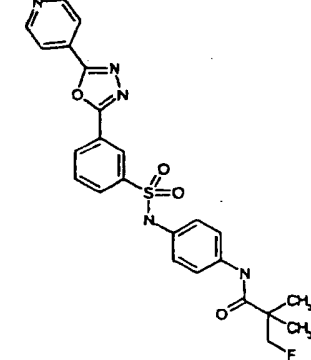
| Príklad č. | Štruktúrny vzorec   | MW     | m/z<br>nájdene<br>[M+H]        | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|--------------------------------|---------------------|----------------------------|
| 80         |    | 476,56 | 477                            | 4,28                | 6                          |
| 81         |   | 475,53 | 476                            | 3,6                 | 6                          |
| 82         |  | 511,00 | 511,<br>513<br>(35Cl,<br>37Cl) | 4,32                | 6                          |
| 83         |  | 511,61 | 518                            | 4,29                | 6                          |

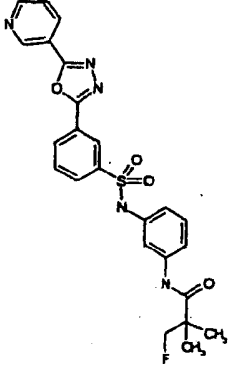
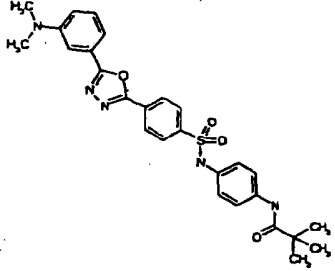
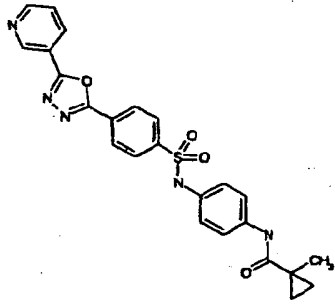
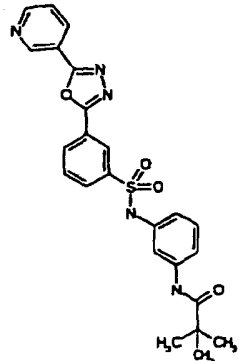
| Příklad č. | Štruktúry vzorec  | MW     | m/z<br>nájdene<br>[M+H] | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|-------------------------|---------------------|----------------------------|
| 84         |    | 477,55 | 478                     | 3,77                | 6                          |
| 85         |   | 476,52 | 477                     | 3,56                | 6                          |
| 86         |  | 495,54 | 496                     | 3,71                | 6                          |
| 87         |  | 475,53 | 476                     | 3,55                | 6                          |

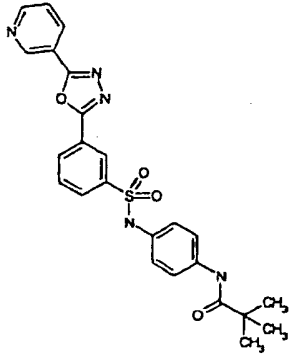
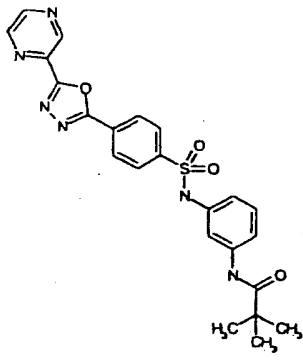
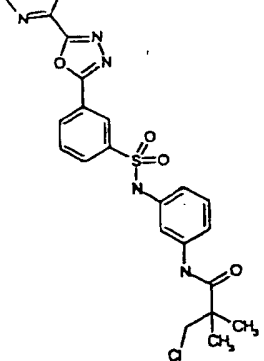
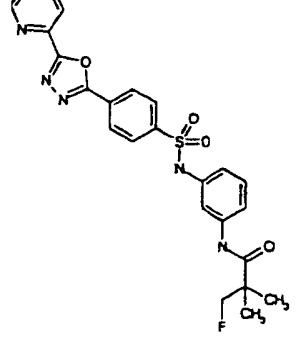
| Příklad č. | Štruktúrny vzorec   | MW     | m/z<br>nájdene<br>[M+H]        | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|--------------------------------|---------------------|----------------------------|
| 88         |    | 511,99 | 512,<br>514<br>(35Cl,<br>37Cl) | 3,78                | 6                          |
| 89         |   | 475,53 | 476                            | 3,55                | 6                          |
| 90         |  | 537,62 | 538                            | 4,32                | 6                          |

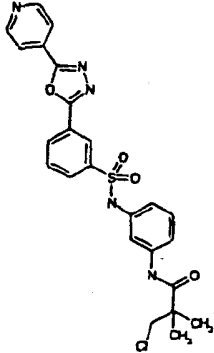
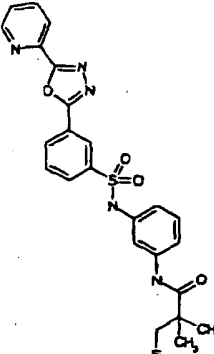
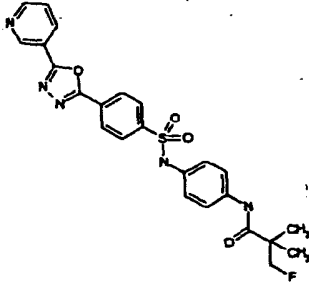
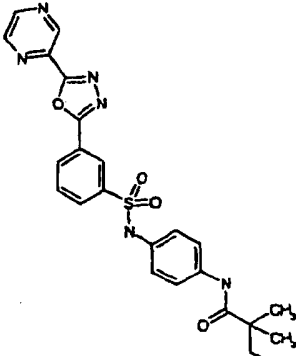
| Příklad č. | Štruktúrny vzorec   | MW     | m/z<br>nájdene<br>[M+H] | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|-------------------------|---------------------|----------------------------|
| 91         |    | 476,52 | 477                     | 3,57                | 6                          |
| 92         |   | 494,55 | 495                     | 4,17                | 6                          |
| 93         |  | 495,54 | 496                     | 3,6                 | 6                          |
| 94         |  | 495,54 | 496                     | 3,6                 | 6                          |

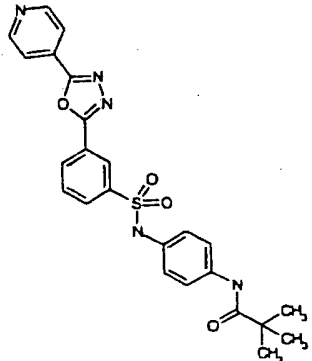
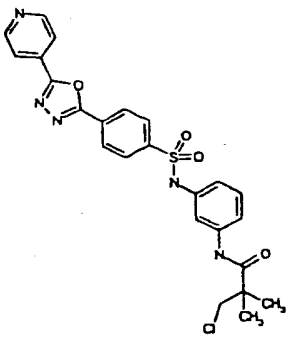
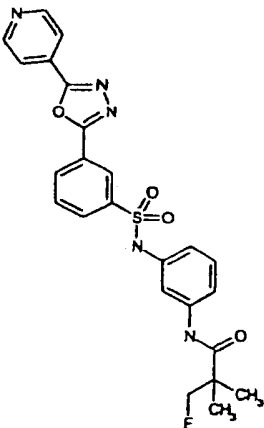
| Příklad č. | Štruktúrný vzorec   | MW     | m/z<br>nájdené<br>[M+H]        | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|--------------------------------|---------------------|----------------------------|
| 95         |    | 477,55 | 478                            | 3,71                | 6                          |
| 96         |   | 476,56 | 477                            | 4,24                | 6                          |
| 97         |  | 476,52 | 477                            | 3,51                | 6                          |
| 98         |  | 511,99 | 512,<br>514<br>(35Cl,<br>37Cl) | 3,78                | 6                          |

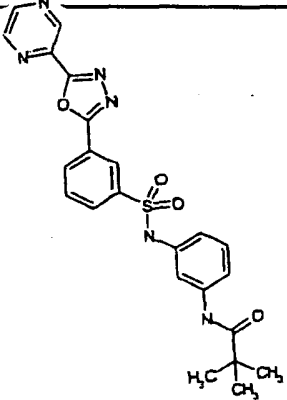
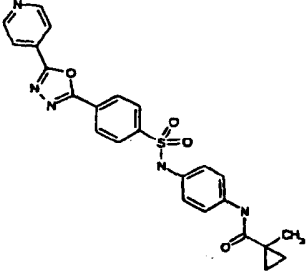
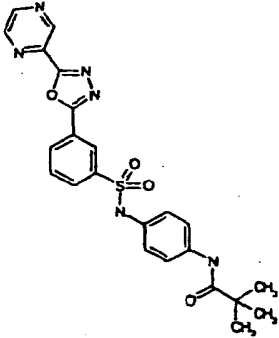
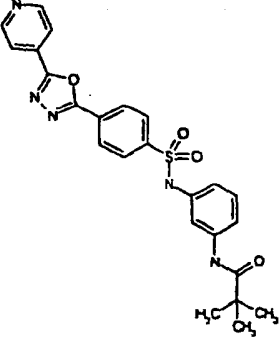
| Příklad č. | Štruktúrny vzorec   | MW     | m/z<br>nájdené<br>[M+H]        | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|--------------------------------|---------------------|----------------------------|
| 99         |    | 475,53 | 476                            | 3,48                | 6                          |
| 100        |   | 477,55 | 478                            | 3,8                 | 6                          |
| 101        |  | 511,99 | 512,<br>514<br>(35Cl,<br>37Cl) | 3,87                | 6                          |
| 102        |  | 495,54 | 496                            | 3,54                | 6                          |

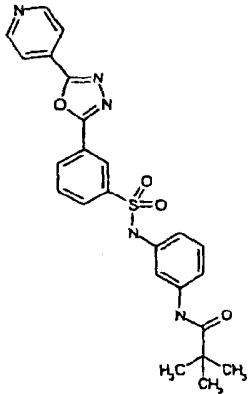
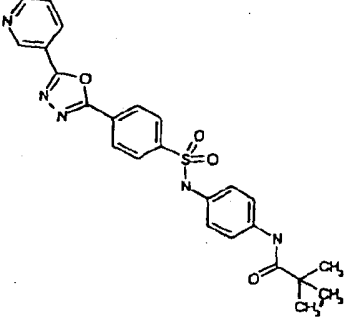
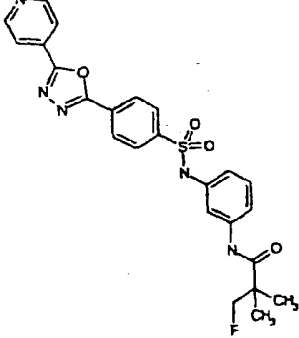
| Příklad č. | Štruktúrny vzorec   | MW     | m/z<br>nájdene<br>[M+H] | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|-------------------------|---------------------|----------------------------|
| 103        |    | 495,54 | 496                     | 3,64                | 6                          |
| 104        |   | 519,63 | 520                     | 4,4                 | 6                          |
| 105        |  | 475,53 | 476                     | 3,55                | 6                          |
| 106        |  | 477,55 | 478                     | 3,71                | 6                          |

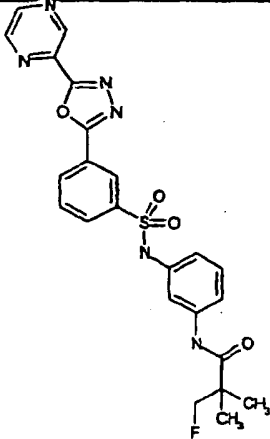
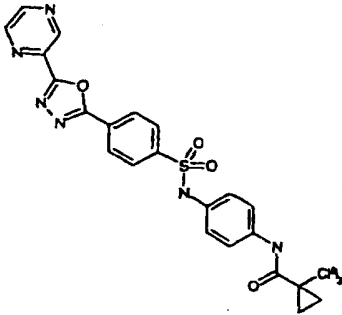
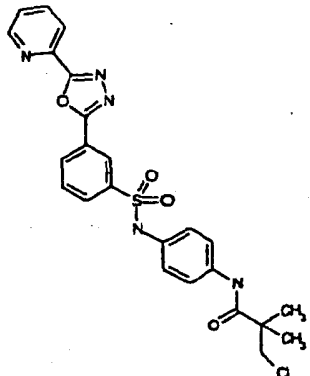
| Příklad č. | Štruktúrny vzorec   | MW     | m/z<br>nájdené<br>[M+H]        | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|--------------------------------|---------------------|----------------------------|
| 107        |    | 477,55 | 478                            | 3,67                | 6                          |
| 108        |   | 478,53 | 479                            | 3,67                | 6                          |
| 109        |  | 512,98 | 513,<br>515<br>(35Cl,<br>37Cl) | 3,76                | 6                          |
| 110        |  | 496,52 | 497                            | 3,6                 | 6                          |

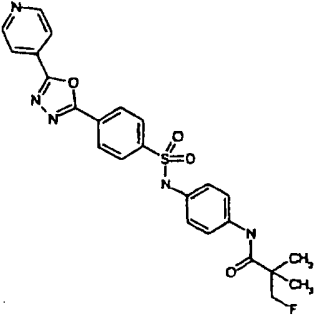
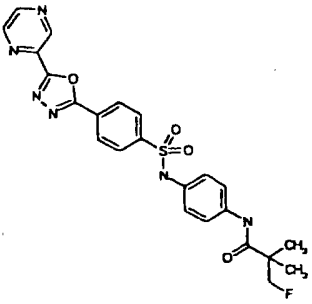
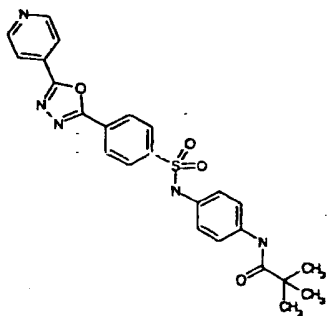
| Příklad č. | Štruktúrny vzorec   | MW     | m/z<br>nájdene<br>[M+H]        | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|--------------------------------|---------------------|----------------------------|
| 111        |    | 511,99 | 512,<br>514<br>(35Cl,<br>37Cl) | 3,73                | 6                          |
| 112        |   | 495,54 | 496                            | 3,73                | 6                          |
| 113        |  | 495,54 | 496                            | 3,6                 | 6                          |
| 114        |  | 496,52 | 497                            | 3,57                | 6                          |

| Příklad č. | Štruktúrny vzorec   | MW     | m/z<br>nájené<br>[M+H]         | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|--------------------------------|---------------------|----------------------------|
| 115        |    | 477,55 | 478                            | 3,61                | 6                          |
| 116        |   | 511,99 | 512,<br>514<br>(35Cl,<br>37Cl) | 3,74                | 6                          |
| 117        |  | 495,54 | 496                            | 3,59                | 6                          |

| Příklad č. | Štruktúrny vzorec   | MW     | m/z<br>nájdené<br>[M+H] | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|-------------------------|---------------------|----------------------------|
| 118        |    | 478,53 | 479                     | 3,68                | 6                          |
| 119        |   | 475,53 | 476                     | 3,5                 | 6                          |
| 120        |  | 478,53 | 479                     | 3,64                | 6                          |
| 121        |  | 477,55 | 478                     | 3,66                | 6                          |

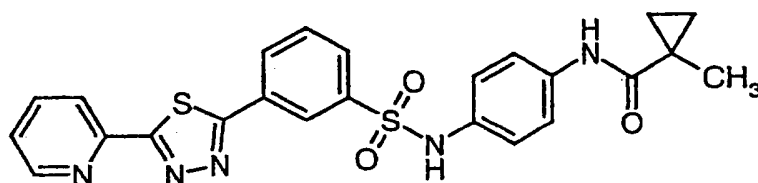
| Příklad č. | Štruktúrný vzorec   | MW     | m/z<br>nájdene<br>[M+H] | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|-------------------------|---------------------|----------------------------|
| 122        |    | 477,55 | 478                     | 3,66                | 6                          |
| 123        |   | 477,55 | 478                     | 3,67                | 6                          |
| 124        |  | 495,54 | 496                     | 3,60                | 6                          |

| Príklad č. | Štruktúrny vzorec   | MW     | m/z<br>nájdené<br>[M+H]        | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|--------------------------------|---------------------|----------------------------|
| 125        |    | 496,52 | 497                            | 3,61                | 6                          |
| 126        |   | 476,52 | 477                            | 3,51                | 6                          |
| 127        |  | 511,99 | 512,<br>514<br>(35Cl,<br>37Cl) | 3,86                | 6                          |

| Příklad č. | Štruktúrny vzorec   | MW     | m/z<br>nájdené<br>[M+H] | HPLC<br>Rt<br>[min] | HPLC<br>metóda/<br>nástroj |
|------------|---|--------|-------------------------|---------------------|----------------------------|
| 128        |    | 495,54 | 496                     | 3,55                | 6                          |
| 129        |   | 496,52 | 497                     | 3,56                | 6                          |
| 130        |  | 477,55 | 478                     | 3,62                | 6                          |

**Príklad 131**

1-metyl-N-{4-[(3-[5-(2-pyridinyl)-1,3,4-tiadiazol-2-yl]fenyl)sulfonyl]amino}fenyl}cyklopropánkarboxamid



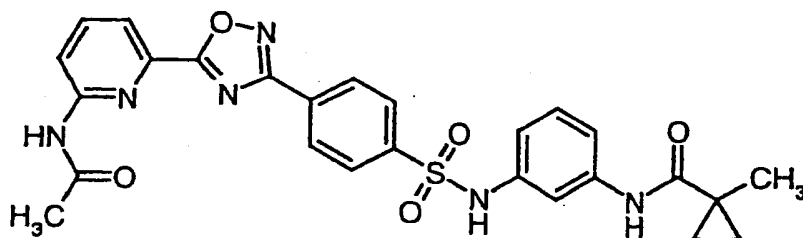
MW 491,59; m/z nájdené: 490 (ESI-neg.)

HPLC-Rt: 4,03 min. (HPLC metóda/nástroj: 5)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 0,56-0,59 (m, 2H), 1,01-1,06 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 7,04 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,76 (t, 3H), 7,88 (d, 1H), 8,09 (dt, 1H), 8,26 (dt, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,44 (t, 1H), 8,75-8,77 (m, 1H), 10,10 (s, 1H), 10,27 (s, 1H).

**Príklad 132**

N-(3-[(4-[5-[6-(acetylamino)-2-pyridinyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl]fenyl)sulfonyl]amino}fenyl)-1-metylcyklopropánkarboxamid



8,1 g (20,85 mmol) amidoxímu z príkladu 7 sa najprv predloží v 50 ml THF, potom sa pridá 4,13 g (22,94 mmol) kyseliny 2-aminoacetylpykolínovej (príklad

IX) a 16,28 g (31,28 mmol) PyBOP a potom sa po kvapkách pridá 2,96 g (22,94 mmol) N,N-diizopropyletylamínu. Zmes sa potom mieša pri izbovej teplote po dobu 16 hodín, reakčná zmes sa potom zahustí za zníženého tlaku, dá sa do dichlórmetánu a postupne premyje vždy jedenkrát s 1 N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší síranom sodným, prefiltruje a zahustí za zníženého tlaku. Zvyšok (8,26 g) sa rozpustí v 75 ml N,N-dimetylformamidu a mieša pri 115 °C po dobu 4 hodiny. Po chladení sa pridá 200 ml etylacetátu a zmes sa premyje jedenkrát s 1 N kyselinou chlorovodíkovou, jedenkrát s nasýteným roztokom chloridu sodného, dvakrát s nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a jedenkrát s nasýteným roztokom chloridu sodného. Počas premývania nastane kryštalizácia v organickej fáze. Takto sa umožní ustálenie organickej fázy po dobu 30 minút a zrazené kryštály sa odfiltrujú za odsávania a premyjú s metanolom [1. frakcia, výťažok: 5,04 g (23% teórie)]. Kryštalizačný lúh sa vysuší síranom sodným, prefiltruje a zahustí použitím rotačného odparovača. Miešanie s dichlórmetánom poskytne dve ďalšie frakcie kryštalického produktu [2. frakcia, výťažok: 3,5 g (16% teórie); frakcia 3, výťažok: 1,1 g (5% teórie)]. Zvyšný kryštalizačný lúh obsahuje ďalší produkt, ktorý môže byť chromatograficky vyčistený [výťažok: 1,01 g (5% teórie)].

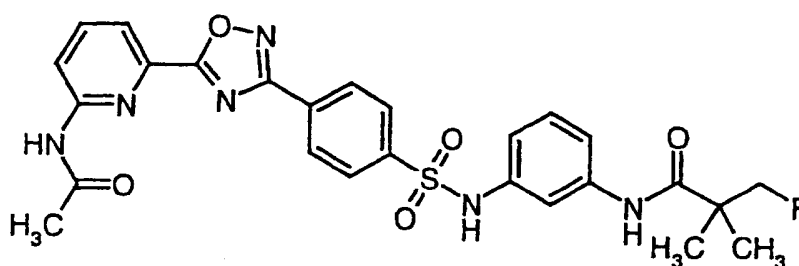
HPLC: Rt = 4.42 min (HPLC metóda/nástroj 3)

MW 550.59; m/z nájdené: 551

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11,00 (s, 1H); 10,41 (s, 1H); 9,18 (s, 1H); 8,40 (dd, 1H); 8,24 (d, 2H); 8,14-9,97 (m, 4H); 7,57 (t, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,12 (t, 1H); 6,78 (d, 1H); 2,15 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 1,08-1,03 (m, 2H); 0,62-0,57 (m, 2H).

### Príklad 133

N-(3-[[[4-{5-[6-(acetylamino)-2-pyridinyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}fenyl)sulfonyl]-amino]fenyl)-3-fluór-2,2-dimetylpropánamid



7,80 g (19,1 mmol) amidoxímu z príkladu V sa najprv predloží v 100 ml THF, potom sa pridá 3,78 g (21,0 mmol) kyseliny 2-aminoacetyl-pikolinovej a 14,91 g (28,6 mmol) PyBOP a nakoniec sa po kvapkách pridá 2,71 g (21,0 mmol) N,N-diizopropyletylamínu. Zmes sa mieša pri 40 °C po dobu 16 hodín a reakčná zmes sa potom zahustí za zníženého tlaku, dá sa do etylacetátu a postupne premyje vždy dvakrát s 1 N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší síranom sodným, prefiltruje a zahustí za zníženého tlaku. Produkt sa prečistí filtráciou cez silikagél 60 použitím mobilnej fázy etylacetátu. Výsledný produkt (9,9 g) sa rozpustí v 90 ml N,N-dimetylformamidu a mieša pri 115 °C po dobu 4 hodiny. Po chladení sa odstráni rozpúšťadlo za zníženého tlaku a pridá sa 200 ml etylacetátu a zmes sa premyje jedenkrát s 1 N kyselinou chlorovodíkovou, jedenkrát s nasýteným roztokom chloridu sodného, dvakrát s nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a jedenkrát s nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a potom sa odstráni rozpúšťadlo. Počas zahustenia sa vytvorí zrazenina a potom sa suspenzia zriedi s dichlórmetánom a zrazenina sa oddelí a premyje s dichlórmetánom.

Výťažok: 5,4 g (55% teórie)

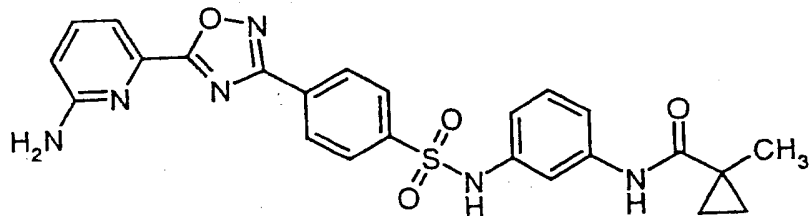
HPLC: Rt = 4,44 min (HPLC metóda/nástroj 3)

MW 552,58; m/z nájdené: 553

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10,99 (s, 1H); 10,43 (s, 1H); 9,36 (s, 1H); 8,40 (dd, 1H); 8,25 (d, 2H); 8,13-7,98 (m, 4H); 7,59 (t, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,15 (t, 1H); 6,81 (d, 1H); 4,48 (d, 1H); 2,16 (s, 3H); 1,21 (s, 6H).

**Príklad 134**

N-{3-[(4-[5-(6-amino-2-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]fenyl)sulfonyl]amino}-fenyl}-1-metylcyklopropánkarboxamid



15 g (28,16 mmol) zlúčeniny z príkladu 132 sa suspenduje v 370 ml etanolu a pridá sa 279 ml (281,7 mmol) 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného. Zmes sa mieša pri 45 °C po dobu 5 hodín (suspenzia sa pomaly rozpúšťa) a zmes sa potom upraví v ľadovom kúpeli na pH = 6 s použitím 1 N kyseliny chlorovodíkovej a zrazené kryštály sa odfiltrujú, premývajú sa 16 hodín s vodou a etanolom a usušia pri 80 °C za vysokého vákuua.

Výťažok: 12 g (85,5% teórie)

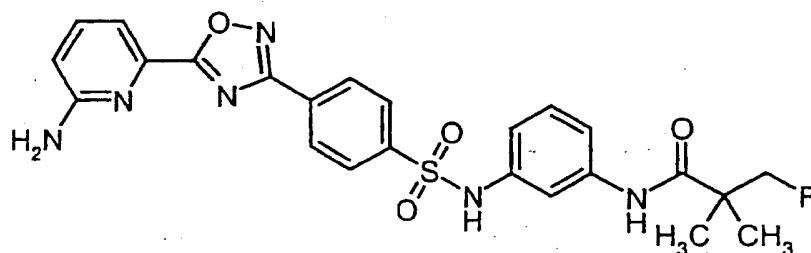
HPLC: Rt = 4,06 min (HPLC metóda/nástroj 3)

MW 490,54; m/z nájdené: 491

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10,40 (s, 1H); 9,15 (s, 1H); 8,21 (d, 2H); 7,96 (d, 2H); 7,68-7,43 (m, 3H); 7,25 (d, 1H); 7,10 (t, 1H); 6,76 (t, 2H); 6,56 (d, 2H); 1,36 (s, 3H); 1,08-1,03 (s, 2H); 0,62-0,57 (m, 2H).

**Príklad 135**

N-{3-[(4-[5-(6-amino-2-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]fenyl)sulfonyl]amino}-fenyl}-3-fluór-2,2-dimetylpropánamid



19,3 g (34,9 mmol) zlúčeniny z príkladu 133 sa predloží do 290 ml zmesi voda/koncentrovaná kyselina chlorovodíková (1:1 v/v) a suspenzia sa mieša pri 100 °C po dobu 4 hodiny. Potom sa suspenzia filtruje, filtračný koláč sa mieša so zmesou nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a etylacetátu, organická fáza sa oddelí a zahustí s použitím rotačného odparovača a surový produkt sa chromatograficky vyčistí [silikagél 60, mobilná fáza toulén/acetón (8:2 v/v)]. Na odstránenie príľnutého zvyškového rozpúšťadla sa spoja (6,8 g) čisté frakcie, rozpustia pri 0 °C v 130 ml 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného (kalný roztok) a tento roztok sa okyslí na pH = 5 použitím 1 N kyseliny chlorovodíkovej. Zrazenina sa odfiltruje, premyje s vodou a vysuší za vysokého vákuu.

Výťažok: 6,4 g (36% teórie)

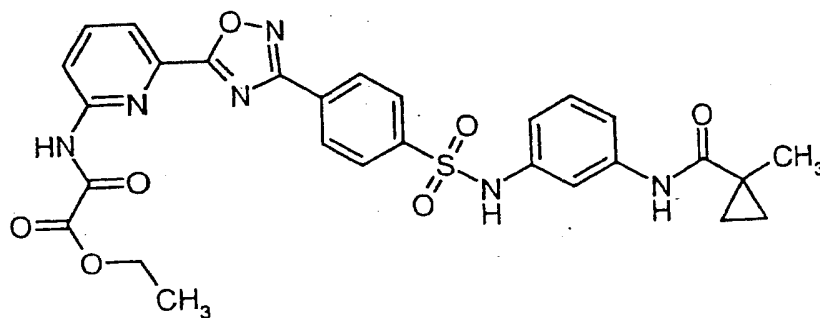
HPLC: Rt = 4,09 min (HPLC metóda/nástroj 3)

MW 510,55; m/z nájdené: 511

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10,42 (s, 1H); 9,33 (s, 1H); 8,21 (d, 2H); 7,97 (d, 2H); 7,64 (t, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,12 (t, 1H); 6,78 (d, 1H); 6,73 (d, 1H); 6,57 (s, 2H); 4,48 (d, 2H); 1,21 (s, 6H).

### Príklad 136

etyl ((6-[3-(4-[[[3-[[[1-metylcyklopropyl]karbonyl]amino]fenyl)amino]sulfonyl]-fenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-pyridinyl)amino)(oxo)-acetát



Pod atmosférou argónu sa rozpustí 400 mg (0,82 mmol) zlúčeniny z príkladu 134 v 12 ml dichlórometánu a za miešania sa pridá 70 mg (0,09 mmol) pyridínu a 150 mg (1,1 mmol) monoetylexerchloridu kyseliny šťavelovej. Roztok sa mieša pri teplote miestnosti po dobu ďalších 30 minút. Potom sa pridá reakčná zmes k 25 ml pufru s hodnotou pH = 7, vodná fáza sa extrahuje trikrát s dichlórometánom a kombinované organické fázy sa premyjú vždy dvakrát s nasýteným roztokom chloridu sodného, roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa oddelí, vysuší síranom sodným a zahustí za zníženého tlaku. Surový produkt sa vyčistí chromatografiou na silikagéli 60 použitím mobilnej fázy toluén/etylacetát (1:1 v/v).

Výtťažok: 349 mg (72% teórie)

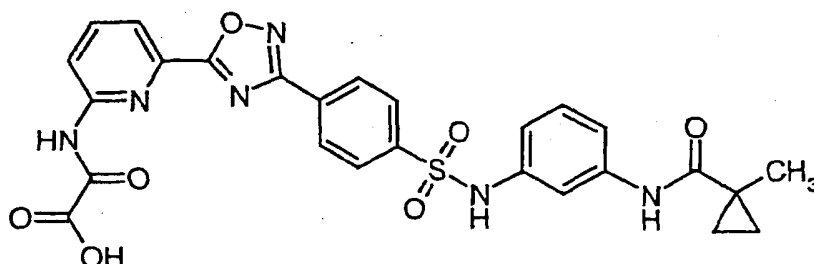
HPLC: Rt = 4,57 min (HPLC metóda/nástroj 3)

MW 590,61; m/z nájdené: 591

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 11,41 (s, 1H); 10,42 (s, 1H); 9,20 (s, 1H); 8,28-8,16 (m, 6H); 8,00 (d, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,13 (t, 1H); 6,79 (d, 1H); 4,32 (q, 2H); 1,37-1,29 (m, 6H); 1,08-1,03 (m, 2H); 0,63-0,58 (m, 2H).

### Príklad 137

((6-[3-(4-[[3-[(1-metylcyklopropyl)karbonyl]amino]fenyl)amino]sulfonyl]fenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-pyridinyl)amino)(oxo)-kyselina octová



152 mg (0,26 mmol) zlúčeniny z príkladu 136 sa predloží do 7,5 ml dioxánu a pridá sa 0,75 ml (0,75 mmol) 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti po dobu 16 hodín a potom sa opatrne okyslí na pH 7 použitím 1 N kyseliny chlorovodíkovej a rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku. Surový produkt sa vyčistí preparatívnou HPLC (CromSil C18, 250 x 30 mm, prietok 50 ml/min., doba trvania 35 min., detekcia pri 254 nm, gradient 10% acetonitril @ 3 min. → 90% acetonitril @ 31 min. → 90% acetonitril @ 34 min. → 10% acetonitril @ 34,01 min.).

Výťažok: 35 mg (24% teórie)

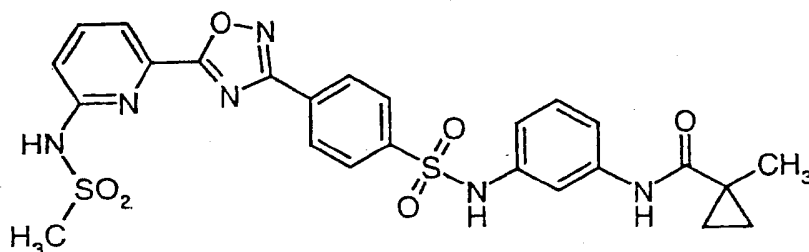
HPLC: Rt = 4,23 min (HPLC metóda/nástroj 3)

MW 562,56; m/z nájdené: 563

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11,71 (s, 1H); 10,40 (s, 1H); 9,16 (s, 1H); 8,40 (d, 1H); 8,26 (d, 2H); 8,13 (t, 1H); 8,04-7,94 (m, 3H); 7,53 (s, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,14 (t, 1H); 6,77 (d, 1H); 1,36 (s, 3H); 1,08-1,03 (m, 2H); 0,62-0,57 (m, 2H).

### Príklad 138

1-metyl-N-[3-({[4-(5-{6-[(metylsulfonyl)amino]-2-pyridinyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}fenyl)sulfonyl}amino)fenyl]cyklopropánkarboxamid



200 mg (0,38 mmol) zlúčeniny z príkladu 134 sa rozpustí v 10 ml THF a pod atmosférou argónu sa pridá 0,5 ml (6,18 mmol) pyridínu a 90 mg (0,75 mmol) metánsulfonylchloridu. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti po dobu 16 hodín, potom sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo, zvyšok sa dá do 5 ml metanolu a znovu zahustí za zníženého tlaku a surový produkt sa vyčistí preparatívnou HPLC (CromSil C18, 250 x 30 mm, prietok 50 ml/min, doba trvania 35 min., detekcia pri 254 nm, gradient 10% acetonitril @ 3 min. → 90% acetonitril @ 31 min. → 90% acetonitril @ 34 min. → 10% acetonitril @ 34,01 min.).

Výťažok: 82 mg (30% teórie)

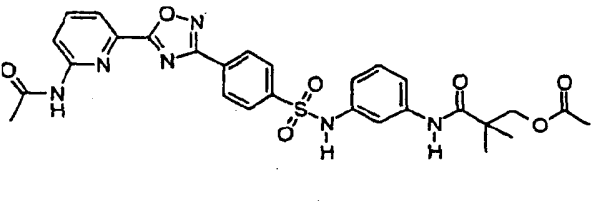
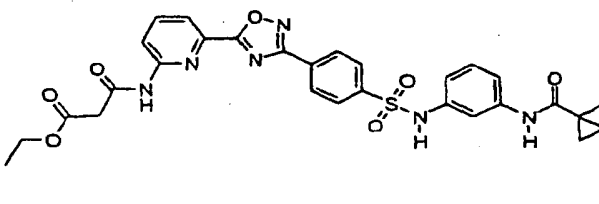
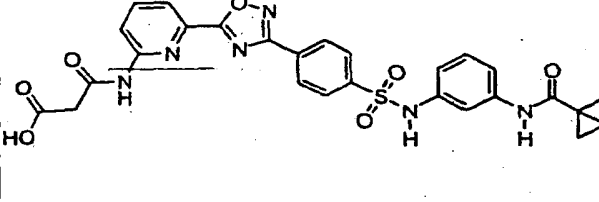
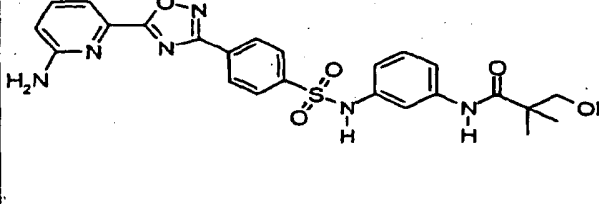
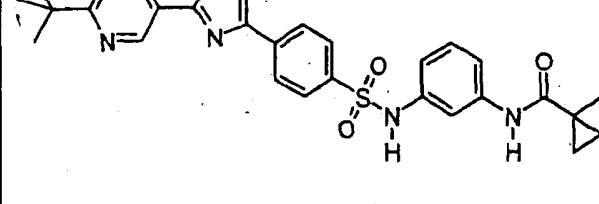
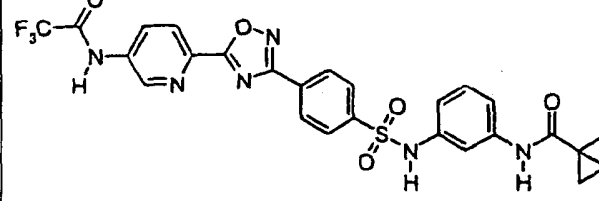
HPLC: Rt = 4,30 min (HPLC metóda/nástroj 3)

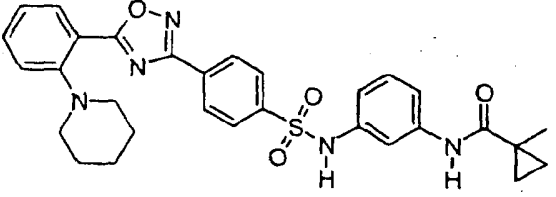
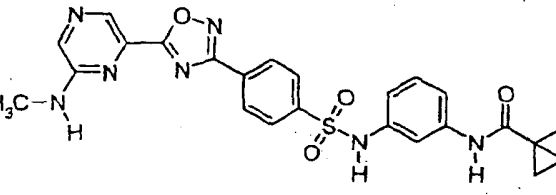
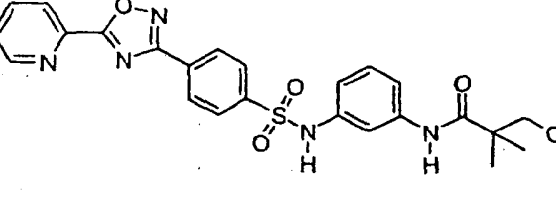
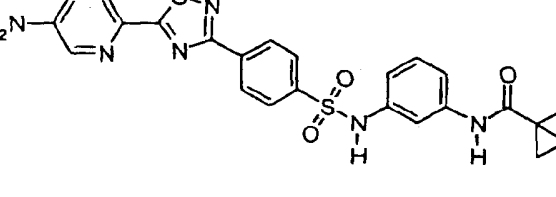
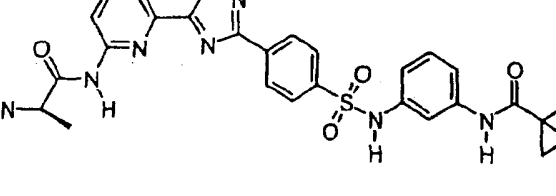
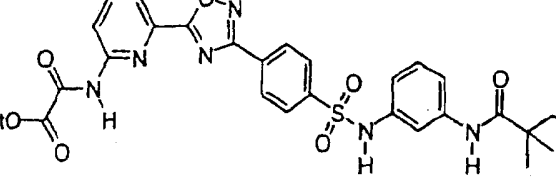
MW 588,64; m/z nájdené: 589

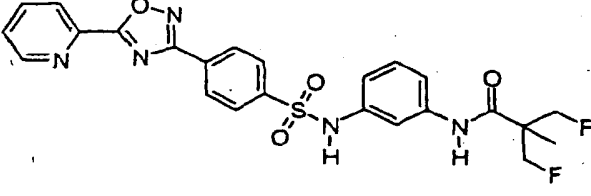
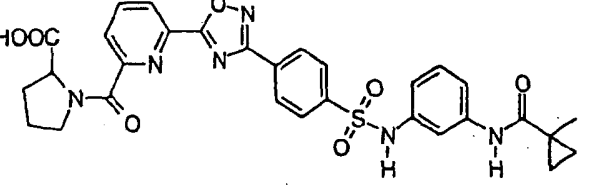
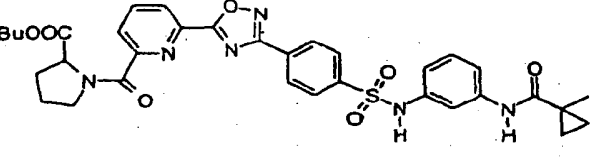
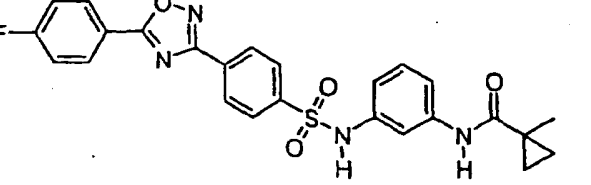
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10,99 (br s, 1H); 10,48 (br s, 1H); 9,36 (s, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,09-7,96 (m, 4H); 7,59-7,57 (m, 1H); 7,33-7,11 (m, 6H); 6,81 (d, 1H); 4,43 (d, 2H); 3,48 (s, 3H); 1,27-1,14 (m, 6H).

Ďalšie deriváty 1,2,4-oxadiazolu naviazané na tretej pozícii a pripravené spôsobom podľa vynálezu sú uvedené v tabuľke 4:

Tabuľka 4

| Príklad č. | Štruktúrny vzorec   | MW  | m/z nájdene | HPLC Rt [min] | HPLC metóda |
|------------|---|-----|-------------|---------------|-------------|
| 139        |    | 592 | 593         | 2,45          | 8           |
| 140        |    | 604 | 605         | 2,59          | 8           |
| 141        |   | 576 | 577         | 2,4           | 8           |
| 142        |  | 508 | 509         | 2,22          | 8           |
| 143        |  | 532 |             |               |             |
| 144        |  | 586 |             |               |             |

| Příklad č. | Štruktúrný vzorec   | MW  | m/z nájdene | HPLC Rt [min] | HPLC metóda |
|------------|---|-----|-------------|---------------|-------------|
| 145        |    | 559 | 560         | 2,72          | 8           |
| 146        |    | 505 | 506         | 4,38          | 3           |
| 147        |   | 490 |             |               |             |
| 148        |  | 535 |             |               |             |
| 149        |  | 561 | 562         | 4,05          | 3           |
| 150        |  | 610 | 611         | 4,59          | 3           |

| Příklad č. | Štruktúrný vzorec   | MW  | m/z nájdené | HPLC Rt [min] | HPLC metóda |
|------------|---|-----|-------------|---------------|-------------|
| 151        |    | 513 | 514         | 2,49          | 8           |
| 152        |    | 616 | 617         |               |             |
| 153        |   | 672 | 673         | 4,61          | 3           |
| 154        |  | 492 | 493         | 2,79          | 8           |

Zlúčeniny uvedené v príkladoch uskutočnenia a tabuľkách sa vyznačujú použitím LC-MS a HPLC metód opísaných nižšie:

#### Metóda 1

Kolóna: Kromasil C18, L-R teplota: 30 °C, prietok = 0,75 ml.min<sup>-1</sup>, mobilná fáza: A = 0,01 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, gradient: → 0,5 min. 98% A → 4,5 min. 10% A → 6,5 min. 10% A

#### Metóda 2

Kolóna: Kromasil C18 60 x 2 mm, L-R teplota: 30 °C, prietok = 0,75 ml.min<sup>-1</sup>, mobilná fáza: A = 0,01 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, gradient: → 0,5 min. 90% A → 4,5 min. 10% A → 6,5 min. 10% A

#### Metóda 3

Kolóna: Kromasil C18 60 x 2 mm, L-R teplota: 30 °C, prietok = 0,75 ml.min<sup>-1</sup>, mobilná fáza: A = 0,005 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, gradient: → 0,5 min. 98% A → 4,5 min. 10% A → 6,5 min. 10% A

#### Metóda 4

Kolóna: symetria C18 2,1 x 150 mm, kolónový ohrievač: 50 °C, prietok = 0,6 ml.min<sup>-1</sup>, mobilná fáza: A = 0,6 g 30%-nej HCl/l vody, B = CH<sub>3</sub>CN, gradient: 0,0 min. 90% A → 4,0 min. 10% A → 9 min. 10% A

#### Metóda 5

LC-MS: MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Kolóna: symetria C18 50 mm x 2,1 mm, 3,5 μm, teplota: 40 °C, prietok = 0,5 ml.min<sup>-1</sup>, mobilná fáza A = CH<sub>3</sub>CN + 0,1% kyseliny mravčej, mobilná fáza B = voda

+ 0,1% kyseliny mravčej, gradient: 0,0 min. 10% A → 4 min. 90% A → 6 min. 90% A

#### Metóda 6

LC-MS: MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ

Kolóna: symetria C18 50 mm x 2,1 mm, 3,5  $\mu\text{m}$ , teplota: 40 °C, prietok = 0,5 ml.  $\text{min}^{-1}$ , mobilná fáza A =  $\text{CH}_3\text{CN}$  + 0,1% kyseliny mravčej, mobilná fáza B = voda + 0,1% kyseliny mravčej, gradient: 0,0 min. 10% A → 4 min. 90% A → 6 min. 90% A

#### Metóda 7

LC-MS: MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Kolóna: symetria C18 50 mm x 2,1 mm, 3,5  $\mu\text{m}$ , teplota: 40 °C, prietok = 0,5 ml.  $\text{min}^{-1}$ , mobilná fáza A =  $\text{CH}_3\text{CN}$  + 0,1% kyseliny mravčej, mobilná fáza B = voda + 0,1% kyseliny mravčej, gradient: 0,0 min. 5% A → 1 min. 5% A → 5 min. 90% A → 6 min. 90% A

#### Metóda 8

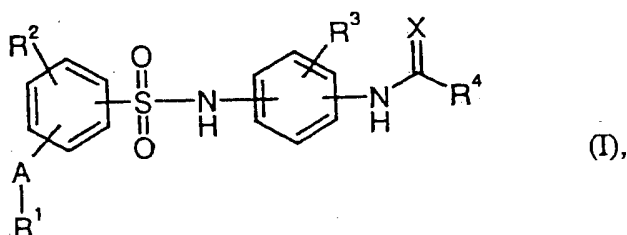
Kolóna: symetria C18 2,1 x 150 mm, kolónový ohrievač: 50 °C, prietok = 0,9 ml. $\text{min}^{-1}$ , mobilná fáza: A = 0,3 g 30%-nej HCl/l vody, B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ , gradient: 0,0 min. 90% A → 3,0 min. 10% A → 6,0 min. 10% A

#### Metóda 9

HP1100, Kolóna: LiChroCart 75-5 LiChrospher 100 RP-18 5  $\mu\text{m}$ , kolónový ohrievač: 40 °C, prietok = 2,5 ml. $\text{min}^{-1}$ , mobilná fáza: A = voda s 0,05% TFA, B =  $\text{CH}_3\text{CN}$  s 0,05% TFA, gradient: 0,0 min. 90% A → 0,05 min. 90% A → 5,0 min. 5% A → 7,0 min. 5% A → 7,05 min. 90% A → 8,0 min. 90% A

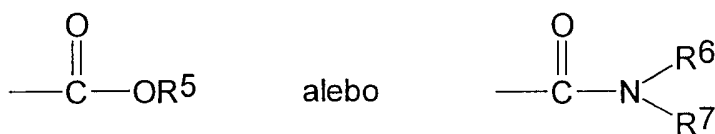
## PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



v ktorom

$R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rozdielne a predstavujú vodík, hydroxylovú skupinu, halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetyloxyskupinu,  $(C_1-C_6)$ -alkylovú skupinu,  $(C_1-C_6)$ -alkoxykupinu alebo predstavujú skupinu všeobecného vzorca



v ktorom

$R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  sú rovnaké alebo rozdielne a každý predstavuje vodík alebo  $(C_1-C_6)$ -alkylovú skupinu, ktorá môže byť vo svojej časti substituovaná jedným alebo dvomi substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej hydroxylovú skupinu, halogén, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu a trifluórmetyloxyskupinu,

A predstavuje 5- alebo 6-člennú heteroarylovú skupinu, ktorá je naviazaná k susediacemu fenylovému kruhu cez atóm uhlíka a má jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z dusíka, kyslíka a síry,

R<sup>1</sup> predstavuje (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-arylovú skupinu, 5- až 10-člennú heteroarylovú skupinu alebo 5- až 10-člennú heterocyklylovú skupinu, obsahujúcu vždy jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z dusíka, kyslíka a síry, kde

R<sup>1</sup> môže byť substituované až tromi substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z hydroxylovej skupiny, aminoskupiny, mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylaminoskupiny, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylaminoskupiny, halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, oxoskupiny, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovej skupiny, ktorá môže byť vo svojej časti substituovaná aminoskupinou alebo hydroxylovou skupinou, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxyskupiny, fenylovej skupiny, 5- alebo 6- člennej heterocyklylovej skupiny obsahujúcej až 2 heteroatómy vybrané zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru, 5- alebo 6- člennej heteroarylovej skupiny obsahujúcej jeden alebo viac heteroátomov vybraných zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru, -C(O)-O-R<sup>8</sup>, -C(O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-C(O)-R<sup>11</sup>, -NH-C(O)-C(O)-R<sup>12</sup> a -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>,

kde

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> a R<sup>10</sup> sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená vodík alebo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovú skupinu,

alebo

R<sup>9</sup> a R<sup>10</sup> spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú naviazané, tvoria 5- alebo 6-členný heterocyklus, ktorý môže obsahovať ďalší heteroatóm dusíka alebo kyslíka a ktorý môže byť mono- alebo disubstituovaný

rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá je vo svojej časti prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou alebo aminoskupinou, aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxyskupinu, oxoskupinu, karboxylovú skupinu a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxykarbonylovú skupinu,

R<sup>11</sup> a R<sup>12</sup> sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená trifluórmetylovú skupinu, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxyskupinu, hydroxylovú skupinu alebo znamená (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi komponentmi zo skupiny pozostávajúcej z aminoskupiny, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxykarbonylaminoskupiny, mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-acylaminoskupiny, hydroxylovej skupiny, amidínskupiny, guanidínskupiny, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxykarbonylovej skupiny, karboxylovej skupiny a fenylovej skupiny,

a

R<sup>13</sup> predstavuje (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovú skupinu alebo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-arylovú skupinu, ktorá môže byť vždy substituovaná halogénom, aminoskupinou, hydroxylovou skupinou, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxyskupinou alebo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylovou skupinou,

R<sup>4</sup> znamená (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny pozostávajúcej z aminoskupiny, hydroxylovej skupiny, halogénu, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxyskupiny, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkanoyloxyskupiny a fenylovej skupiny, ktorá je vo svojej časti prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny pozostávajúcej z

halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny a hydroxylovej skupiny,

znamená (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, halogén, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxyskupinu a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá je vo svojej časti prípadne substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, halogén a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxyskupinu,

alebo znamená (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-arylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu a hydroxylovú skupinu,

a v ktorom

X znamená kyslík alebo síru,

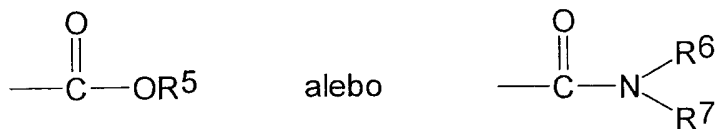
a v ktorom heterocykly obsahujúce dusík môžu byť tiež prítomné vo forme oxidov dusíka,

a ich tautoméry, stereoizoméry, zmesi stereoizomérov a ich farmakologicky prijateľné soli.

2. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1,

v ktorom

R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodík, hydroxylovú skupinu, halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetoxyskupinu, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovú skupinu, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxyskupinu alebo znamenajú skupinu vzorca



v ktorom

$R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  sú rovnaké alebo rozdielne a každý predstavuje vodík alebo ( $C_1$ - $C_6$ )-alkylovú skupinu, ktorá môže byť vo svojej časti substituovaná jedným alebo dvomi substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej hydroxylovú skupinu, halogén, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu a trifluórmetyloxyskupinu,

A predstavuje 5- alebo 6-člennú heteroarylovú skupinu, ktorá je naviazaná k susediacemu fenylovému kruhu cez atóm uhlíka a má jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z dusíka, kyslíka a síry,

$R^1$  predstavuje ( $C_6$ - $C_{10}$ )-arylovú skupinu, 5- až 10-člennú heteroarylovú skupinu alebo 5- až 10-člennú heterocyklylovú skupinu, obsahujúcu vždy jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z dusíka, kyslíka a síry, kde

$R^1$  môže byť substituované až tromi substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z hydroxylovej skupiny, aminoskupiny, mono- ( $C_1$ - $C_6$ )-alkylaminoskupiny, di- ( $C_1$ - $C_6$ )-alkylaminoskupiny, halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, oxoskupiny, ( $C_1$ - $C_6$ )-alkylovej skupiny, ktorá môže byť vo svojej časti substituovaná aminoskupinou alebo hydroxylovou skupinou, ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoxyskupiny, fenylovej skupiny, 5- alebo 6- člennej heteroarylovej skupiny obsahujúcej jeden alebo viac heteroatómov vybraných zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru,  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$ ,

kde

$R^8$ ,  $R^9$  a  $R^{10}$  sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená vodík alebo ( $C_1$ - $C_6$ )-alkylovú skupinu,

a

$R^{11}$  znamená ( $C_1$ - $C_6$ )-alkylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny pozostávajúcej z aminoskupiny, hydroxylovej skupiny, guanidínoskupiny, karboxylovej skupiny a fenylovej skupiny,

$R^4$  znamená ( $C_1$ - $C_6$ )-alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny pozostávajúcej z aminoskupiny, hydroxylovej skupiny, halogénu, ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoxyskupiny a fenylovej skupiny, ktorá je vo svojej časti prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny a hydroxylovej skupiny,

znamená ( $C_3$ - $C_7$ )-cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, halogén, ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoxyskupinu a ( $C_1$ - $C_6$ )-alkylovú skupinu, ktorá je vo svojej časti prípadne substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, halogén a ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoxyskupinu,

alebo znamená ( $C_6$ - $C_{10}$ )-arylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu a hydroxylovú skupinu,

a v ktorom

X znamená kyslík alebo síru,

a v ktorom heterocykly obsahujúce dusík môžu byť tiež prítomné vo forme oxidov dusíka,

a ich tautoméry, stereoizoméry, zmesi stereoizomérov a ich farmakologicky prijateľné soli.

3. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1,

v ktorom

$R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodík, hydroxylovú skupinu, halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetoxyskupinu,  $(C_1-C_6)$ -alkylovú skupinu,  $(C_1-C_6)$ -alkoxyskupinu alebo znamenajú skupinu vzorca



v ktorom

$R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  sú rovnaké alebo rozdielne a každý predstavuje vodík alebo  $(C_1-C_6)$ -alkylovú skupinu, ktorá môže byť vo svojej časti substituovaná jedným alebo dvomi substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej hydroxylovú skupinu, halogén, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu a trifluórmetoxyskupinu,

A predstavuje 5- alebo 6-člennú heteroarylovú skupinu, ktorá je naviazaná k susediacemu fenylovému kruhu cez atóm uhlíka a má jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z dusíka, kyslíka a síry,

$R^1$  predstavuje ( $C_6-C_{10}$ )-arylovú skupinu, 5- až 10-člennú heteroarylovú skupinu alebo 5- až 10-člennú heterocyklylovú skupinu, obsahujúcu vždy jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z dusíka, kyslíka a síry, kde

$R^1$  môže byť substituované až tromi substituentami vybratými zo skupiny pozostávajúcej z hydroxylovej skupiny, aminoskupiny, mono- ( $C_1-C_6$ )-alkylaminoskupiny, di- ( $C_1-C_6$ )-alkylaminoskupiny, halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, oxoskupiny, ( $C_1-C_6$ )-alkylovej skupiny, ktorá môže byť vo svojej časti substituovaná aminoskupinou alebo hydroxylovou skupinou, ( $C_1-C_6$ )-alkoxyskupiny, fenylovej skupiny, 5- alebo 6- člennej heteroarylovej skupiny obsahujúcej jeden alebo viac heteroatómov vybratých zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru,  $-C(O)-O-R^8$ ,  $-C(O)-NR^9R^{10}$ ,  $-NH-C(O)-R^{11}$ ,

kde

$R^8$ ,  $R^9$  a  $R^{10}$  sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená vodík alebo ( $C_1-C_6$ )-alkylovú skupinu,

a

$R^{11}$  znamená ( $C_1-C_6$ )-alkylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny pozostávajúcej z aminoskupiny, hydroxylovej skupiny, guanidínoskupiny, karboxylovej skupiny a fenylovej skupiny,

$R^4$  znamená ( $C_1-C_6$ )-alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny pozostávajúcej z aminoskupiny, hydroxylovej skupiny, halogénu, ( $C_1-C_6$ )-alkoxyskupiny a fenylovej skupiny, ktorá je vo svojej časti prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi

substituentami zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny a hydroxylovej skupiny,

znamená (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, halogén, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxyskupinu a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá je vo svojej časti prípadne substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, halogén a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxyskupinu,

alebo znamená (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-arylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu a hydroxylovú skupinu,

a v ktorom

X znamená kyslík,

a v ktorom heterocykly obsahujúce dusík môžu byť tiež prítomné vo forme oxidov dusíka,

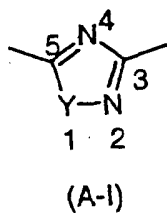
a ich tautoméry, stereoizoméry, zmesi stereoizomérov a ich farmakologicky prijateľné soli.

4. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1,

v ktorom

R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodík alebo halogén

A znamená skupinu (A-I)



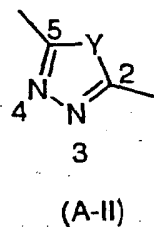
ktorá je naviazaná k susednému fenylovému kruhu cez jeden z atómov uhlíka na tretej alebo piatej pozícii,

a v ktorom

Y znamená kyslík alebo síru,

alebo

A znamená skupinu (A-II)



ktorá je naviazaná k susednému fenylovému kruhu cez jeden z atómov uhlíka na druhej alebo piatej pozícii,

a v ktorom

Y znamená kyslík alebo síru

R<sup>1</sup> znamená 5- až 10-člennú heteroarylovú skupinu alebo 5- až 10-člennú heterocyklylovú skupinu obsahujúcu vždy až 3 heteroatómy vybraté zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru alebo znamená fenylovú skupinu, pričom

R<sup>1</sup> môže byť substituované jedným až tromi substituentami vybratými zo skupiny zahrňujúcej (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá je vo svojej časti prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou alebo aminoskupinou, hydroxylovú skupinu, oxoskupinu, halogén, aminoskupinu, mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminoskupinu, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminoskupinu a -NH-C(O)-R<sup>11</sup>,

kde

R<sup>11</sup> znamená (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, guanidínoskupinu a karboxylovú skupinu,

R<sup>4</sup> znamená (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, fluór, chlór a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxyskupinu,

znamená (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, fluór, chlór, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxyskupinu a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá je vo svojej časti prípadne substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, fluór, chlór a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxyskupinu,

a v ktorom

X znamená kyslík alebo síru,

a v ktorom heterocykly obsahujúce dusík môžu byť tiež prítomné ako oxidy dusíka,

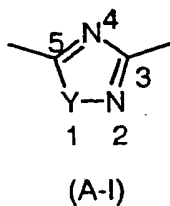
a ich tautoméry, stereoizoméry, zmesi stereoizomérov a ich farmakologicky prijateľné soli.

5. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1,

v ktorom

$R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodík alebo halogén

A znamená skupinu (A-I)



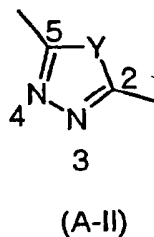
ktorá je naviazaná k susednému fenylovému kruhu cez jeden z atómov uhlíka na tretej alebo piatej pozícii,

a v ktorom

Y znamená kyslík alebo síru,

alebo

A znamená skupinu (A-II)



ktorá je naviazaná k susednému fenylovému kruhu cez jeden z atómov uhlíka na druhej alebo piatej pozícii,

a v ktorom

Y znamená kyslík alebo síru,

R<sup>1</sup> znamená 5- až 10-člennú heteroarylovú skupinu alebo 5- až 10-člennú heterocyklylovú skupinu obsahujúcu vždy až 3 heteroatómy vybraté zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru alebo znamená fenylovú skupinu, pričom

R<sup>1</sup> môže byť substituované jedným až tromi substituentami vybratými zo skupiny zahrňujúcej (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá je vo svojej časti prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou alebo aminoskupinou, hydroxylovú skupinu, oxoskupinu, halogén, aminoskupinu, mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminoskupinu, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminoskupinu a -NH-C(O)-R<sup>11</sup>,

kde

R<sup>11</sup> znamená (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, guanidínoskupinu a karboxylovú skupinu,

R<sup>4</sup> znamená (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, fluór, chlór a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxyskupinu, alebo

znamená (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, fluór, chlór,

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxyskupinu a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylovú skupinu, ktorá je vo svojej časti prípadne substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, fluór, chlór a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxyskupinu,

a v ktorom

X znamená kyslík,

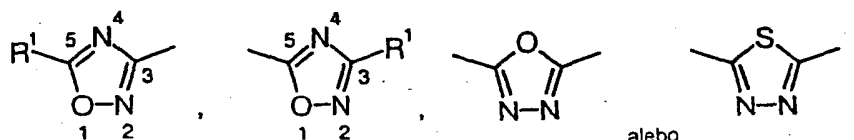
a ich tautoméry, stereoizoméry, zmesi stereoizomérov a ich farmakologicky prijateľné soli.

6. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1,

v ktorom

R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> znamenajú vodík,

A znamená jednu zo skupín



R<sup>1</sup> znamená skupinu vybratú z množiny zahrňujúcej fenylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, tiazolylovú skupinu, tiadiazolylovú skupinu, chinolinylovú skupinu, izochinolinylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, pyrazolylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, pyrolylovú skupinu a indolylovú skupinu, kde

R<sup>1</sup> môže byť substituované jedným alebo dvomi substituentami vybratými zo skupiny zahrňujúcej metylovú skupinu, aminometylovú

skupinu, hydroxylovú skupinu, bróm, chlór, fluór, aminoskupinu, dimethylaminoskupinu a  $\text{-NH-C(O)-R}^{11}$ ,

kde

$\text{R}^{11}$  znamená ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-alkylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, guanidínoskupinu a karboxylovú skupinu,

$\text{R}^4$  znamená *tert*-butylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej hydroxylovú skupinu, fluór a chlór, alebo

znamená cyklopropylovú skupinu alebo cyklobutylovú skupinu, ktoré sú substituované metylovou skupinou, ktorá je vo svojej časti prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, fluórom alebo chlórom,

a v ktorom

X znamená kyslík,

a v ktorom heterocykly obsahujúce dusík môžu byť tiež prítomné ako oxidy dusíka,

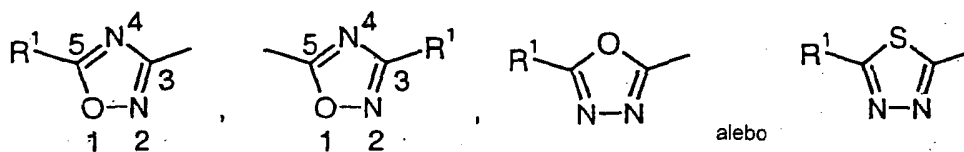
a ich tautoméry, stereoizoméry, zmesi stereoizomérov a ich farmakologicky prijateľné soli.

7. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1,

v ktorom

$\text{R}^2$  a  $\text{R}^3$  znamenajú vodík,

A znamená jednu zo skupín



$R^1$  znamená skupinu vybranú zo skupiny zahrňujúcej fenylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, tiazolylovú skupinu, tiadiazolylovú skupinu, chinolínylovú skupinu, izochinolínylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, pyrazolylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, pyrolylovú skupinu a indolylovú skupinu, kde

$R^1$  môže byť substituované jedným alebo dvomi substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej metylovú skupinu, aminometylovú skupinu, hydroxylovú skupinu, bróm, chlór, fluór, aminoskupinu, dimetylaminoskupinu a  $-NH-C(O)-R^{11}$ ,

kde

$R^{11}$  znamená  $(C_1-C_6)$ -alkylovú skupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu, hydroxylovú skupinu, guanidínoskupinu a karboxylovú skupinu,

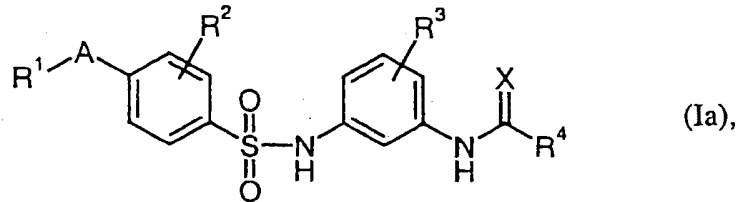
$R^4$  znamená *terc*-butylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná až tri razy rovnakými alebo rôznymi substituentami zo skupiny zahrňujúcej hydroxylovú skupinu, fluór a chlór, alebo

znamená cyklopropylovú skupinu alebo cyklobutylovú skupinu, ktoré sú substituované metylovou skupinou, ktorá je vo svojej časti prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, fluórom alebo chlórom,

a v ktorom

X znamená kyslík.

8. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca (Ia)



v ktorom

$R^1$ ,  $R^4$ , A a X majú významy ako je uvedené vyššie,

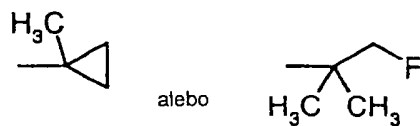
a

$R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodík, hydroxylovú skupinu, halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetoxyskupinu, ( $C_1$ - $C_6$ )-alkylovú skupinu alebo ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoxyskupinu.

9. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1

v ktorom

$R^4$  znamená jednu zo skupín

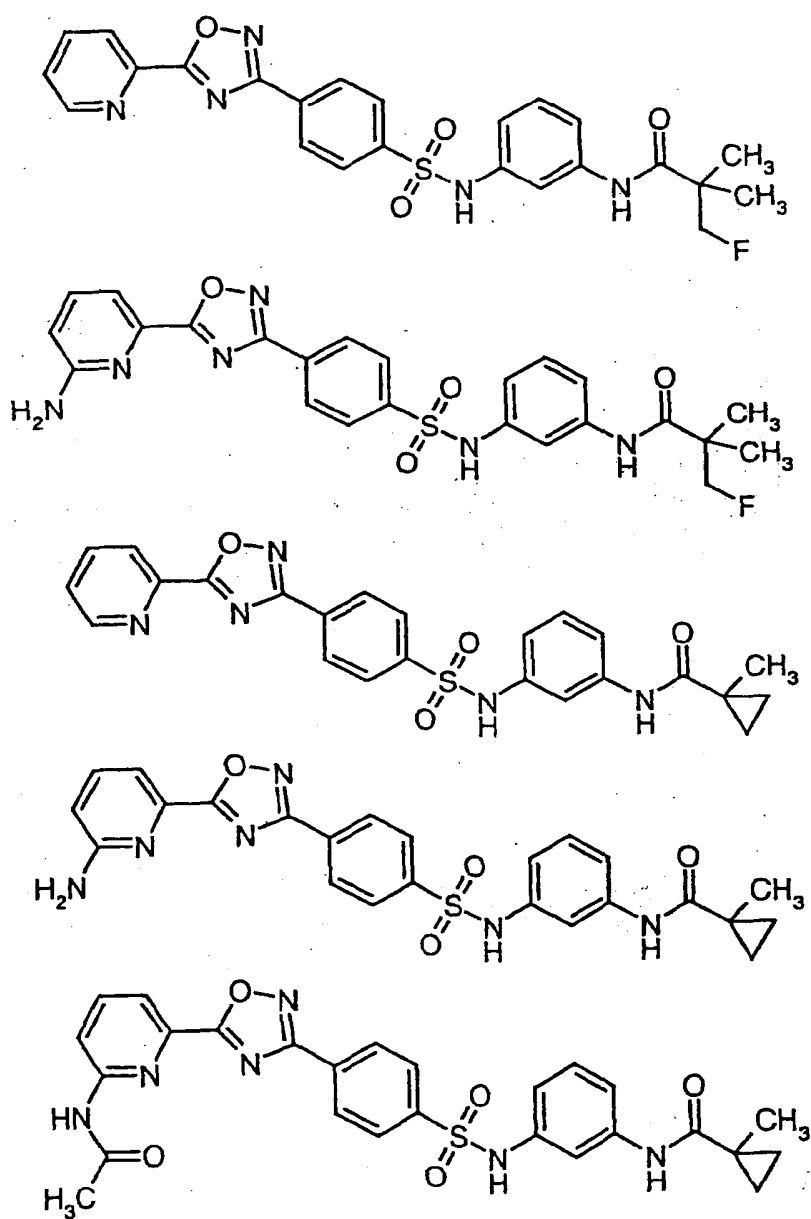


10. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1

v ktorom

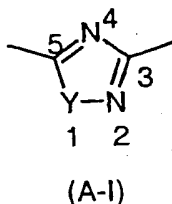
A znamená 1,2,4-oxadiazolovú skupinu, ktorá je naviazaná na tretej pozícii.

11. Zlúčeniny podľa nároku 1, vybrané zo skupiny nasledujúcich zlúčenín:



12. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I), podľa nároku 1, v ktorom

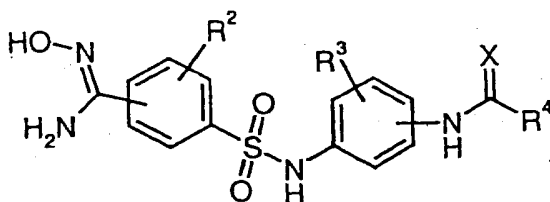
A znamená skupinu (A-I)



ktorá je naviazaná k susednému fenylovému kruhu cez jeden z atómov uhlíka na tretej alebo piatej pozícii a v ktorom

Y znamená kyslík,

reakciou amidoxímov všeobecného vzorca [D-1]



[D-1]

v ktorom

X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> majú význam ako je uvedené vyššie,

s karboxylovou kyselinou [E-1]



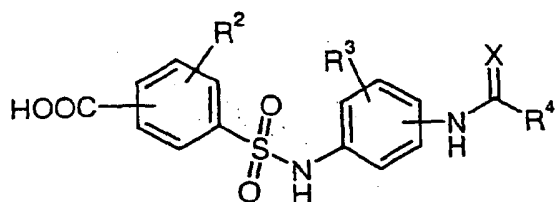
[E-1]

v ktorom

R<sup>1</sup> má význam uvedený vyššie

alebo

kondenzovaním sulfonamidov všeobecného vzorca [F-3]

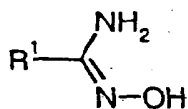


[F-3]

v ktorom

X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> majú význam ako je uvedené vyššie,

s amidoxímom všeobecného vzorca [G-1]

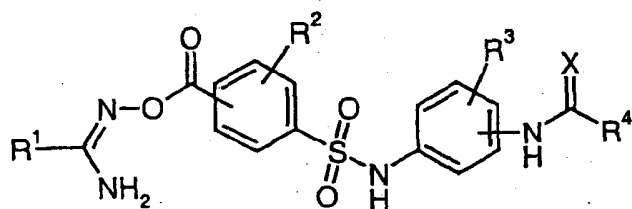


[G-1]

v ktorom

R<sup>1</sup> má význam uvedený vyššie,

za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca [G-2]



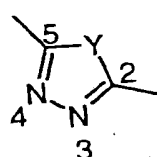
[G-2]

v ktorom

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $X$  majú význam ako je uvedené vyššie,  
a následne cyklizáciou zlúčenín [G-2] s elimináciou vody, za vzniku zlúčenín  
všeobecného vzorca (I).

13. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorom

A znamená skupinu (A-II)



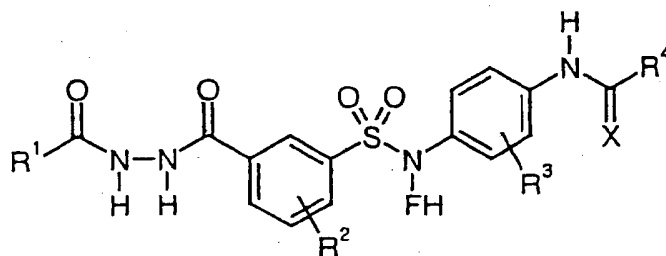
(A-II)

ktorá je naviazaná k susednému fenylovému kruhu cez jeden z atómov uhlíka  
na druhej alebo piatej pozícii,

a v ktorom

Y znamená kyslík,

cyklizáciou hydrazidov všeobecného vzorca [H-2]



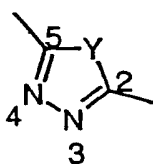
[H-2]

v ktorom X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> majú význam ako je uvedené vyššie, a  
 FH znamená vodík, ochrannú aminoskupinu alebo polymérny nosič,  
 s elimináciou vody, za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca (I).

14. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorom

X znamená kyslík

A znamená skupinu (A-II)



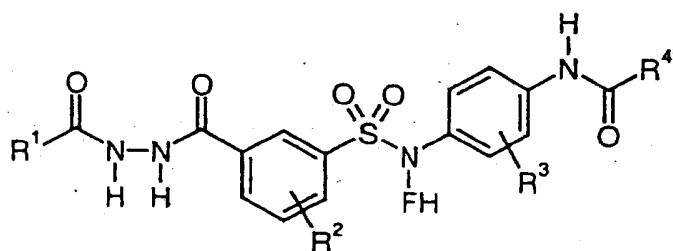
(A-II)

ktorá je naviazaná k susednému fenylovému kruhu cez jeden z atómov uhlíka  
 na druhej alebo piatej pozícii,

a v ktorom

Y znamená síru,

cyklizáciou hydrazidov všeobecného vzorca [H-3]



[H-3]

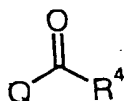
v ktorom R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> majú význam ako je uvedené vyššie,

FH znamená vodík, ochrannú aminoskupinu alebo polymérny nosič,

a

$R^{4'}$  znamená (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxyskupinu, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenoxyskupinu alebo aralkoxyskupinu

v prítomnosti tiendonoru, výhodne Lawessonovho činidla, za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorom Y znamená síru, potom sa odstráni skupina -C(O)-R<sup>4'</sup> a nakoniec reaguje so zlúčeninami všeobecného vzorca



v ktorom R<sup>4</sup> a Q majú význam ako je uvedené vyššie.

15. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11 na profylaxiu alebo liečenie chorôb.

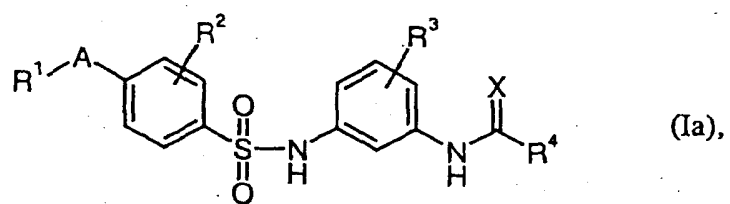
16. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11 na prípravu liečiv.

17. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 16, kde sa liečivá používajú na potlačanie porúch vyvolaných vírusmi.

18. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 16 alebo 17, kde sa liečivá používajú na potlačanie infekcií vyvolaných cytomegalovírusom.

19. Liečivá obsahujúce zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1.

20. Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia) podľa nároku 1



v ktorom

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A a X majú význam ako je uvedené vyššie.