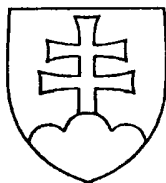


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

83-94

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 417/10,
C 07 D 401/10, 403/10,
413/10, 453/02,
233/64, 277/22,
403/06, 417/12,
A 61 K 31/41,
31/445, 31/495

- (22) Dátum podania: 24.01.94
(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 43 02 051.8
(32) Dátum priority: 26.01.93
(33) Krajina priority: DE
(43) Dátum zverejnenia: 08.02.95
(86) Číslo PCT:

(71) Prihlasovateľ: Thomae Karl Dr., GmbH, Biberach/Riss, DE;

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

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Päťčlenné heterocykly, spôsob ich výroby a liečivo obsahujúce tieto látky**

(57) Anotácia:
Päťčlenné heterocykly všeobecného vzorca I, kde X₁ až X₅ sú definované v nároku 1, ich tautoméry, ich stereoisoméry vrátane ich zmesí a ich solí, najmä ich fyziologicky prijateľné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo bázami, ktoré vykazujú cenné farmakologické vlastnosti, výhodne účinnosť potláčania agregácie, liečivo, obsahujúce tieto zlúčeniny a spôsoby ich výroby.

Päťčlenné heterocykly, spôsob ich výroby a liečivo, obsahujúce tieto zlúčeniny

Oblasť techniky

Vynález sa týka päťčlenných heterocyklov, spôsobu ich výroby a liečiv, obsahujúcich tieto zlúčeniny.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka päťčlenných heterocyklov, majúcich všeobecný vzorec I



ich tautomérov, ich stereoizomérov včítane ich zmesí a ich solí, najmä ich fyziologicky prijateľných solí s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo bázami, ktoré okrem iného vykazujú cenné farmakologické vlastnosti, najmä agregáciou potláčajúce účinnosti liečiv, liečiva, obsahujúceho tieto zlúčeniny a spôsobu ich výroby.

Vo vyššie uvedenom všeobecnom vzorci I znamená

i) s podmienkou, že päťčlenný heterocyklický kruh neznamená pyrolidínový, pyrolinonový alebo pyrolidinonový kruh a obsahuje aspoň jeden atóm uhlíka a

ii) s výnimkou zlúčenín 3-(4-amidino-fenyl)-1-[4-(2-amino-karboxy-etyl)fenyl]-2H-pyrazol-5-onu a 3-(4-amidino-fenyl)-1-[4-(2-amino-2-metoxycarbonyl-etyl)fenyl]-2H-pyrazol-5-onu,

znamená jeden zo zvyškov X_1 až X_5 skupinu vzorcov

A - B - C - N <

A - B - C - CH < alebo

A - B - C - C ≤, v ktorých

A znamená prípadne 1 až 4 alkylovými skupinami, raz hydroxy-, alkoxy-, fenylalkoxy-, kyano-, aminokarbonyl-, karboxy-, alkoxykarbonyl- alebo fenylalkoxykarbonylskupinou substituovanú cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, v ktorej je jedna nesubstituovaná metylénová skupina nahradená skupinou $R_a-N<$, kde

R_a znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, fenylalkylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 2 až 6 atómami uhlíka, fenylalkoxykarbonylovú skupinu, alkenyloxykarbonylovú skupinu s celkom 4 až 6 atómami uhlíka, cykloalkoxykarbonylovú skupinu s celkom 6 až 8 atómami uhlíka alebo $R_1-CO-O-(R_2CH)-O-CO$ -skupinu, kde

R_1 znamená alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, fenylalkylovú skupinu, alkoxyskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, cykloalkoxyskupinu s 5 až 7 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu a

R_2 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu,

a ďalej v takto vytvorených 6- alebo 7-členných azacykloalkylskupinách jedna $>CH$ -jednotka v polohe 4 môže byť nahradená atómom dusíka alebo v takto vytvorených 5- až 7-členných azacykloalkylskupinách jedna jednotka $-CH_2-CH<$ môže byť nahradená $-CH=C<$ jednotkou a v takto vytvorených piperazinylových alebo homopiperazinylových kruhoch metylénová skupina, ktorá susedí s atómom dusíka v polohe 4 môže byť nahradená karbonylovou skupinou,

pyridylovú alebo chinuklidinylovú skupinu alebo tiež, keď

D znamená $R_3R_4N-CO-NR_5$ - alebo $R_6-SO_2-NR_3$ -skupinou substituovanú alkylénovú alebo alkenylénovú skupinu vždy s až 8 atómami uhlíka, kde

R_3 až R_5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, znamenajú vždy každý atóm vodíka, alkylovú alebo fenylalkylovú skupinu a

R_6 predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, fenylalkylovú alebo fenylovú skupinu, alebo

E predstavuje hydroxy-, alkoxy-, alkylsulfenyl-, R_3R_4N -, R_3O-CO -, R_6CO-NR_3 -, $R_6O-CO-NR_3$ -, $R_6SO_2-NR_3$ - alebo $R_3R_4N-CO-NR_5$ -skupinou substituovanú priamu alebo rozvetvenú alkylénovú alebo alkenylénovú skupinu vždy až s 5 atómami uhlíka, kde R_3 až R_6 majú vyššie definovaný význam,

fenylovú skupinu, ktorá je substituovaná v polohe 4 skupinou R_aNH-CH_2 - alebo $R_aNH-C(=NH)$ - alebo fenylovú skupinu, na ktorej je pripojená cez dva susedné atómy uhlíka R_aNH -skupinou substituovaná n-alkylénová mostíková skupina s 3 alebo 4 atómami uhlíka, pričom R_a vždy má vyššie uvedený význam,

B znamená väzbu, alkylénovú skupinu, $-OCH_2$ -, $-CH_2O$ -, $-SCH_2$ -, $-CH_2S$ -, $-CONR_3$ -, $-R_3NCO$ -, $-CH_2NR_3$ -, NR_3CH_2 -, $-SO_2NR_3$ - alebo $-NR_3SO_2$ -skupinu, kde R_3 má vyššie definovaný význam a atóm kyslíka alebo dusíka zvyšku B nie je priamo spojený s atómom dusíka zvyšku A alebo päťčlenného heterocyklu,

C znamená fenylovú skupinu, ktorá môže byť mono alebo substituovaná atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alkylovou, trifluórmetylovou, hydroxylovou, alkoxylovou, alkylsulfenyllovou, alkylsulfinylovou alebo alkylsulfonylovou skupinou,

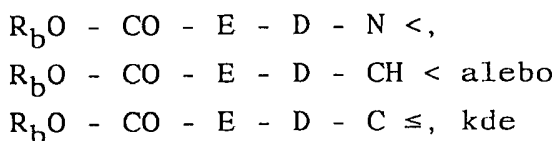
pričom substituenty môžu byť rovnané alebo rozdielne,

pyridinylén-, pyrimidinylén-, pyrazinylén- alebo pyridazinylénovú skupinu, ktorá môže byť vždy substituovaná v uhlíkovom zvyšku atómom chlóru, alkylovou alebo alkoxy skupinou,

1,4-cyklohexylén-, 1,3-piperidinylén-, 1,4-piperidinylén- alebo 1,4-piperazinylénovú skupinu alebo

tiež pokiaľ A nepredstavuje pyridylovú skupinu a súčasne B alkylén-, -CONH- alebo -CH₂S- skupinu, väzbu, pričom súčasne B môže len vtedy predstavovať väzbu, ak je A amidinofenylová skupina,

druhý zo zvyškov X₁ až X₅ predstavuje skupinu vzorcov



D znamená -CO-NR₃-, NR₃-CO-, -SO₂-NR₃- alebo -NR₃-SO₂-skupinu, prípadne hydroxy-, alkoxy-, alkylsulfenyl-, R₃R₄N-, R₃O-CO-, R₆CO-NR₃-, R₆O-CO-NR₃-, R₆SO₂-NR₃- alebo R₃R₄N-CO-NR₅-skupinou substituovanú priamu alebo rozvetvenú alkylénovú alebo alkenylénovú skupinu, v ktorej vždy môže alkylénová časť obsahovať 1 až 8 atómov uhlíka a alkenylénová časť 2 až 8 atómov uhlíka a R₃ až R₆ majú vyššie definovaný význam,

fenylénovú skupinu, ktorá môže byť mono alebo disubstituovaná atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alkyl-, trifluórmetyl-, hydroxy-, alkoxy-, alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl- alebo alkylsulfonylovou skupinou,

pyridinylén-, pyrimidinylén-, pyrazinylén-, pyridazinylén- alebo triazinylénovú skupinu, ktoré vždy v uhlíkovom zvyšku môžu byť substituované atómom chlóru, alkylovou alebo alko-

xyskupinou, pričom navyše jedna alebo dve $-\text{CH}=\text{N}-$ skupiny môžu byť nahradené $-\text{CO}-\text{NR}_3-$ skupinou, kde R_3 má vyššie definovaný význam a jeden z atómov dusíka namiesto na zvyšok R_3 môže byť naviazaný aj na zvyšok E, pokiaľ tento neznamena väzbu a nie je pripojený cez atóm kyslíka alebo atóm síry na zvyšok D alebo môže byť pripojený ku kruhovému atómu ktoréhokoľvek zo zvyškov X_1 až X_5 ,

prípadne alkylovou, fenylalkylovou alebo fenylovou skupinou substituovanú cykloalkylénovú skupinu so 4 až 5 atómami uhlíka, v ktorej jedna $>\text{CH}-$ jednotka môže byť nahradená atómom dusíka a ďalej metylénová skupina, susediaca s atómom dusíka môže byť nahradená karbonylovou skupinou,

prípadne alkylovou, fenylalkylovou alebo fenylovou skupinou substituovanú cykloalkylénovú skupinu so 6 alebo 7 atómami uhlíka, v ktorej jedna alebo dve $>\text{CH}-$ jednotky môžu byť nahradené atómom dusíka, pričom navyše vždy jedna alebo dve metylénové skupiny, susediace s atómom dusíka, môžu byť nahradené karbonylovou skupinou alebo

alkylénovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka spojenú cez zvyšok W_1 s kruhovým atómom ktoréhokoľvek zo zvyškov X_1 až X_5 , kde W_1 predstavuje NR_3 -skupinu, kde R_3 má vyššie definovaný význam, pričom atóm kyslíka alebo síry zvyšku W_1 nemôže byť priamo naviazaný na atóm dusíka päťčlenného kruhu,

E znamená väzbu, pričom súčasne neznamena C väzbu a A 1-metyl- alebo 1-benzyl-4-piperazinylovú skupinu alebo

prípadne hydroxy-, alkoxy-, alkylsulfenyl-, $\text{R}_3\text{R}_4\text{N}-$, $\text{R}_3\text{O}-\text{CO}-$, $\text{R}_6\text{CO}-\text{NR}_3-$, $\text{R}_6\text{SO}_2-\text{NR}_3-$ alebo $\text{R}_3\text{R}_4\text{N}-\text{CO}-\text{NR}_5-$ skupinou substituovaná priama alebo rozvetvená alkylénová alebo alkenylénová skupina, v ktorej vždy alkylénová časť môže obsahovať 1 až 5 atómov uhlíka a alkenylénová časť 2 až 5 atómov uhlíka a R_3 až R_6 majú vyššie uvedený význam alebo

cez zvyšok W_2 so zvyškom D spojenú alkylénovú skupinu, v ktorej W_2 znamená atóm kyslíka alebo síry, sulfinyl-, sulfonyl-, NR_3 -, $-(R_6CO)M$ -, $-(R_6SO_2)N$ -, $-CONR_3$ - alebo $-NR_3CO$ -skupinu, kde R_3 a R_6 majú vyššie definovaný význam a kde atóm kyslíka alebo síry zvyšku W_2 nie je priamo naviazaný na atóm dusíka zvyšku D a

R_b znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka, fenylalkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú alebo cykloalkylalkylovú skupinu vždy s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti alebo skupinu $R_1-CO-O-(R_2CH)$ -, v ktorej R_1 a R_2 majú skôr definovaný význam, pričom vzdialenosť medzi najvzdialenejším atómom dusíka skupiny A a skupinou $COOR_b$ je najmenej 11 väzieb,

tretí zo zvyškov X_1 až X_5 predstavuje atóm síry, $HN<$, $R_6N<$, $R_7C\leq$ alebo $(R_7)_2C<$ skupinu alebo N-atóm, kde R_6 má už definovaný význam a R_7 znamená atóm vodíka, alkyl-, fenylalkyl-, fenyl-, alkoxy-, R_3R_4N -, R_3OCO - alebo R_3R_4N-CO -skupinu, kde R_3 a R_4 majú už definovaný význam,

štvrtý zo zvyškov X_1 až X_5 predstavuje atóm kyslíka, síry alebo dusíka alebo $R_7C\leq$ skupinu, kde R_7 má už definovaný význam alebo tiež karbonylovú skupinu, pokiaľ táto nie je medzi dvoma atómami dusíka,

piaty zvyšok zo zvyškov X_1 až X_5 znamená atóm dusíka, $R_7C\leq$ alebo $(R_7)_2C<$ skupinu, kde R_7 má už definovaný význam,

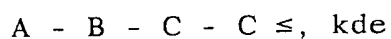
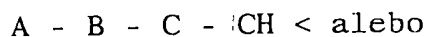
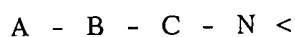
alebo tiež dva susediace zvyšky zo zvyškov X_1 až X_5 spolu znamenajú o-fenylénovú skupinu, kde, pokiaľ nie je uvedené inak, vyššie uvedené alkylové, alkylénové a alkoxylové časti môžu obsahovať vždy 1 až 3 atómy uhlíka.

Do vyššie uvedeného všeobecného vzorca I tak napríklad

patria zodpovedajúcim spôsobom furán-, tetrahydrofurán-, 2,3-dihydrofurán-, 2,5-dihydrofurán-, tiofén-, 2,3-dihydrotiofén-, 2,5-dihydrotiofén-, tetrahydrotiofén-, 1,2-ditiolan-, 1,3-ditiolan-, pyrol-, indol-, izoindol-, 2,3-dihydroindol-, 2,3-dihydroizoindol-, 2-indolón-, imidazol-, 4,5-dihydroimidazol-, tetrahydroimidazol-, benzimidazolín-, pyrazol-, 2H-pyrazol-5-on-, 4,5-dihydropyrazol-, 2,3-dihydropyrazol-, indazol-, 2,3-dihydroindazol-, oxazol-, izoxazol-, oxazolín-, oxazolidín-, tiazol-, izotiazol-, tiazolín-, tiazolidín-, 1,3,4-oxadiazol-, 1,3,4-tiadiazol-, 1,2,3-triazol-, 1,2,4-triazol- a tetrazolderiváty.

Výhodné sú tie zlúčeniny vyššie uvedeného všeobecného vzorca I, kde

jeden zo zvyškov X_1 až X_5 znamená skupinu vzorcov



A znamená prípadne 1 až 4 alkylovými skupinami, hydroxy-, alkoxy-, kyano-, aminokarbonyl-, karboxy- alebo alkoxykarbonylovou skupinou substituovanú cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, v ktorej je jedna nesubstituovaná metylénová skupina nahradená skupinou $R_a-N<$, kde

R_a znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, fenylalkylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 2 až 6 atómami uhlíka, fenylalkoxykarbonylovú skupinu, cykloalkoxykarbonylovú skupinu s celkom 6 až 8 atómami uhlíka alebo $R_1-CO-O-(R_2CH)-O-CO$ -skupinu, kde

R_1 znamená alkylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, cykloalkoxyskupinu s 5 až 7 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu a

R_2 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

a navyše v takto vytvorených 6- alebo 7-členných azacykloalkylskupinách môže byť nahradená jedna $>CH$ -jednotka v polohe 4 atómom dusíka alebo v takto vytvorených 5- až 7-členných azacykloalkylskupinách jedna jednotka $-CH_2-CH<$ môže byť nahradená $-CH=C<$ jednotkou,

pyridylovú alebo chinuklidinylovú skupinu alebo tiež, keď

D znamená $R_3R_4N-CO-NR_5-$ alebo $R_6-SO_2-NR_3-$ skupinou substituovanú alkylénovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, kde

R_3 až R_5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, znamenajú každý atóm vodíka, alkylovú alebo fenyalkylovú skupinu a

R_6 predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, fenyalkylovú alebo fenylovú skupinu, alebo

E predstavuje R_3R_4N- , R_6CO-NR_3- , $R_6SO_2-NR_3-$, $R_3R_4N-CO-NR_5-$, hydroxy alebo alkoxy skupinou substituovanú alkylénovú skupinu vždy s 1 až 5 atómami uhlíka, kde R_3 až R_6 majú vyššie definovaný význam,

fenylovú skupinu, ktorá je substituovaná v polohe 4 skupinou R_aNH-CH_2- alebo $R_aNH-C(=NH)-$ alebo fenylovú skupinu, na ktorú je medzi polohami 3 a 4 zavedený n-propylénový a n-butylénový mostík, pričom n-propylénový a n-butylénový mostík je substituovaný R_aNH -skupinou a R_a má vždy vyššie uvedený význam,

B znamená väzbu, $-CH_2-CH_2-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CONR_3-$ alebo R_3NCO -skupinu, kde R_3 má vyššie definovaný význam a atóm

kyslíka alebo dusíka zvyšku B nie je priamo spojený s atómom dusíka zvyšku A alebo päťčlenného heterocyklu,

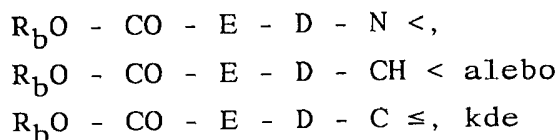
C znamená fenylovú skupinu, ktorá môže byť mono alebo di-substituovaná atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alkylovou, trifluórmetylovou, hydroxylovou alebo alkoxyskupinami, kde substituenty môžu byť rovnané alebo rozdielne,

pyridinylén-, pyrimidinylén-, pyrazinylén- alebo pyridaziny-lénovú skupinu, kde uhlíkový zvyšok môže byť vždy substituovaný alkylovou alebo alkoxyskupinou,

1,4-cyklohexylén-, 1,4-piperidinylén- alebo 1,4-piperaziny-lénovú skupinu alebo

tiež, pokiaľ A neznamena pyridylovú skupinu a súčasne B neznamena etylén- alebo -CONH-skupinu, väzbu, pričom súčasne B môže len vtedy znamenať väzbu, ak je A amidinofenylová skupina,

druhý zo zvyškov X_1 až X_5 znamená skupinu vzorcov



D znamená -CO-NR₃- alebo NR₃-CO-skupinu, prípadne hydroxy-, alkoxy-, R₃R₄N-, R₃O-CO-, R₆CO-NR₃-, R₆O-CO-NR₃-, R₆SO₂-NR₃- alebo R₃R₄N-CO-NR₅-skupinou substituovanú priamu alebo rozvetvenú alkylénovú alebo alkenylénovú skupinu, kde každá alkylénová časť môže obsahovať 1 až 5 atómov uhlíka a alkenylénová časť 2 až 5 atómov uhlíka a R₃ až R₆ majú vyššie definovaný význam,

fenylovú skupinu, ktorá môže byť mono alebo disubstituovaná atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alkyl-, trifluórmetyl-, hydroxy- alebo alkoxyskupinami,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu, ktorá v uhľikovom zvyšku môžu byť substituovaná vždy alkylovou alebo alkoxylovou skupinou,

cyklohexylovú skupinu, v ktorej jedna alebo dve >CH-jednotky môžu byť nahradené vždy atómom dusíka, pričom metylénová skupina, susediaca s karbonylovou skupinou môže byť nahradená karbonylovou skupinou alebo

cez zvyšok W_1 s atómom ktoréhokoľvek zo zvyškov X_1 až X_5 nachádzajúcim sa v kruhu, spojenú alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, v ktorej W^1 predstavuje NR_3 -skupinu, kde R_3 má vyššie definovaný význam, atóm kyslíka alebo atóm síry, kde atóm kyslíka alebo atóm síry zvyšku W_1 nemôže byť priamo naviazaný na atóm dusíka päťčlenného heterocyklu,

E znamená väzbu, pričom súčasne C nemôže znamenať väzbu a A 1-metyl- alebo 1-benzyl-4-piperazinylovú skupinu alebo

prípadne hydroxy-, alkoxy-, R_3R_4N -, R_6CO-NR_3 -, $R_6SO_2-NR_3$ - alebo $R_3R_4N-CO-NR_5$ -skupinou substituovanú priamu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, kde R_3 až R_6 majú už definovaný význam alebo

alkylénovú skupinu spojenú cez zvyšok W_2 so zvyškom D, kde W_2 predstavuje atóm kyslíka alebo síry, NR_3 -, $-(R_6CO)N$ -, $-(R_6SO_2)N$ -skupinu, kde R_3 a R_6 majú už definovaný význam a kde atóm kyslíka alebo síry zvyšku W_2 nie je priamo naviazaný na atóm dusíka zvyšku D a

R_b znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, fenylalkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú s 5 až 7 atómami uhlíka alebo $R_1-CO-O-(R_2CH)$ -skupinu, v ktorej R_1 a R_2 majú skôr definovaný význam, pričom vzdialenosť medzi najvzdialenejším atómom dusíka skupiny A a skupinou $COOR_b$ je najmenej 11 väzieb,

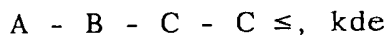
tretí zo zvyškov X_1 až X_5 predstavuje $\text{HN}<$, $\text{R}_6\text{N}<$, $\text{R}_7\text{C}\leq$ alebo $(\text{R}_7)_2\text{C}<$ skupinu alebo N-atóm, kde R_6 má už definovaný význam a R_7 znamená atóm vodíka, alkylovú alebo fenylovú skupinu,

štvrtý zo zvyškov X_1 až X_5 predstavuje atóm kyslíka, síry alebo dusíka alebo $\text{R}_7\text{C}\leq$ skupinu, kde R_7 má už definovaný význam,

piaty zo zvyškov X_1 až X_5 znamená atóm dusíka, $\text{R}_7\text{C}\leq$ alebo $(\text{R}_7)_2\text{C}<$ skupinu, kde R_7 má už definovaný význam,

alebo tiež dva susediace zvyšky zo zvyškov X_1 až X_5 spolu znamenajú o-fenylénovú skupinu,

najmä tie zlúčeniny, kde
jeden zo zvyškov X_1 až X_5 znamená skupinu vzorca



A znamená prípadne v uhlíkovom zvyšku 1 až 4 metylovými skupinami, hydroxy-, metoxy-, kyano- alebo aminokarbonylovou skupinou substituovanú 1,3-pyrolidinyľ-, 1,3-piperidyl- alebo 1,4-piperidyl skupinu, kde uvedené pyrolidinyľ- a piperidinyľskupiny sú v polohe 1 substituované zvyškom R_a a

R_a znamená atóm vodíka, metylovú skupinu, etylovú skupinu, benzylovú skupinu alebo alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 2 až 6 atómami uhlíka,

1,4-piperazinyľ- alebo 3,4-dehydro-1,4-piperidylskupinu, ktoré sú každá v polohe 1 substituované zvyškom R_a a R_a má skôr uvedený význam,

pyridylovú alebo chinuklidinylovú skupinu alebo tiež, keď

D znamená R_6 -SO₂-NR₃-skupinou substituovanú etylénovú skupinu, kde

R₃ znamená atóm vodíka, metyl- alebo etylskupinu a

R₆ znamená alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka alebo fenylskupinu alebo

E predstavuje amino-, R_6 CO-NR₃-, R_6 SO₂-NR₃- alebo hydroxyskupinou substituovanú etylénovú skupinu, kde R₃ až R₆ majú vyššie definovaný význam,

fenylovú skupinu, ktorá je substituovaná v polohe 4 skupinou R_aNH-C(=NH)-,

B znamená väzbu, -CH₂-CH₂-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONR₃- alebo R₃NCO-skupinu, kde R₃ má vyššie definovaný význam a atóm kyslíka alebo dusíka zvyšku B nie je priamo spojený s atómom dusíka zvyšku A alebo päťčlenného heterocyklu,

C znamená fenylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná atómom chlóru alebo metylovou skupinou,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyridazinylénovú skupinu alebo 1,4-piperidinylénovú skupinu alebo

tiež, pokiaľ A neznamená pyridylovú skupinu a súčasne B neznamená etylén- alebo -CONH-skupinu, väzbu, kde súčasne B len vtedy môže znamenať väzbu, ak A predstavuje amidino-fenylovú skupinu,

druhý zo zvyškov X₁ až X₅ znamená skupinu vzorcov

R_bO - CO - E - D - N <, alebo

R_bO - CO - E - D - C ≤, kde

D znamená -CO-NR₃- alebo NR₃-CO-skupinu, kde R₃ má vyššie

definovaný význam alebo priamu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka,

skupinou $R_6SO_2-NR_3$ -substituovanú etylénovú skupinu,

fenylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná atómom chlóru alebo metylovou skupinou,

1,4-cyklohexylénovú skupinu alebo

cez $-NR_3$ -skupinu, kde R_3 má vyššie definovaný význam, s kruhovým atómom ktoréhokoľvek zo zvyškov X_1 až X_5 spojenú alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

E znamená väzbu, pričom súčasne C neznamená väzbu a A 1-metyl- alebo 1-benzyl-4-piperazinylovú skupinu alebo

prípadne R_6CO-NR_3 - alebo $R_6SO_2-NR_3$ -skupinou substituovanú etylénovú skupinu, kde R_3 až R_6 majú už definovaný význam alebo

$-O-CH_2$ - alebo $-NR_3-CH_2$ -skupinu, kde R_3 majú vyššie definovaný význam a

R_b znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú s 5 až 6 atómami uhlíka, pričom vzdialenosť medzi najvzdialenejším atómom dusíka skupiny A a skupinou $COOR_b$ je najmenej 11 väzieb,

tretí zo zvyškov X_1 až X_5 znamená $HN<$, $R_6N<$ alebo $R_7C\leq$ skupinu alebo N-atóm, kde R_6 má už definovaný význam a R_7 znamená atóm vodíka, metylovú alebo etylovú skupinu,

štvrtý zo zvyškov X_1 až X_5 predstavuje atóm dusíka, síry alebo kyslíka alebo $R_7C\leq$ skupinu, kde R_7 má už definovaný význam,

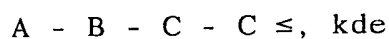
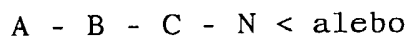
piaty zo zvyškov X_1 až X_5 znamená atóm dusíka, $R_7C\leq$ skupinu,

kde R_7 má už definovaný význam,

alebo tiež dva susediace zvyšky zo zvyškov X_1 až X_5 spoločne znamenajú o-fenylénovú skupinu,

ich tautoméry, ich stereoizoméry včítane ich zmesí a ich soli, najmä ich fyziologicky prijateľné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo bázami.

Zvlášť výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca uvedeného vyššie sú tie, kde prvý zo zvyškov X_1 až X_5 znamená skupinu vzorca



A znamená v polohe 1 zvyškom R_a substituovanú 4-piperidylovú skupinu, kde

R_a znamená atóm vodíka, benzylovú skupinu alebo alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 2 až 6 atómami uhlíka,

1,4-piperazinylovú skupinu, ktorá v polohe 1 je substituovaná zvyškom R_a , kde R_a má skôr uvedený význam,

alebo tiež, keď

D znamená R_6 -SO₂-NR₃-skupinou substituovanú etylénovú skupinu, kde

R_3 znamená atóm vodíka a

R_6 znamená alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka,

fenylovú skupinu, ktorá je substituovaná v polohe 4 skupinou NH₂-C(=NH)-,

B znamená väzbu, -CH₂-CH₂- alebo -CH₂O-skupinu,

C znamená fenylénovú alebo 1,4-piperidinylenovú skupinu alebo ak B súčasne neznámená väzbu, tiež väzbu,

druhý zo zvyškov X_1 až X_5 znamená skupinu vzorcov



D znamená -CO-NH-skupinu, alkylénovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, fenylénovú skupinu, 1,4-cyklohexylénovú skupinu alebo $R_6-SO_2-NR_3$ -skupinou substituovanú etylénovú skupinu,

E znamená väzbu, kedy súčasne C nemôže znamenať väzbu a A 1-benzyl-4-piperazinylovú alebo etylénovú skupinu alebo

R_b znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, kde vzdialenosť medzi najvzdialenejším atómom dusíka skupiny A a skupinou $COOR_b$ je najmenej 11 väzieb,

tretí zo zvyškov X_1 až X_5 znamená fenyl- $N<$ alebo $R_7C\leq$ skupinu alebo N-atóm, kde R_7 znamená atóm vodíka, metylovú alebo etylovú skupinu,

štvrtý zo zvyškov X_1 až X_5 znamená atóm dusíka, síry alebo kyslíka alebo $R_7C\leq$ skupinu, kde R_7 má už definovaný význam,

piaty zo zvyškov X_1 až X_5 znamená atóm dusíka,

ich tautoméry, ich stereoizoméry včítane ich zmesí a ich soli, najmä ich fyziologicky prijateľné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo bázami.

Ďalej sú uvedené zvlášť výhodné zlúčeniny:

- i) 2-(trans-4-karboxy-cyklohexyl)-5-[4-(4-piperidyl)-fenyl]-1,3,4-tiadiazol,
- ii) 2-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-tiadiazol,
- iii) 1-[6-(4-amidino)fenyl]-3-pyridaziny]-4-[2-(n-bután-sulfonylamino)-2-karboxyetyl]imidazol,

- iv) 1-[6-(4-amidínofenyl)-3-pyridaziny]-4-[2-(n-bután-sulfonylamino)-2-(metoxykarbonyl-etyl)imidazol,
- v) 2-[trans-4-(izobutylkarbonyl)cyklohexyl]-5-[4-(4-piperidiny)fenyl]-1,3,4-tiadiazol a
- vi) 2-[trans-4-(etoxycarbonyl)cyklohexyl]-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-tiadiazol,

a ich soli.

Podľa vynálezu sa získajú zlúčeniny napríklad nasledujúcimi spôsobmi:

- a) na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde druhý zo zvyškov X_1 až X_5 predstavuje $R_bO-CO-E-D-CH<$ alebo $R_bO-CO-E-D-C\leq$ skupinu:

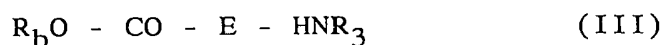
Reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II



kde

X_1 až X_5 majú vyššie definovaný význam s tým obmedzením, že druhý zvyšok zo zvyškov X_1 až X_5 znamená $HO-CO-CH<$ alebo $HO-CO-C\leq$ skupinu alebo jej reakcie schopného derivátu,

so zlúčeninou všeobecného vzorca III



kde

R_3 , R_b a E majú vyššie definovaný význam.

Reakcia sa výhodne vykonáva v rozpúšťadle alebo zmesi

rozpúšťadiel ako je metylénchlorid, dimetylformamid, dimetylsulfoxid, benzén, toluén, chlórbenzén, tetrahydrofurán, benzén/tetrahydrofurán alebo dioxán, prípadne za prítomnosti činidiel odoberajúcich vodu, nap. za prítomnosti izobutyl-esteru kyseliny chlórnmravčej, tionylchloridu, trimetylchlórsilánu, kyseliny chlorovodíkovej, kyseliny metánsulfónovej, p-toluénsulfónovej, chloridu fosforitého, chloridu fosforečného, N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu, N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu/N-hydroxy-sukcínimidu, 2-[(1H)-benzotriazolyl]-1,1,3,3-tetrametyluróniových solí, N,N'-tionylldiimidazolu, N,N'-karbonyldiimidazolu alebo trifenyľfosfín/chloridu uhličitého, prípadne za prítomnosti dimetylaminopyridínu alebo 1-hydroxy-benzotriazolu a/alebo bázy ako je trietylamin, N-etyl-diizopropylamin alebo N-metyl-morfolín, výhodne pri teplotách medzi -10 až 150 °C, najmä pri teplotách medzi 0 až 50 °C.

b) Na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R_a predstavuje atóm vodíka:

Odštiepi sa chrániaci zvyšok zo zlúčeniny všeobecného vzorca IV



kde

X_1 až X_5 majú vyššie definovaný význam s tou výnimkou, že R_a znamená alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 2 až 6 atómami uhlíka, fenylalkoxykarbonylovú skupinu, alkenyl-oxykarbonylovú skupinu s celkom 4 až 6 atómami uhlíka, cykloalkoxykarbonylovú skupinu s celkom 6 až 8 atómami uhlíka alebo odštiepiteľnú skupinu, chrániacu imino-skupinu ako je acetyl-, trifluóracetyl-, benzoyl-, benzyl-, metoxybenzyl- alebo 2,4-dimetoxybenzylskupina,

pomocou hydrolýzy, hydrogenolýzy alebo termolýzy.

Hydrolýza sa výhodne vykonáva buď za prítomnosti kyseliny ako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina octová, kyselina octová/kyselina chlorovodíková, kyselina trichlóroctová alebo kyselina trifluóroctová alebo za prítomnosti bázy ako je hydroxid lítny, hydroxid sodný alebo hydroxid draselný vo vhodnom rozpúšťadle ako je voda, metanol, voda/metanol, etanol, voda/etanol, voda/izopropanol, voda/tetrahydrofurán, éter/dioxán alebo voda/dioxán pri teplotách medzi -10°C a 120°C , napr. pri teplotách medzi teplotou miestnosti a teplotou varu reakčnej zmesi.

Pri kyslej hydrolýze môžu byť súčasne podľa použitých podmienok tiež hydrolyticky odštiepené iné hydrolyticky odštiepiteľné skupiny prítomné v zlúčenine vzorca IV ako je alkoxykarbonyl- alebo fenylalkoxykarbonylskupina.

Ak napríklad R_a znamená terc.butyloxykarbonylskupinu, môže byť táto terc.butylskupina tiež odštiepená kyselinou ako je kyselina trifluóroctová, kyselina chlorovodíková, kyselina mravčia, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina sírová, kyselina fosforečná alebo kyselina polyfosforečná, v inertnom rozpúšťadle ako je metanol, metylénchlorid, chloroform, benzén, toluén, tetrahydrofurán, dioxán, éter/dioxán alebo éter/dioxán/metanol, výhodne pri teplotách medzi -10°C až 120°C , napr. pri teplotách medzi 0 až 60°C alebo tiež tepelne napríklad v inertnom rozpúšťadle ako je metylénchlorid, chloroform, benzén, toluén, tetrahydrofurán alebo dioxán a prípadne za prítomnosti katalytického množstva kyseliny ako je kyselina p-toluénsulfónová, kyselina sírová, kyselina fosforečná alebo kyselina polyfosforečná, výhodne pri teplote varu použitého rozpúšťadla, napr. pri teplotách medzi 40°C až 100°C .

Ak napríklad R_a znamená benzyloxykarbonylskupinu, môže sa benzylová skupina tiež odštiepiť hydrogenolyticky za prítomnosti hydrogenáčného katalyzátora ako je paládium na uhlí vo vhodnom rozpúšťadle ako je metanol, etanol, etanol/voda,

Ľadová kyselina octová, etylester kyseliny octovej, dioxán alebo dimetylformamid, výhodne pri teplotách medzi 0 až 50 °C, napr. pri teplote miestnosti a pri tlaku vodíka 0,1 až 1 MPa. Pri hydrogenolýze môžu súčasne byť redukované iné zvyšky, napr. nistroskupina na aminoskupinu alebo benzyl-oxyskupina na hydroxyskupinu a benzylaminoskupina na aminoskupinu. Okrem toho môžu súčasne byť hydrogenované prítomné C=C dvojité väzby.

c) Na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R_b predstavuje atóm vodíka:

Odštiepi sa chrániaci zvyšok zo zlúčeniny všeobecného vzorca V



kde

X_1 až X_5 majú vyššie uvedený význam a tým už vyššie uvedeným opatrením, že R_b znamená alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka, fenyalkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl- alebo cykloalkylalkylovú skupinu vždy s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti alebo odštiepiteľný chrániaci zvyšok karboxyskupiny ako je trimetylsilyl-, metoxybenzyl-, 2,4-dimetoxybenzyl- alebo tetrahydropyranylskupina,

pomocou hydrolýzy, hydrogenolýzy alebo termolýzy.

Hydrolýza sa účelne vykonáva buď za prítomnosti kyseliny ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina octová, kyselina octová/kyselina chlorovodíková, kyselina trichlóroctová alebo kyselina trifluóroctová alebo za prítomnosti bázy ako je hydroxid lítny, hydroxid sodný alebo hydroxid draselný vo vhodnom rozpúšťadle

ako je voda, metanol, voda/metanol, etanol, voda/etanol, voda/izopropanol, voda/tetrahydrofurán, voda/dioxán alebo pri teplotách medzi $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, napr. pri teplotách medzi teplotou miestnosti a teplotou varu reakčnej zmesi.

Pri kyslej hydrolýze môžu byť súčasne podľa použitých podmienok odštiepené tiež iné v zlúčenine vzorca V prípadne prítomné hydrolyticky odštiepiteľné skupiny ako je acetyl-, trifluóracetyl-, benzoyl, terc.butyloxykarbonyl- alebo benzyloxykarbonylskupina.

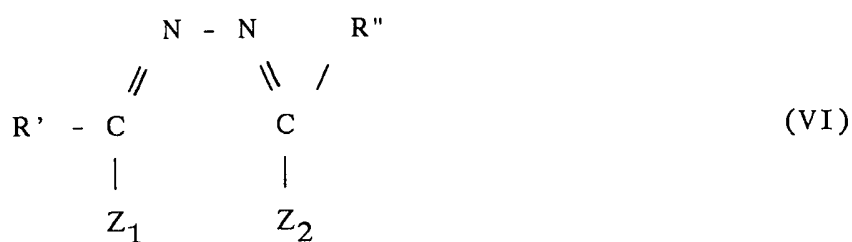
Ak napríklad R_a znamená terc.butylskupinu, môže byť táto terc.butylskupina odštiepená tiež spracovaním s kyselinou ako je kyselina trifluóroctová, kyselina chlorovodíková, kyselina mravčia, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina sírová, kyselina fosforečná alebo kyselina polyfosforečná, v inernom rozpúšťadle ako je metylénchlorid, chloroform, benzén, toluén, tetrahydrofurán alebo dioxán, výhodne pri teplotách medzi $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, napr. pri teplotách medzi 0 až $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ alebo tiež termicky napríklad v inernom rozpúšťadle ako je metylénchlorid, chloroform, benzén, toluén, tetrahydrofurán alebo dioxán a prípadne za prítomnosti katalytického množstva kyseliny ako je kyselina p-toluénsulfónová, kyselina sírová, kyselina fosforečná alebo kyselina polyfosforečná, výhodne pri teplote varu použitého rozpúšťadla, napr. pri teplotách medzi $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ak napríklad R_a znamená benzylskupinu, môže byť benzylová skupina odštiepená aj hydrogenolyticky za prítomnosti hydrogenačného katalyzátora ako je paládium na uhlí vo vhodnom rozpúšťadle ako je metanol, etanol, etanol/voda, ľadová kyselina octová, etylester kyseliny octovej, dioxán alebo dimetylformamid, výhodne pri teplotách medzi 0 až $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, napr. pri teplote miestnosti a pri tlaku vodíka $0,1$ až 1 MPa . Pri hydrogenolýze môžu súčasne byť redukované iné zvyšky, napr. nistroskupina na aminoskupinu alebo benzyloxyskupina na hydroxyskupinu a benzylamino- alebo benzyloxykarbonylaminoskupina na aminoskupinu. Okrem toho môže byť súčasne

hydrogenovaná C=C dvojitá väzba na jednoduchú väzbu.

d) Na výrobu 1,3,4-oxadiazol-, 1,2,4-triazol- a 1,3,4-tiazolderivátov všeobecného vzorca I:

Cyklizuje sa prípadne v reakčnej zmesi pripravená zlúčenina všeobecného vzorca VI



kde

Z_1 a Z_2 , ktoré môžu súčasne byť rovnaké alebo rozdielne, predstavujú atóm halogénu, prípadne R_6 substituované aminoskupiny, hydroxy-, alkoxy-, merkapt- alebo alkylmerkaptoskupiny, jeden zo zvyškov

R' alebo R'' znamená A-B-C-skupinu a druhý zvyšok R' alebo R'' $\text{R}_b\text{O}-\text{CO}-\text{E}-\text{D}$ -skupinu

a v prípade potreby sa potom vykoná alkylácia.

Reakcia sa účelne vykonáva v rozpúšťadle ako je tetrahydrofurán, dioxán, 1,2-dichlórbenzén alebo pyridín pri teplotách až do teploty varu použitého rozpúšťadla, napr. pri teplotách medzi 20 až 180 °C.

Ak v zlúčenine všeobecného vzorca VI znamená Z_1 a Z_2 vždy hydroxyskupinu, vykonáva sa reakcia výhodne za prítomnosti činidla, odoberejúceho vodu ako je tionylchlorid, na výrobu 1,3,4-tiadiazolderivátu sa reakcia vykonáva výhodne za prítomnosti reagentu zavádzajúcej síru, ako je 2,4-bis-(4-metoxyfenyl)-1,3-ditia-2,4-difosfoetán-2,4-disulfid a na výrobu 1,3,4-triazolderivátu sa reakcia výhodne vykonáva za prítomnosti činidla, zavádzajúceho halogén ako je chlorid fosforitý a za prítomnosti anilínu.

Na výrobu ostatných 1,2,4-triazolderivátov sa zlúčenina všeobecného vzorca VI, kde jeden zo zvyškov Z_1 alebo Z_2 znamená hydroxyskupinu a druhý zo zvyškov Z_1 alebo Z_2 aminoskupinu, cyklizuje a prípadne potom ak je to žiaduce alkyluje.

Následná alkylácia sa účelne vykonáva v rozpúšťadle ako je metylénchlorid, tetrahydrofurán, dioxán, dimetylsulfoxid alebo dimetylformamid, prípadne za prítomnosti bázy ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný alebo hydroxid sodný alebo za prítomnosti terciárnej organickej bázy, ako je N-etyl-diizopropylamín alebo N-metyl-morfolín, ktoré súčasne môžu slúžiť ako rozpúšťadlo, pri teplotách medzi -30 až 100 °C, výhodne však pri teplotách medzi -10 až 80 °C.

e) Na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde A predstavuje fenylovú skupinu, ktorá v polohe 4 je substituovaná R_a HN-C(=NH)-skupinou.

Reakciou prípadne v reakčnej zmesi vytvorenej zlúčeniny všeobecného vzorca VII



kde

X_1 až X_5 majú vyššie definovaný význam s tým opatrením, že A predstavuje fenylovú skupinu, ktorá v polohe 4 je substituovaná Z_3 -C(=NH)-skupinou, kde Z_3 predstavuje alkoxy-, aralkoxyskupinu ako je metoxy-, etoxy-, n-propoxy-, izopropoxy- alebo benzyloxyskupina alebo alkyltioskupinu alebo aralkyltioskupinu ako je metyltio-, etyltio-, n-propyltio- alebo benzyltioskupina alebo aminoskupinu,

s aminoskupinou všeobecného vzorca VIII



kde

R_a predstávuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka.

Reakcia sa účelne vykonáva v rozpúšťadle ako je metanol, etanol, n-propanol, voda, metanol/voda, tetrahydrofurán alebo dioxán pri teplotách medzi 0 až 150, výhodne pri teplotách medzi 20 až 120 °C, so zodpovedajúcim voľným aminorom alebo so zodpovedajúcou adičnou soľou kyseliny ako je napríklad uhličitan amónny alebo octan amónny.

Zlúčenina všeobecného vzorca VII sa napríklad získa reakciou zodpovedajúceho nitrilu so zodpovedajúcim alkoholom ako je metanol, etanol, n-propanol, izopropanol alebo benzylalkohol za prítomnosti kyseliny ako je kyselina chlorovodíková alebo za prítomnosti zodpovedajúceho alkoholátu ako je etylát sodný alebo reakciou zodpovedajúceho amidu s trialkyloxóniovou soľou ako je trietyloxónium-tetrafluoroborát v rozpúšťadle ako je metylénchlorid, tetrahydrofurán alebo dioxán pri teplotách medzi -10 až 50 °C, výhodne však pri teplotách medzi 0 až 20 °C alebo zodpovedajúceho nitrilu so sírovodíkom, výhodne v rozpúšťadle ako je pyridín alebo dimetylformamid a za prítomnosti bázy ako je trietylamín s nasledujúcou alkyláciou vytvoreného tioamidu zodpovedajúcim alkyl- alebo aralkylhalogenidom.

f) Na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde A predstavuje fenyľskupinu, ktorá v polohe 4 je substituovaná $R_aNH-C(=NH)$ -skupinou:

Reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IX



kde

X_1 až X_5 majú vyššie definovaný význam s tou podmienkou, že A predstavuje fenylovú skupinu, ktorá v polohe 4 je substituovaná kyanoskupinou,

s hydroxyamínom a potom redukciou takto získaného amidoxímu.

Reakcia s hydroxyamínom sa účelne vykonáva v rozpúšťadle ako je metanol, etanol, n-propanol, voda, metanol/voda, etanol/voda, tetrahydrofurán alebo dioxán, prípadne za prídavku bázy ako je napríklad uhličitan sodný pri teplotách medzi 0 až 100 °C, výhodne pri teplotách medzi 20 až 80 °C, buď s voľným hydroxyamínom alebo so zodpovedajúcou adičnou soľou s kyselinou ako je napríklad hydrochlorid.

Nasledujúca redukcia sa výhodne vykonáva vo vodnom rozpúšťadle ako je metanol, metanol/voda, metanol/amoniak, metanol/voda/amoniak, metanol/kyselina chlorovodíková, etanol, éter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetylformamid alebo ľadová kyselina octová za prítomnosti katalyticky spracovaného vodíka, napr. vodíka za prítomnosti Raney-niklu, platiny alebo paládia na uhlí pri teplotách medzi 0 až 100 °C, výhodne pri teplotách medzi 20 až 80 °C.

g) Na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde A predstavuje fenylskupinu, kde táto skupina je v polohe 4 substituovaná $R_aNH-C(=NH)$ -skupinou:

Reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IX



kde

X_1 až X_5 majú vyššie uvedený význam a tou podmienkou, že A predstavuje fenylovú skupinu, ktorá je v polohe 4 substituovaná kyanoskupinou,

so zodpovedajúcim alkylchlóralumíniumamidom.

Reakcia sa účelne vykonáva vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v benzéne, toluéne, pri teplotách medzi 0 až 100 °C, výhodne ale pri teplote medzi 20 až 80 °C a takto získaný alumíniumkomplex sa potom hydrolyticky rozloží, výhodne pomocou suspenzie silikagélu v chloroforme (vid'. R. S. Garigipati, Tetrahedron Letters 31, 1969 (1990)).

h) Na výrobu 1,3-tiazolov a imidazolov všeobecného vzorca I:

Reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca X



so zlúčeninou všeobecného vzorca XI



kde

jeden zo zvyškov R' alebo R'' predstavuje A-B-C-skupinu a druhý zo zvyškov R' alebo R'' predstavuje $R_bO-CO-E-D$ -skupinu,

Z_4 predstavuje nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu ako je atóm chlóru, brómu alebo jódu a

U predstavuje atóm síry alebo iminoskupinu.

Reakcia sa účelne vykonáva v rozpúšťadle ako je metanol, etanol alebo izopropanol prípadne za prítomnosti bázy ako uhličitanu sodného pri zvýšených teplotách, napr. pri teplote varu použitého rozpúšťadla.

i) Na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R_a má s výnimkou atómu vodíka definovaný význam a B predstavuje $-CH_2O-$ skupinu:

Reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XII



kde

A má vyššie uvedený význam s tým opatrením, že R_a má s výnimkou vodíka vyššie definovaný význam a Z_5 predstavuje nukleofilnú odštiepitelnú skupinu ako je atóm halogénu alebo sulfonyloxyskupinu, napr. metánsulfonyloxyskupinu, atóm chlóru alebo brómu,

so zlúčeninou všeobecného vzorca XIII



kde

X_1 až X_5 majú vyššie definovaný význam s tým opatrením, že jeden zo zvyškov X_1 až X_5 znamená $HO-C-CH<-$ alebo $HO-C-C\equiv$ skupinu, kde C má už vyššie definovaný význam alebo

s jej soľou s alkalickým kovom alebo kovom alkalických zemín ako je soľ lítna, sodná, draselná, cézna, horečnatá alebo vápenatá.

Reakcia sa účelne vykonáva v rozpúšťadle ako je tetrahydrofurán, acetón, dioxán, dimetylsulfoxid, sulfolan, dimetylfarmamid alebo dimetylacetamid za prítomnosti anorganickej bázy ako je uhličitán draselný, uhličitán cézny, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrid sodný alebo terc.butylát draselný alebo za prítomnosti terciárnych organických bázy ako je N-etyl-diizopropylamín, ktoré môžu prípadne slúžiť tiež ako rozpúšťadlo a prípadne za prítomnosti katalyzátora fázového prenosu ako je polyetylénglykol-750-monoetyléter na polystyrole alebo hexadecyl-trimetylamóniumchlorid pri teplotách medzi 0 až 180 °C, výhodne pri teplotách medzi 10 až 160 °C.

j) Na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde jeden zo

zvyškov X_1 až X_5 predstavuje A-B-C-N< alebo $R_bO-CO-E-D-N\equiv$ skupinu:

Alkyláciou zlúčeniny všeobecného vzorca XIV



kde

X_1 až X_5 majú vyššie definovaný význam s tým opatrením, že jeden zo zvyškov X_1 až X_5 predstavuje iminoskupinu,

zlúčeninou všeobecného vzorca XV



kde

W predstavuje A-B-C- alebo $R_bO-CO-E-D$ -skupinu, kde A až D majú skôr definovaný význam a

Z_6 predstavuje nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu, ako je atóm halogénu alebo sulfonyloxyskupina, napr. metán-sulfonyloxyskupina, atóm chlóru alebo brómu.

Alkylácia sa účelne vykonáva v rozpúšťadle alebo v zmesi rozpúšťadiel ako je metylénchlorid, dimetylformamid, dimetylsulfoxid, benzén, chlórbenzén, tetrahydrofurán, benzén/tetrahydrofurán alebo dioxán za prítomnosti činidla, ktorá viaže kyselinu, napr. alkoholátu ako je terc.butylát draselný, hydroxid alkalického kovu ako je hydroxid sodný alebo draselný, uhličitanu alkalického kovu ako je uhličitan draselný, amidu alkalického kovu ako je hydrid sodný, výhodne pri teplotách medzi 0 až 150 °C, najmä pri teplotách medzi 0 až 50 °C.

k) Na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R_b predstavuje $R_1-CO-O-(R_2CH)$ -skupinu, kde R_1 až R_2 majú už skôr definovaný význam, alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka, fenylalkylovú

skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl- alebo cykloalkylalkylskupinu vždy s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti:

Esterifikáciou zlúčeniny všeobecného vzorca XVI



kde

X_1 až X_5 majú už skôr definovaný význam s tým opatrením, že R_b predstavuje atóm vodíka,

zlúčeninou všeobecného vzorca XVII



kde

R_b' znamená R_1 -CO-O-(R_2 CH)-skupinu, kde R_1 až R_2 majú už skôr definovaný význam, alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka, fenylalkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú alebo cykloalkylalkylovú skupinu vždy s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a

Z_7 predstavuje hydroxyskupinu alebo nukleofilnú odštiepiateľnú skupinu ako je atóm halogénu alebo sulfonyloxyskupinu, napr. atóm chlóru, brómu alebo jódu, metán-sulfonyloxy- alebo p-toluénsulfonyloxyskupinu.

Esterifikácia sa účelne vykonáva vo vhodnom rozpúšťadle, napr. v zodpovedajúcom alkohole ako je metanol, etanol alebo izopropanol, metylénchlorid, tetrahydrofurán, dioxán, pyridín, toluén alebo dimetylsulfoxid za prítomnosti kyseliny aktivujúceho a/alebo vodu odoberajúceho činidla ako je chlorovodík, konc. kyselina sírová, tionylchlorid, etylester kyseliny chlórmravčej, karbonyldiimidazol alebo N,N'-dicyk-

lohexylkarbodiimid alebo ich izomočovínové estery, prípadne za prítomnosti urýchľovačov reakcie ako je chlorid medi, esterifikáciou napr. vhodným zodpovedajúcim diesterom kyseliny uhličitej alebo reakciou s vhodným zodpovedajúcim halogenidom, výhodne za prítomnosti bázy ako je uhličitan draselný a prípadne za prítomnosti činidla, urýchľujúceho reakciu, ako je jodid draselný pri teplotách medzi 0 až 100 °C, výhodne pri teplotách medzi 20 °C a teplotou varu použitého rozpúšťadla.

Ak Z_7 znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu, vykonáva sa reakcia výhodne so soľou zlúčeniny všeobecného vzorca XVI s alkalickým kovom.

Pri týchto opísaných reakciách môžu byť prípadne prítomné reaktívne skupiny ako hydroxy-, karboxy-, amino-, alkylamino- alebo iminoskupiny počas reakcie chránené obvyklými reakčnými skupinami, ktoré sa po reakcii opäť odštiepia.

Do úvahy napríklad prichádzajú ako chrániaci zvyšok hydroxyskupiny trimetylsilyl-, acetyl-, benzoyl-, terc.butyl-, trityl-, benzyl- alebo tetrahydropyranylskupiny, ako chrániace zvyšky karboxylovej skupiny trimetylsilyl-, metyl-, etyl-, terc.butyl-, benzyl- alebo tetrahydropyranyl skupina a ako chrániaci zvyšok amino-, alkylamino- alebo iminoskupiny acetyl-, trifluóracetyl-, benzoyl-, etoxykarbonyl-, terc.butoxykarbonyl-, benzoyloxykarbonyl-, benzyl-, metoxybenzyl- alebo 2,4-dimetoxybenzylskupina a pre aminoskupinu navyše ftalylskupina.

Prípadne neskôr vykonávané odštiepenie použitého chrániaceho zvyšku sa napríklad vykonáva hydrolyticky vo vodnom rozpúšťadle, napr. vo vode, izopropanole/vode, tetrahydrofuráne/vode alebo dioxáne/vode, za prítomnosti kyseliny ako je kyselina trifluóroctová, kyselina chlorovodíková alebo kyselina sírová alebo za prítomnosti bázy alkalického kovu ako je hydroxid lítny, hydroxid sodný alebo hydroxid draselný

alebo prostredníctvom éterového štiepenia, napr. za prítomnosti jódtrimetylsilánu, pri teplotách medzi 0 až 100 °C, výhodne pri teplotách medzi 10 až 50 °C.

Odštiepenie benzylového, metoxybenzylového alebo benzyloxykarbonylového zvyšku sa vykonáva napríklad hydrogenolyticky, napr. s vodíkom za prítomnosti katalyzátora ako je paládium na uhlí v rozpúšťadle ako je metanol, etanol, etylester kyseliny octovej, dimetylformamid, dimetylformamid/acetón alebo ľadová kyselina octová, prípadne za prídavku kyseliny ako je kyselina chlorovodíková pri teplotách medzi 0 až 50 °C, výhodne pri teplote miestnosti a pri tlaku vodíka 0,1 až 0,7 MPa, výhodne 0,3 až 0,5 MPa.

Odštiepenie metoxybenzylovej skupiny sa môže tiež vykonávať za prítomnosti oxidačného činidla ako je dusičnan céričitoamónny v rozpúšťadle ako je metylénchlorid, acetonitril alebo acetonitril/voda pri teplotách medzi 0 až 50 °C, výhodne pri teplote miestnosti. Odštiepenie 2,4-dimetoxybenzylového zvyšku sa výhodne vykonáva v kyseline trifluóroctovej za prítomnosti anizolu.

Odštiepenie terc.butyl- alebo terc.butyloxykarbonylového zvyšku sa výhodne vykonáva spracovaním s kyselinou ako je kyselina trifluóroctovej alebo chlorovodíková za použitia rozpúšťadla ako je metylénchlorid, dioxán alebo éter.

Odštiepenie ftalylového zvyšku sa výhodne vykonáva za prítomnosti hydrazínu alebo primárneho amínu ako je metylamín, etylamín alebo n-butylamín v rozpúšťadle ako je metanol, etanol, izopropanol, toluén/voda alebo dioxán pri teplotách medzi 20 až 50 °C.

Odštiepenie alyloxykarbonylového zvyšku sa vykonáva spracovaním s katalytickým množstvom tetrakis-(trifenylfosfín)paládia výhodne v rozpúšťadle ako je tetrahydrofurán a výhodne za prítomnosti prebytku bázy ako je morfolín alebo 1,3-dimedón pri teplotách medzi 0 až 100 °C, výhodne pri

teplote miestnosti a pod inertným plynom alebo spracovaním s katalytickým množstvom tris-(trifenyľfosfín)ródneho chloridu v rozpúšťadle ako je vodný etanol a prípadne za prítomnosti bázy ako je 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán pri teplotách medzi 20 až 70 °C.

Ďalej sa môžu získané zlúčeniny všeobecného vzorca I ako už bolo uvedené, rozdeliť na svoje enantioméry a/alebo diastereoméry. Môžu tak byť rozdelené napríklad cis-/trans- zmesi na svoje cis- a trans- izoméry a chirálne zlúčeniny na svoje enantioméry.

Je tak možné rozdeliť napríklad získané cis-/trans- zmesi chromatografiou na ich cis- a trans- izoméry, získané zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré sú prítomné ako racemáty, rozdeliť osebe známymi metódami (viď. Allinger N. L. a Eliel E. L. v "Topics in Stereochemistry", zv. 6, Wiley Interscience, 1971) na ich optické antipódy a zlúčeniny všeobecného vzorca I s aspoň 2 stereogénnymi centrami na základe ich fyzikálno-chemických odlišností osebe známymi metódami, napr. chromatografiou a/alebo frakčnou kryštalizáciou, na ich diastereoméry, ktoré, v prípade, že sa vyskytujú v racemickej forme, rozdeliť na enantioméry, ako už bolo uvedené.

Delenie enantiomérov sa výhodne vykonáva delením na kolóne na chirálnych fázach alebo rekryštalizáciou z opticky aktívneho rozpúšťadla alebo reakciou s opticky aktívnou substanciou, ktorá tvorí s racemickou zlúčeninou soli alebo deriváty ako napr. ester alebo amid, najmä s kyselinami a ich aktivovanými derivátmi alebo alkoholmi a delením týmto spôsobom získaných diastereomérnych zmesí solí alebo derivátov, napr. na základe rôznych rozpustností, pričom sa z čistých diastereomérnych solí alebo derivátov uvoľnia potom antipódy pôsobením vhodného činidla. Zvlášť použiteľné, opticky aktívne kyseliny sú napr. D- a L-formy kyseliny vinnej alebo kyseliny dibenzoylvinnej, di-o-tolylvinnej, kyseliny jablčnej, kyseliny gáforsulfónovej, kyseliny glutamo-

vej, kyseliny asparágovej alebo kyseliny chinínovej. Ako opticky aktívny alkohol prichádza napríklad do úvahy (+)- alebo (-)-mentol a ako opticky aktívny acylový zvyšok v amidoch napríklad (+)- alebo (-)-mentyloxykarbonyl.

Ďalej môžu byť získané zlúčeniny všeobecného vzorca I prevedené na svoje soli, najmä na farmaceuticky prijateľné soli na farmaceutické použitie, s anorganickými alebo organickými kyselinami. Ako kyseliny tu prichádzajú do úvahy napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina octová, kyselina fumarová, kyselina jantárová, kyselina mliečna, kyselina citrónová, kyselina vinná alebo kyselina maleínová.

Okrem toho je možné takto získané zlúčeniny vzorca I, ak obsahujú karboxylovú skupinu, prípadne potom previesť na ich adičné soli s anorganickými alebo organickými bázami, zvlášť na farmaceutické použitie na ich fyziologicky prijateľné adičné soli. Ako bázy tu prichádzajú do úvahy hydroxid sodný, hydroxid draselný, amoniak, cyklohexylamín, etanolamín, dietanolamín a trietanolamín.

Zlúčeniny použité ako východiskové látky sú čiastočne známe z literatúry alebo je možné ich získať podľa spôsobov známych z literatúry (viď. príklady I až XXI).

Ako už bolo uvedené, vykazujú tieto nové 5-členné heterocykly všeobecného vzorca I a ich soli, najmä ich fyziologicky prijateľné soli s anorganickými kyselinami alebo bázami, cenné farmakologické vlastnosti, vedľa účinnosti potláčajúcej zápal a odbúravanie kostí najmä antitrombotickú, antiagregačnú a nádory prípadne metastázy potláčajúcu účinnosť. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R_a predstavuje už definovaný oxykarbonylový zvyšok a/alebo R_b už definovaný esterový zvyšok, predstavujú medziprodukt.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I boli skúmané na svoju biologickú účinnosť napríklad nasledovne:

1. Kompetitívna väzba ^3H -BIBU 52/tetované substancie na ľudské trombocyty:

Suspenzia ľudských trombocytov v plazme sa zmieša s ^3H -BIBU 52 [= (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oxymetyl]-3-[(karboxyl)metyl]-2-pyrolidinon[3- ^3H -4-bifenylyl]], z literatúry známymi ligandami ^{125}I -fibrinogénu (vid'. nemecká patentová prihláška P 42 14 245.8, rovnakej prihlasovateľky z 30.4.1992, interná značka: Case 5/1093-FL) a inkubuje sa s rôznymi koncentráciami testovanej substancie. Voľný a naviazaný ligand sa oddelí odstredením a stanoví sa kvantitatívne scintilačným počtom. Z nameraných hodnôt sa stanoví potlačenie ^3H -BIBU 52-väzby testovanou substanciou.

Za týmto účelom sa z antikubitálnej vény darcu odoberie krv a antikoaguluje sa s citrátom sodným (konečná koncentrácia 13 mM). Krv sa odstreďuje 10 minút pri 170 x g a odoberie sa supernatant na doštičky bohatej plazmy (PRP). Zvyšná krv sa ešte raz rýchle odstredí na získanie plazmy. PRP sa zriedi autológnou plazmou 1:10. 750 μl sa inkubuje s 50 μl fyziologického roztoku chloridu sodného. 100 μl roztoku testovanej substancie, 50 μl ^{14}C -sacharózy (3,700 Bq) a 50 μl ^3H -BIBU 52 (konečná koncentrácia 5 nM) pri teplote miestnosti 20 minút. Na meranie nešpecifickej väzby sa použije namiesto testovanej substancie 5 μl BIBU 52 (konečná koncentrácia: 30 μM). Vzorky sa odstreďujú 20 sekúnd pri 1000 x g a supernatant sa odoberie. 100 μl supernatantu sa použije na meranie voľného ligandu. Peleta sa rozpustí v 500 μl 0,2 N NaOH, 450 μl sa zmieša s 2 ml scintilátora a 25 μl 5 N HCl a merá. Peleta obsahuje ešte zvyšnú zvyškovú plazmu a táto sa stanoví z obsahu ^{14}C , naviazaný ligand z ^3H -merania. Po odčítaní nešpecifickej väzby sa vynesie aktivita pelety proti koncentrácii testovanej substancie a stanoví sa koncentrácia pre 50% potlačenie.

2. Antitrombotická účinnosť

Metodika

Agregácia trombocytov sa meria metódou podľa Borna a Grossa (J.Physiol: 170, 397 (1964)) v plazme bohatej na doštičky, od zdravých pokusných osôb. Na potlačenie zrážania sa krv zmieša s citrátom sodným 3,14% v objemovom pomere 1: 10.

Agregácia vyvolaná kolagénom

Registruje sa a fotometricky merá priebeh poklesu optickej hustoty po prídavku substancie vyvolávajúcej agregáciu. Z uhla sklonu krivky hustoty sa stanoví rýchlosť agregácie. Bod na krivke, v ktorom sa vyskytuje najväčšia priechodnosť svetla, slúži na výpočet "optical density".

Koncentrácia kolagénu sa volí čo možno najmenšia ale predsa taká, že sa získa ireverzibilne prebiehajúca reakčná krivka. Použije sa obchodne dostupný Collagen firmy Hormonchemie, Mnichov. Pred prídavkom kolagénu sa plazma inkubuje vždy 10 minút so substanciou pri 37 °C.

Z kriviek koncentrácia-účinnosť sa vypočíta EC_{50} , ktorá udáva koncentráciu, pri ktorej je zmena "optical density" potlačená z polovice maxima.

Nasledujúca tabuľka uvádza nájdené výsledky:

Substancia (príklad č.)	kompetitívna väzba BIBU ^3H -BIBU 52 test. substancia na ľudských trombocytoch $IC_{50}[nM]$	potlačenie agre- gácie doštičiek $E_{50}[nM]$
2	24000,0	3000
2(3)	550,0	380
3	400,0	880
3(1)	6800,0	4400
3(3)	1,6	40
5	510,0	320
5(3)	11,0	100

Zlúčeniny podľa vynálezu sú dobre znášateľné, napríklad pri intravenóznom podaní 30 mg/kg každej z 3 myší zlúčenín z príkladu 5 a 5(3) neuhynulo žiadne zo zvierat.

Okrem toho sa docieľuje napríklad s plazmou z potkana získanou po perorálnom podaní 10 mg/kg zlúčeniny z príkladu 2(19) ex vivo po 3 hodinách 80% potlačenie kolagénom indukovanej agregácie ľudských trombocytov.

Na základe ich potláčajúceho pôsobenia na vzájomné pôsobenie bunka-bunka prípadne bunka-matrica sú nové deriváty karboxylových kyselín všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné adičné soli s kyselinami vhodné na liečenie príp. zmierňovanie chorôb, pri ktorých vznikajú menšie alebo väčšie bunkové agregáty alebo hrajú určitú úlohu interakcie bunka-matrica, napríklad pri liečení alebo prevencii venózných a arteriálnych trombóz, cerebrovaskulárnych chorôb, pľúcnych embólií, srdcových infarktov, artériosklerózy, osteoporózy, metastáz tumorov a terapii geneticky podmienených alebo tiež získaných porúch interakcie buniek medzi sebou alebo s pevnými štruktúrami. Ďalej sú vhodné pri podpornej terapii pri trombolýze fibrinolytiky alebo cievnych intervencií ako je transluminálna angioplastika alebo tiež pri terapii šokových stavov, psoriázy, diabetu a zápalov.

Na liečenie alebo prevenciu uvedených chorôb sa používajú dávky medzi 0,1 μ g a 30 mg/kg telesnej hmotnosti, výhodne 1 μ g až 15 mg/kg telesnej hmotnosti, pri až 4 podaniach denne. Za tým účelom je možné spracovať podľa vynálezu vyrobené zlúčeniny vzorca I prípadne v kombinácii s inými účinnými substanciami ako sú antagonisty tromboxanových receptorov a látky potláčajúce syntézu tromboxanu alebo ich kombinácie, antagonisty serotonínu, antagonisty α -receptorov, alkylnitráty ako je glycerínnitrát, látky potláčajúce fosfodiesterázu, prostacyklín a jeho analógu, fibrinolytika ako tPA, prourokináza, urokináza, streptokináza alebo antikoagulantia ako je heparín, dermatánsulfát, aktivovaný proteín C, antagonisty vitamínu K, hirudín, inhibítory trombínu alebo

ďalších aktivovaných faktorov zrážania, spolu s jedným alebo viacerými nosičmi a/alebo riedidlami, napr. kukuričným škrobom, mliečnym cukrom, trstinovým cukrom, mikrokryštalickou celulórou, stearátom horečnatým, polyvinylpyrolidónom, citrónovou kyselinou, vinnou kyselinou, vodou, vodou/etanolom, vodou/glycerínom, vodou/sorbitom, vodou/polyetylénglykolom, propylénglykolom, stearylalkoholom, karboxymetylcelulórou alebo substanciami, obsahujúcimi tuk, ako je stužený tuk alebo ich vhodné zmesi, na obvyklé galenické prípravky ako sú tablety, dražé, kapsle, prášky, suspenzie, roztoky, spreje alebo čípky.

Nasledujúce príklady vynález bližšie vysvetľujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

P r í k l a d I

Hydrochlorid kyseliny 4-(4-piperidyl)-benzoovej

K roztoku 63,0 g 1-acetyl-4-fenyl-piperidínu v 1000 ml metylénchloridu sa prikvapká za dobrého miešania pri -10°C až -20°C 157,4 g oxalylchloridu. Potom sa pridá 46,7 g chloridu hlinitého. Mieša sa 1 hodinu pri -10°C a pridá sa ďalších 82,7 g chloridu hlinitého. Po ďalších 2 hodinách sa chladiaci kúpeľ odstráni a mieša sa 24 hodín pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa opatrne vmieša do asi 4 l ľadu/vody a vodná fáza sa extrahuje dvakrát metylénchloridom. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, sušia sa nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa za krátkeho miešania rozpustí v 2,5 l hydroxidu sodného. K tmavému roztoku sa pridá +ad a okyslí sa koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a zohrieva 5 hodín pod refluxom s 2 l 6 N kyseliny chlorovodíkovej. Rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku. Zvyšná pevná látka sa rozotrie s malým množstvom vody a odsaje sa.

Výťažok: 40,5 g (54 % teórie)

Teplota topenia: $>300^{\circ}\text{C}$

R_f-hodnota: 0,07 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc.
amoniak = 4 : 1 : 0,25)

P r í k l a d II

Kyselina 4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]benzoová

K 16,4 g hydroxidu sodného v 300 ml vody sa opatrne pridá 47,5 g hydrochloridu kyseliny 4-(4-piperidyl)benzoovej. Suspenzia sa zriedi 500 ml dioxánu a 250 ml vody. Potom sa po častiach pridá 54,6 g di-terc.butylesteru kyseliny pyrouhličitej. Mieša sa 16 hodín pri teplote miestnosti. Zrazenina sa odsaje a filtrát sa čiastočne odparí za zníženého tlaku. Zrazenina a zvyšný vodný filtrát sa spojí a zriedi sa 12 l vody. Vodná fáza sa upraví na pH 2 nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu draselného a dvakrát sa extrahuje etylesterom. Spojené etylacetátové fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, sušia sa nad sírenom sodným a rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku. Kryštalický surový produkt sa rozotrie s malým množstvom etylacetátu, odsaje sa a suší.

Výťažok: 54,0 g (90 % teórie)

Teplota topenia: 172 až 174 °C

R_f-hodnota: 0,73 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 4 : 1)

P r í k l a d III

Hydrazid kyseliny 4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]benzoovej

K roztoku 21,3 g kyseliny 4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]benzoovej v 150 ml dimetylformamidu sa pridá pri -10 °C 9,6 g 1-hydroxy-(1H)-benzotriazolu a 17,4 g N,N'-di-cyklohexylkarbodiimidu. Mieša sa 15 minút pri -10 °C, chladíaca kúpeľ sa odstráni a teplota sa nechá vystúpiť na teplotu miestnosti. Táto reakčná zmes sa potom prikvapká k roztoku 50 ml 80% hydrazínhydrátu ochladeného na -10 °C. Mieša

sa 16_h hodín pri teplote miestnosti a zrazenina sa odsaje. Filtrát sa odparí za zníženého tlaku. K zvyšku sa pridá voda a vodná fáza sa extrahuje trikrát etylacetátom. Spojené organické fázy sa sušia nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšná pevná látka sa chromatografuje etylacetátom/hexánom (4:1) cez silikagél. Získa sa 18,5 g kryštalickej tuhej látky, ktorá sa rozotrie s etylacetátom a potom sa odsaje.

Výťažok: 12,7 g (57 % teórie)

Teplota topenia: 151 až 154 °C

R_f-hodnota: 0,26 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 4:1)

P r í k l a d IV

N-[4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]benzoyl]-N'-[(metoxykarbonyl)-karbonyl]hydrazín

K roztoku 3,2 g hydrazidu kyseliny 4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]benzoovej a 1,7 g etyldiizopropylamínu v 50 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa prikvapká za chladenia na ľadovom kúpeli roztok 1,3 g chloridu monoetyléteru kyseliny šťavelovej v 10 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Mieša sa 16 hodín pri teplote miestnosti, zrazenina sa odsaje a filtrát sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylesteri kyseliny octovej a raz sa premyje 0,5 N kyselinou chlorovodíkovou. Organická fáza sa suší a rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku. Surový produkt sa chromatografuje na silikagéli etylacetátom/cyklohexánom (4:1).

Výťažok: 3,5 g (86 % teórie)

Teplota topenia: 105 až 108 °C

R_f-hodnota: 0,27 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 4:1)

Analogicky sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) N-[4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]benzoyl]-N'-[[4-(metoxykarbonyl)butyl]karbonyl]hydrazín

Použije sa chlorid monometylésteru kyseliny adipovej.
Teplota topenia: 150 až 153 °C
 R_f -hodnota: 0,26 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 4:1)

2) N-[4-[4-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]benzoyl]-N'-
[[cis-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]karbonyl]hydrazín

Použije sa chlorid kyseliny cis-4-(metoxykarbonyl)-
cyklohexánovej.

R_f -hodnota: 0,20 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 20:1)

3) N-[4-[4-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]benzoyl]-N'-
[[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]karbonyl]hydrazín

Použije sa cis/trans-zmes chloridu 4-(metoxykarbonyl)-
cyklohexánkarboxylovej kyseliny. Trans-produkt sa vylúči
z organickej fázy.

Teplota topenia: 198 až 201 °C

R_f -hodnota: 0,20 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 20:1)

4) N-[4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]benzoyl]-N'-
[[trans-4-(etoxykarbonyl)cyklohexyl]karbonyl]hydrazín

R_f -hodnota: 0,53 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 9:1)

5) N-[4-(1-benzoyl-4-piperaziny)benzoyl]-N'-[[trans-4-
(etoxykarbonyl)cyklohexyl]karbonyl]hydrazín

Teplota topenia: 182 až 184 °C

R_f -hodnota: 0,78 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 9:1)

6) N-[[1-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]-4-piperi-
dyl]karbonyl]-N'-[[trans-4-(etoxykarbonyl)cyklohexyl]-
karbonyl]hydrazín

Teplota topenia: 222 až 224 °C

R_f -hodnota: 0,79 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 9:1)

P r í k l a d V

2-[4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]fenyl]-5-metoxy-
karbonyl-1,3,4-tiadiazol

Roztok 3,32 g N-[4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]benzoyl]-N-[(metoxykarbonyl)karbonyl]hydrazínu a 3,64 g 2,4-bis-(4-metoxyfenyl)-1,3-ditia-2,4-difosfoetán-2,4-disulfidu (Lawessonovo činidlo) v 60 ml tetrahydrofuránu sa varí pod refluxom 30 minút. Rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku a zvyšok sa chromatografuje na silikagéli etylacetátom/cyklohexánom (2:1).

Výťažok: 2,75 g (83 % teórie)

Teplota topenia: 143 až 146 °C

R_f-hodnota: 0,59 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 1:1)

P r í k l a d VI

2-[4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]-fenyl]-5-karboxy-1,3,4-tiadiazol

Roztok 2,7 g 2-[4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]fenyl]-5-metoxykarbonyl-1,3,4-tiadiazolu a 1,1 g hydrátu hydroxidu lítneho v 50 ml tetrahydrofuránu a 40 ml vody sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa neutralizuje 1 N kyselinou chlorovodíkovou (pH 6,3). Rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku a zvyšok sa rozotrie s malým množstvom vody a odsaje.

Výťažok: 2,25 g (87 % teórie)

R_f-hodnota: 0,42 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc. amoniak = 4:1:0,25)

P r í k l a d VII

4-[2-amino-2-(metoxykarbonyl)etyl]-1-[6-(4-kyán-fenyl)-3-pyridaziny]-imidazol-dihydrochlorid

K suspenzii 1,55 g 55% disperzie hydridu sodného v minerálnom oleji v 50 ml bezvodého dimetylformamidu sa pod atmosférou dusíka prikvapká pri 0 °C roztok metylesteru N-aterc.butyloxykarbonyl-L-histidínu v 100 ml suchého dimetyl-

formamidu. Mieša sa 30 minút pri 0 °C a potom sa prikvapká roztok 7,6 g 3-chlór-6-(4-kyán-fenyl)-pyridazínu v 400 ml sušeného dimetylformamidu. Mieša sa 2 hodiny pri 0 °C a 16 hodín pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa naleje na ľad/roztok chloridu sodného a vodná fáza sa trikrát extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa sušia nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli metylénchloridom/metanolom (20:1). Po odstránení rozpúšťadla sa takto získaný surový produkt (11,0 g) rozpustí v 500 ml dioxánu. Pridá sa 150 ml chlorovodíkom nasýteného éteru a odsaje sa vylúčená zrazenina. Tuhá látka sa rozpustí v zmesi 750 ml dioxánu, 750 ml metanolu a 250 ml chlorovodíkom nasýteného éteru a 16 hodín sa mieša pri teplote miestnosti. Potom sa zrazenina odsaje a premyje sa dioxánom (výťažok 4,4 g). Odparením materského luhu na asi 100 ml a odsatím zrazeniny sa získa ďalších 4,7 g produktu.

Výťažok: 9,1 g (61 % teórie)

Teplota topenia: sintruje pri 220 °C

R_f-hodnota: 0,43 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc. amoniak = 9:1:0,1)

P r í k l a d VIII

4-[2-(n-butánsulfonylamino)-2-(metoxykarbonyl)etyl]-1-[6-(4-kyán-fenyl)-3-pyridaziny]-imidazol

K roztoku 4,2 g dihydrochloridu 4-[2-amino-2-(metoxykarbonyl)-etyl]-1-[6-(4-kyán-fenyl)-3-pyridaziny]-imidazolu a 4,5 g etyldiiozopropylamínu v 150 ml metylénchloridu sa prikvapká pri 0 °C roztok 2,0 g n-butánsulfonylchloridu v 20 ml dimetylformamidu. Mieša sa 2 dni pri teplote miestnosti a potom sa zrazenina odsaje. Filtrát sa dvakrát premyje vodou. Organická fáza sa suší nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozotrie v malom množstve metanolu a odsaje sa.

Výťažok: 0,85 g (18 % teórie)

R_f-hodnota: 0,49 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc.
amoniak = 9:1:0,1)

P r í k l a d IX

1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-(2-kyano-etyl)piperidín

Suspenzia 4,61 g 1-(terc-butyloxykarbonyl)-4-[2-(metán-sulfonyl)etyl]piperidínu, 10,5 g kyanidu draselného dimetylformamidu sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti. Po prídavku niekoľkých ml dimetylformamidu sa zohrieva 7 hodín na 70 °C. K ochladenej zmesi sa pridá ľadová voda a 3 ml 2 N hydroxidu sodného a extrahuje sa vodná fáza viackrát terc.butylmetyléterom. Spojené organické fázy sa premyjú ľadovou vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného a sušia sa nad síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku.

Výťažok: 3,1 g (86 % teórie) nažltlý olej

R_f-hodnota: 0,63 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

P r í k l a d X

1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-[2-(aminotiokarbonyl)etyl]-piperidín

Roztokom 3,0 g 1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-(2-kyano-etyl)piperidínu v 15 ml pyridínu a 1,15 ml trietylamínu sa prebubláva pri teplote miestnosti pri -5 až 0 °C počas niekoľkých minút sírovodík. Reakčný roztok sa mieša 16 hodín pri 0 °C a ďalších 24 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa počas 3 hodín zavádza do reakčného roztoku dusík. Roztok sa naleje do zmesi 150 ml ľad/voda a vodná fáza sa extrahuje dvakrát terc.butylmetyléterom. Spojené organické fázy (extrakty sa postupne premyjú dvakrát vodou, raz 2 N roztokom kyseliny citrónovej, raz vodou a raz nasýteným roztokom

chloridu sodného. Organická fáza sa suší a rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku. Získa sa žltý olej, ktorý sa mieša s malým množstvom cyklohexánu. Po prídavku petroléteru sa ochladí na kúpeli ľad/voda a vylúčené bezfarebné kryštály sa odsajú.

Výťažok: 550 mg (16 % teórie)

Teplota topenia: 148 až 154 °C

R_f-hodnota: 0,28 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

Analogicky príkladu X sa získa nasledujúca zlúčenina:

1) 1-4-(benzyloxy)benzoová kyselina-tioamid

Reakčný roztok sa naleje do vody a zrazenina sa odsaje. Tuhá látka sa rozpustí v etylacetáte a roztok sa suší nad síranom sodným. Po odparení roztoku za zníženého tlaku sa vylúči produkt.

Teplota topenia: 172 až 174 °C.

P r í k l a d XI

3-[4-(2-chlóracetyl)fenyl]propiónová kyselina-etyléster

K 56,0 g chloridu hlinitého v 150 ml dichlóretánu sa prikvapká pri 0 °C 23,7 g chlóracetylchloridu. Potom sa prikvapká 35,6 g etylesteru kyseliny 3-fenyl-propiónovej, pričom sa teplota udržiava medzi -5 až 5 °C. Mieša sa 3 hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná suspenzia sa naleje do zmesi z ľadu a 30 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej, fázy sa oddelia a vodná fáza sa extrahuje dvakrát chloroformom. Spojené organické fázy sa premyjú vodou a sušia sa nad síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku, rozmieša sa s petroléterom a odsaje sa.

Výťažok: 44,2 g (87 % teórie)

R_f-hodnota: 0,73 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

P r í k l a d XII

2-[4-(benzoyloxy)fenyl]-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-1,3-tiazol

Roztok 14,0 g tioamidu kyseliny 4-(benzoyloxy)-benzovej a 12,0 g metylesteru kyseliny 4-bróm-3-oxo-butánkarboxylovej v 1000 ml metanolu sa 24 hodín zohrieva pod refluxom. Rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku a zvyšok sa rozdelí medzi metylénchlorid a zriedený roztok uhličitanu sodného. Organická fáza sa vytrepe raz zriedeným roztokom uhličitanu sodného a raz vodou, suší sa nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku. Zvyšok sa rekrystalizuje z metanolu.

Výťažok: 15,0 g (74 % teórie)

Teplota topenia: 80 °C

R_f-hodnota: 0,25 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 19:1)

P r í k l a d XIII

4-(2-karboxy-etyl)-2-(4-hydroxy-fenyl)-1,3-tiazol

Roztok 8,0 g 2-[4-(benzoyloxy)fenyl]-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-1,3-tiazolu v 200 ml ľadovej kyseliny octovej a 40 ml metanolu nasýteného chlorovodíkom sa za prítomnosti 4,0 g 10% paládia na uhlí hydrogenuje pri teplote miestnosti 1,5 hodiny za tlaku vodíka 0,1 MPa. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa zohrieva do varu s etylacetátom, ochladí sa a zrazenina sa odsaje.

Výťažok: 5,4 g (96 % teórie)

Teplota topenia: 224 až 226 °C

R_f-hodnota: 0,53 (silikagél, toluén/dioxán/etanol/ľadová kyselina octová = 9:1:1:0,6)

P r í k l a d XIV

2-(4-hydroxy-fenyl)-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-1,3-tiazol

Roztok 5,0 g 4-(2-karboxyetyl)-2-(4-hydroxy-fenyl)-1,3-tiazolu v 100 ml metanolu a 10 ml chlorovodíkom nasýteného metanolu sa 16 hodín mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa zohrieva v asi 100 ml vody na parnom kúpeli, potom sa ochladí na ľadovom kúpeli a zrazenina sa odsaje.

Výťažok: 4,2 g (79 % teórie)

Teplota topenia: 103 až 105 °C

R_f-hodnota: 0,33 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 2:1)

P r í k l a d XV

4-[4-[2-(etoxykarbonyl)etyl]fenyl]-2-metyl-imidazol

Suspenzia 5,1 g etylesteru 3-[4-(2-chlóracetyl)fenyl]-propiónovej, 2,3 g hydrochloridu acetamidínu a 4,7 g uhlíčitánu sodného v 20 ml bezvodého etanolu sa 2 hodiny zohrieva pod refluxom. Rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Organická fáza sa trikrát premyje vodou, suší sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografuje pomocou cyklohexánu/etylacetátu (3:7) na oxide hlinitom stupňa aktivity II.

Výťažok: 900 mg (17 % teórie)

R_f-hodnota: 0,23 (AloxN, etylacetát/cyklohexán = 7:3)

P r í k l a d XVI

[4-(1-benzyl-4-piperaziny)benzoyl]hydrazín

3 g N-[4-(benzyl-4-piperaziny)benzoyl]-N'-(terc.butyl-oxycarbonyl)hydrazínu sa rozpustí v 30 ml metylénchloridu,

zmieša s 15 ml kyseliny trifluóroctovej a 4 hodiny sa mieša pri teplote miestnosti. Odparí sa, dvakrát odparí s acetómom a zvyšok sa rozdelí medzi 2 N hydroxid sodný a etylacetát. Etylacetátové fázy sa odparia a zvyšok sa prečistí cez silikagél (elučné činidlo: metylénchlorid/metanol = 40:1 až 25:1).

Výťažok: 0,82 g (36 % teórie)

Teplota topenia: 168 až 170 °C

R_f-hodnota: 0,51 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 9:1)

P r í k l a d XVII

N-[4-(1-benzyl-4-piperaziny)benzoyl]-N'-(terc.butyloxy-karbonyl)hydrazín

3 g kyseliny 4-(1-benzyl-4-piperaziny)benzoovej sa za zohrievania rozpustí v 100 ml dimetylformamidu a zmieša s 1,05 ml chlórdifenylfosfínu. Ochladí sa, pridá sa 1,5 ml trietylamínu, mieša sa jednu hodinu za chladenia ľadom, zmieša s 1,4 g terc.butyloxykarbonyl-hydrazínu, mieša sa 5 dní pri teplote miestnosti a odparí sa. Zvyšok sa zmieša s etylacetátom a vytrepe vodou, pričom sa vytvorený tuhý produkt odfiltruje. Fáza etylacetátu sa premyje roztokom hydrogénuhličitanu sodného a odparí. Zvyšok sa kryštalizuje trením s etylacetátom/petroléterom.

Výťažok: 0,94 g (23 % teórie)

Teplota topenia: 162 až 165 °C

R_f-hodnota: 0,45 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 9:1)

P r í k l a d XVIII

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

Zmes 29,8 g nitrilu kyseliny 4-(1-benzyl-4-piperaziny)-benzoovej, 48 g hydroxidu draselného a 200 ml glykolu sa 8

hodín zohrieva pod refluxom. Glykol sa ďalej oddestiluje za vákua, zvyšok sa zmieša s vodou a okyslí sa ľadovou kyselinou octovou a vylúčený produkt sa odfiltruje, premyje sa acetónom.

Výťažok: 31,4 g (99 % teórie)

Teplota topenia: 225 až 227 °C

R_f-hodnota: 0,57 (silikagél, metylénchlorid/metanol 9:1)

P r í k l a d XIX

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

26 g 4-fluórbenzonitrilu, 37,3 ml N-benzylpiperazínu a 36,7 ml N-etyl-diizopropylamínu sa spoločne zohrieva 8 hodín na 140 °C. Naleje sa do vody a extrahuje metylénchloridom. Organické fázy sa odparia a zvyšok sa rozotrie s éterom/petroléterom.

Výťažok: 29,8 g (50 % teórie)

Teplota topenia: 106 až 108 °C

R_f-hodnota: 0,89 (silikagél, metylénchlorid/metanol 9:1)

P r í k l a d XX

[[1-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-karbonyl]hydrazín

1 g 1-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]-4-etoxykarbonyl-piperidínu a 10 ml hydrazínhydrátu sa zohrieva 4 hodiny v 20 ml metanolu pod refluxom. Odparí sa a rozotrie sa zvyšok s éterom.

Výťažok: 0,72 g (76 % teórie)

R_f-hodnota: 0,42 (silikagél, metylénchlorid/metanol 4:1)

P r í k l a d XXI

1-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]-4-etoxykarbonyl-piperidín

Zmes 24,9 g 1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidónu 19,3 g etylesteru kyseliny piperidín-4-karboxylovej a 46,5 ml izopropanolu titaničitého sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti, zmieša sa so 170 ml etanolu a 5 g kyanoborohydridu sodného a mieša sa 20 hodín pri teplote miestnosti. Pridá sa 34 ml vody, odfiltruje sa, odparí sa filtrát, extrahuje sa etylacetátom a odparí sa extrakt. Zvyšok sa chromatografuje na prečistenie (silikagél, elučné činidlo: cyklohexán/etylacetát = 2:3)

Výťažok: 32,9 g (77 % teórie)

R_f-hodnota: 0,44 (silikagél, etylacetát).

P r í k l a d 1

2-[4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]fenyl]-5-[[2-(metoxykarbonyl)etyl]aminokarbonyl]-1,3,4-tiadiazol

Roztok 2,0 g 2-[4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]fenyl]-5-karboxy-1,3,4-tiadiazolu, 1,77 g 2-[(1H)-benzotriazol-1-yl]-1,1,3,3-tetrametylmurónium-tetrafluórborátu, 0,72 g hydrochloridu b-alanínmetylesteru, 0,75 g 1-hydroxy-(1H)-benzotriazolu a 1,4 g N-metylmorfolínu v 50 ml dimetylformamidu sa 5 hodín mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku. K zvyšku sa pridá voda a extrahuje sa vodná fáza etylacetátom. Organická fáza sa suší nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku. Surový produkt sa chromatografuje cez silikagél pomocou metylénchloridu/metanolu (9:1) a produkt získaný po odstránení rozpúšťadla sa rozotrie s etylacetátom a odsaje.

Výťažok: 1,5 g (62 % teórie)

Teplota topenia: 176 až 178 °C

R_f-hodnota: 0,76 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 4:1)

P r í k l a d 2

Hydrochlorid 2-[[2-(metoxykarbonyl)etyl]aminokarbonyl]-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-tiadiazolu

Roztok 1,4 g 2-[4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]fenyl]-5-[[2-(metoxykarbonyl)etyl]aminokarbonyl]-1,3,4-tiadiazolu v 40 ml dioxánu a 40 ml éteru nasýteného chlorovodíkom sa 2,5 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Vylúčený produkt sa odsaje a premyje sa éterom.

Výťažok: 1,05 g (85 % teórie)

Teplota topenia: 250 až 255 °C

hmotové spektrum: $M^+ = 374$

R_f -hodnota: 0,16 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc. amoniak = 9:1:0,1)

Analogicky sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

1) Hydrochlorid 2-[4-(metoxykarbonyl)butyl]-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-tiadiazolu

hmotové spektrum: $(M+H)^+ = 360$

R_f -hodnota: 0,70 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc. amoniak = 4:1:0,25)

2) Hydrochlorid 2-[cis-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-tiadiazolu

Reakčný roztok sa pridá a zmieša s chlorovodíkom nasýteným s metanolom. Po jednej hodine miešania pri teplote miestnosti sa rozpúšťadlo odparí za zníženého tlaku.

hmotové spektrum: $M^+ = 385$

R_f -hodnota: 0,45 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc. amoniak = 4:1:0,25)

- 3) Hydrochlorid 2-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-tiadiazolu

Reakcia sa vykonáva v zmesi 1:1:1 dioxánu, chlorovodíkom nasýteného éteru a chlorovodíkom nasýteného metanolu. Po troch hodinách miešania sa vylúčený produkt odsaje a premyje éterom.

Hmotové spektrum: $M^+ = 385$

R_f -hodnota: 0,67 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc. amoniak = 4:1:0,25)

- 4) dihydrochlorid 2-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-4-[4-(4-piperidyl)fenyl]imidazolu
- 5) hydrochlorid 2-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-4-[3,4-dihydro-4-piperidyl)fenyl]-1,3-tiazolu
- 6) dihydrochlorid 2-[[3-(metoxykarbonyl)propyl]amino-4-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3-tiazolu
- 7) dihydrochlorid 2-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-5-[4-(1-piperaziny)fenyl]-1,3,4-tiadiazolu
- 8) 4-[4-[2-(etoxycarbonyl)etyl]fenyl]-2-[2-(4-piperidyl)-etyl]-1,3-tiazolu
- 9) dihydrochlorid 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-2-[2-(4-piperidyl)etyl]-imidazolu
- 10) dihydrochlorid 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-1-metyl-2-[2-(4-piperidyl)etyl]-imidazolu
- 11) hydrát dihydrochloridu 4-[4-[2-(etoxycarbonyl)etyl]fenyl]-2-metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-imidazolu

Reakcia sa vykonáva v etanole za prídavku éterickej kyseliny chlorovodíkovej.

R_f-hodnota: 0,48 (reverzná fáza, RP8, metanol/5% roztok
chloridu sodného = 6:4)

Elementárna analýza: 1,95 HCl . H₂O

vypočítané 57,82 % C, 7,70 % H, 9,15 % N, 14,95 % Cl
nájdené 57,62 % C, 7,68 % H, 9,16 % N, 15,07 % Cl

12) dihydrochlorid 2-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-1-metyl-4-[(3-pyrolidinyloxy)metyl]imidazolu

13) hydrochlorid 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-2-[N-[(4-piperidyl)karbonyl]-N-metyl-amino]-1,3-tiazolu

14) hydrochlorid 2-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-4-[(4-piperidyl)aminokarbonyl]-1,3-tiazolu

15) hydrochlorid 2-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-4-[4-[N-[(4-piperidyl)karbonyl]-N-metyl-amino]-fenyl]-1,3-tiazolu

16) hydrochlorid 2-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-5-[2-[2-(4-piperidyl)etyl]-5-pyrimidyl]-1,3,4-tiadiazolu

17) dihydrát dihydrochloridu 4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-2-[4-[(4-piperidyl)metoxy]fenyl]-1,3-tiazolu

Reakcia sa vykonáva v chlorovodíkom nasýtenom metanole.
Zrazenina sa odsaje a premyje terc.butylmetyléterom.

Teplota topenia: 95 až 98 °C

R_f-hodnota: 0,28 (reverzná fáza, RP8, metanol/5% roztok
chloridu sodného = 6:4)

18) hydrochlorid 4-[4-[(metoxykarbonyl)metyloxy]fenyl]-2-[2-(4-piperidyl)etyl]-1,3-tiazolu

19) hydrochlorid 2-[trans-4-(etoxycarbonyl)cyklohexyl]-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-tiadiazolu

Reakcia sa vykonáva v zmesi 2:1 metylénchloridu a kyse-

liny trifluóroctovej. Produkt sa spracuje zo zmesi etanolu a éterickej kyseliny chlorovodíkovej.

Teplota topenia: 274 až 280 °C

R_f-hodnota: 0,41 (silikagél, metylénchlorid/metanol 9:1)

20) hydrochlorid 2-[trans-4-(etoxykarbonyl)cyklohexyl]-5-[1-(4-piperidyl)-4-piperidyl]-1,3,4-tiadiazolu

Postupuje sa analogicky ako v príklade 19.

Teplota topenia: > 320 °C

R_f-hodnota: 0,67 (reverzná fáza, doštička RP18, metanol/5% roztok chloridu sodného = 6:4)

P r í k l a d 3

Hydrochlorid 2-[(2-karboxyetyl)aminokarbonyl]-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-tiadiazolu

Suspenzia hydrochloridu 2-[[2-(metoxykarbonyl)etyl]aminokarbonyl]-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-tiadiazolu (550 mg) v 100 ml 6 N kyseliny chlorovodíkovej sa 3 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Po prídavku ďalších 500 ml 6 N kyseliny chlorovodíkovej sa mieša ďalšiu hodinu. Rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku a surový produkt sa rozotrie s malým množstvom vody a odsaje.

Výťažok: 480 mg (91 % teórie)

Hmotové spektrum: M⁺ = 360

R_f-hodnota: 0,06 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc. amoniak = 4:1:0,25)

Analogicky sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

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

Surový produkt sa čistí chromatografiou.

Hmotové spektrum: M⁺ = 329

R_f-hodnota: 0,35 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc.
amoniak = 2:1:0,25)

2) hydrochlorid 2-(cis-4-karboxycyklohexyl)-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-oxadiazol

Teplota topenia: > 310 °C

hmotové spektrum: M⁺ = 371

R_f-hodnota: 0,17 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc.
amoniak = 4:1:0,25)

3) hydrochlorid 1-[6-(4-amidinofenyl)-3-pyridazyl]-4-[2-(n-butánsulfonylamino)-2-karboxy-etyl]-imidazol

hmotové spektrum: (M+H)⁺ = 472

R_f-hodnota: 0,20 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc.
amoniak = 2:1:0,25)

4) 4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-2-[2-(4-piperidyl)etyl]-1,3-tiazol

Produkt podľa príkladu 9 sa zahrieva s 3 N kyselinou chlorovodíkovou jednu hodinu na parnom kúpeli.

Teplota topenia: rozklad pri 168 °C

R_f-hodnota: 0,38 (reverzná fáza RP8, metanol/5% roztok
chloridu sodného = 6:4)

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

6) dihydrochlorid 2-(trans-4-karboxycyklohexyl)-1-metyl-4-[4-(1-metyl-4-piperidyl)fenyl]-imidazolu

7) dihydrochlorid 2-(trans-4-karboxycyklohexyl)-1-metyl-4-[4-(4-piperidyl)fenyl]-imidazolu

8) hydrochlorid 2-(trans-4-karboxycyklohexyl)-4-[4-(3,4-dehydro-4-piperidyl)fenyl]-1,3-tiazolu

- 9) dihydrochlorid 2-[(3-karboxypropyl)amino]-4-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3-tiazolu
- 10) dihydrochlorid 2-(trans-4-karboxycyklohexyl)-5-[4-(1-piperazinylnyl)fenyl]-1,3,4-tiadiazolu
- 11) dihydrochlorid 4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-2-[2-(4-piperidyl)etyl]-imidazolu
- 12) dihydrochlorid 4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-1-metyl-2-[2-(4-piperidyl)etyl]-imidazolu
- 13) hydrát dihydrochlorid 4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-2-metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-imidazolu
R_f-hodnota: 0,64 (reverzná fáza, RP8, metanol/5% roztok chloridu sodného = 6:4)
Elementárna analýza: 1,95 HCl . 0,6 H₂O
vypočítané 56,77 % C, 7,37 % H, 9,84 % N, 16,40 % Cl
nájdené 56,77 % C, 7,13 % H, 9,93 % N, 16,34 % Cl
- 14) dihydrochlorid 2-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-1-metyl-4-[(3-pyrolidinylnyl)oxymetyl]-imidazolu
- 15) hydrochlorid 4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-2-[N-[(4-piperidyl)karbonyl]-N-metylamino]-1,3-tiazolu
- 16) hydrochlorid 2-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-4-[(4-piperidyl)aminokarbonyl]-1,3-tiazolu
- 17) hydrochlorid 2-(2-karboxyetyl)-4-[4-[N-[(4-piperidyl)karbonyl]-N-metylamino]fenyl]-1,3-tiazolu
- 18) hydrochlorid 2-(2-karboxyetyl)-5-[2-[2-(4-piperidyl)etyl]-5-pyrimidinylnyl]-1,3,4-tiadiazolu
- 19) hydrochlorid 1-[3-(4-amidinofenyl)-6-pyridazinylnyl]-3-[2-karboxy-2-(fenylsulfonylamino)etyl]indolu

20) hydrochlorid 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(acetylamino)-2-karboxy-etyl]fenyl]-5-metyl-1,3-tiazolu

21) hydrochlorid 4-(4-amidinofenyl)-2-[4-[2-(metánsulfonylamino)-2-karboxy-etyl]fenyl]-1-metyl-imidazolu

22) hydrát dihydrochloridu 4-(2-karboxyetyl)-2-[4-[(4-piperidyl)metoxy]fenyl]-1,3-tiazolu

Teplota topenia: rozklad pri 225 °C

R_f-hodnota: 0,36 (reverzná fáza, RP8, metanol/5% roztok chloridu sodného = 6:4)

23) hydrochlorid 4-[4-(karboxymetyloxy)fenyl]-2-[2-(4-piperidyl)etyl]-1,3-tiazolu

24) hydrochlorid 4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-2-[2-(4-piperidyl)etyl]-1,3-tiazolu

25) dihydrochlorid 4-[4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]-1-[2-(4-chinuklidinyl)etyl]-2-metyl-imidazolu

26) 2-[4-(1-benzyl-4-piperazinyl)fenyl]-5-(trans-4-karboxy-cyklohexyl)-1,3,4-tiadiazol

hmotové spektrum: M⁺ = 462

R_f-hodnota: 0,15 (reverzná fáza doštička RP8, metanol/5% roztok chloridu sodného = 6:4)

27) 2-(trans-4-karboxycyklohexyl)-5-[1-(4-piperidyl)-4-piperidyl]-1,3,4-tiazol

Teplota topenia: 320 °C

R_f-hodnota: 0,67 (reverzná fáza, doštička RP8, metanol/5% roztok chloridu sodného = 6:4)

P r í k l a d 4

2-[4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]fenyl]-5-[4-(metoxykarbonyl)butyl]-1,3,4-tiadiazol

Roztok 2,4 g N-[4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]benzoyl]-N'-[[4-(metoxykarbonyl)butyl]karbonyl]hydrazínu a 2,1 g 2,4-bis(4-metoxyfenyl)-1,3-ditia-2,4-difosfetán-2,4-disulfidu (Lawessonovo činidlo) v 40 ml tetrahydrofuránu sa zohrieva 30 minút pod refluxom. Rozpúšťadlo sa potom odparí za zníženého tlaku a zvyšok sa chromatografuje cez silikagél.

Výťažok: 2,4 g (kvantitatívny)

Teplota topenia: 111 až 113 °C

hmotové spektrum: M^+ = 459

R_f -hodnota: 0,38 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 1:1)

Analogicky sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

1) 2-[4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]fenyl]-5-[cis-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-1,3,4-tiadiazol

Teplota topenia: 130 až 132 °C

hmotové spektrum: M^+ = 485

R_f -hodnota: 0,49 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 1:1)

2) 2-[4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]fenyl]-5-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-1,3,4-tiadiazol

Teplota topenia: 180 až 182 °C

R_f -hodnota: 0,57 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

3) 2-[4-[4-(terc.butyloxykarbonyl)-1-piperaziny]fenyl]-5-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-1,3,4-tiadiazol

4) 2-[4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-1-piperidyl]fenyl]-5-[trans-4-(etoxycarbonyl)cyklohexyl]-1,3,4-tiadiazol

Teplota topenia: 164 až 166 °C

R_f -hodnota: 0,78 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 9:1)

5) 2-[trans-4-(etoxycarbonyl)cyklohexyl]-5-[4-(1-benzyl-4-piperaziny]fenyl]-1,3,4-tiadiazol

Teplota topenia: 166 až 170 °C

R_f -hodnota: 0,63 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 9:1)

- 6) 2-[1-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-5-[trans-4-(etoxykarbonyl)cyklohexyl]-1,3,4-tiadiazol

R_f-hodnota: 0,49 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 9:1)

P r í k l a d 5

Hydrochlorid 2-(4-karboxybutyl)-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-tiadiazolu

Roztok 1,0 g hydrochloridu 2-[4-(metoxykarbonyl)butyl]-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-tiadiazolu a 0,22 g hydrátu hydroxidu lítneho v 30 ml tetrahydrofuránu a 24 ml vody sa 60 minút mieša pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa okyslí 1 N kyselinou chlorovodíkovou. Prebytok tetrahydrofuránu sa odparí za zníženého tlaku a zrazenina sa odsaje a premyje sa malým množstvom vody.

Výťažok: 0,80 g (83 % teórie)

hmotové spektrum: $M^+ = 345$

R_f-hodnota: 0,18 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc. amoniak = 4:1:0,25)

Analogicky sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

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

Po okyslení sa zmes rozpúšťadiel odparí za zníženého tlaku a surový produkt sa chromatografuje cez silikagél.

hmotové spektrum: $M^+ = 430$

R_f-hodnota: 0,12 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc. amoniak = 4:1:0,25)

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

Po okyslení sa zmes rozpúšťadiel odparí za zníženého tlaku a surový produkt sa chromatografuje cez silikagél.

hmotové spektrum: $M^+ = 404$

R_f-hodnota: 0,24 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc.
amoniak = 2:1:0,25)

3) hydrochlorid 2-(trans-4-karboxycyklohexyl)-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-tiadiazolu

hmotové spektrum: M⁺ = 371

R_f-hodnota: 0,09 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc.
amoniak = 4:1:0,25)

4) 2-(4-karboxycyklohexyl)-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-oxadiazol

Po okyslení sa zmes rozpúšťadiel odparí za zníženého tlaku a surový produkt sa chromatografuje cez silikagél.

hmotové spektrum: M⁺ = 355

R_f-hodnota: 0,09 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc.
amoniak = 4:1:0,25)

5) hydrochlorid 2-(trans-4-karboxycyklohexyl)-5-[4-(2,2,6,6-tetrametyl-4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-tiazolu

6) dihydrochlorid 2-(trans-4-karboxycyklohexyl)-4-[4-(4-kyano-4-piperidyl)fenyl]-1-metyl-imidazolu

P r í k l a d 6

2-[4-(metoxykarbonyl)butyl]-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-oxadiazol

Roztok 2,0 g N-[4-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl)benzoyl]-N'-[[4-(metoxykarbonyl)butyl]karbonyl]hydrazínu a 0,3 ml pyridínu v 18 ml tionylchloridu sa 3 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Potom sa zohrieva 45 minút na teplote refluxu. Prebytok tionylchloridu sa odparí za zníženého tlaku, zvyšok sa zmieša s toluénom a rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografuje cez silikagél. Výťažok: 0,24 g (15 % teórie)

hmotové spektrum: M⁺ = 343

R_f -hodnota: 0,16 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc.
amoniak = 8:1:0,1)

Analogicky sa získa nasledujúca zlúčenina:

1) 2-[4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-oxadiazol

hmotové spektrum: $M^+ = 369$

R_f -hodnota: 0,24 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc.
amoniak = 9:1)

P r í k l a d 7

3-[4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-4-fenyl-5-[4-(4-piperidyl)-fenyl]-1,2,4-triazol

K roztoku 785 mg anilínu v 5 ml 1,2-dichlórbenzénu sa pridá 220 mg chloridu fosforitého a krátko sa zohrieva na 60 °C. Potom sa pridá 700 mg N-[4-[4-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl)-benzoyl]-N'-[[cis-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]karbonyl]hydrazínu a zohrieva sa 2,5 hodiny pod refluxom. Rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku. K zvyšku sa pridá voda a rovnaké množstvo 1 N hydroxidu sodného až do alkalickéj reakcie roztoku. Vodná fáza sa extrahuje raz metylénchloridom a raz etylacetátom. Spojené organické fázy sa sušia nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografuje cez silikagél.

Výťažok: 550 mg (86 % teórie)

hmotové spektrum: $(M+H)^+ = 445$

R_f -hodnota: 0,36 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc.
amoniak = 4:1:0,25)

Analogicky sa získa nasledujúca zlúčenina:

1) 3-[4-(metoxykarbonyl)butyl]-4-fenyl-5-[4-(4-piperidyl)-fenyl]-1,2,4-triazol

R_f-hodnota: 0,34 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc.
amoniak = 4:1:0,25).

P r í k l a d 8

1-[6-(4-amidinofenyl)-3-pyridaziny]-4-[2-(n-butánsulfonyl-
amino)-2-(metoxykarbonyl)etyl]imidazol

Do roztoku 700 mg 4-[2-(n-butánsulfonylamino)-2-(metoxykarbonyl)etyl]-1-[6-(4-kyanofenyl)-3-pyridaziny]imidazolu v 250 ml bezvodého metanolu sa zavádza pri 0 °C za miešania počas jednej hodiny chlorovodík. Po 16-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa rozpúšťadlo odparí za zníženého tlaku pri teplote kúpeľa 30 °C. Zvyšok sa rozpustí v 50 ml bezvodého metanolu a po prídavku 3 g uhličitanu amónneho sa 4 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Zrazenina sa odsaje a potom sa premyje bezvodým metanolom. Filtrát sa odparí za zníženého tlaku a zvyšok sa chromatografuje cez silikagél.

Výťažok: 250 mg (34 % teórie)

Teplota topenia: 227 až 229 °C

hmotové spektrum: (M+H)⁺ = 486

R_f-hodnota: 0,09 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc.
amoniak = 4:1:0,25).

Analogicky sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) 1-[3-[4-amidinofenyl]-6-pyridaziny]-3-[2-(metoxykarbonyl)-2-(fenylsulfonylamino)etyl]indol
- 2) 4-[4-[2-(acetylamino)-2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-2-(4-amidinofenyl)-5-metyl-1,3-tiazol
- 3) 4-[4-amidinofenyl]-1-metyl-2-[4-[2-(metánsulfonylamino)-2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazol

P r í k l a d 9

2-[2-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]etyl]-4-[4-[2-(etoxykarbonyl)etyl]fenyl]-1,3-tiazol

Roztok 550 mg 1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-(2-tioamido-etyl)piperidínu a 530 mg propiónovej v 30 ml metanolu sa zohrieva 14 hodín pod refluxom. Pri teplote miestnosti sa prikvapká potom 500 mg etyldiizopropylamínu a roztok di-terc.butyloxyesteru kyseliny pyrouhličitej. Mieša sa 10 minút pri teplote miestnosti a rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografuje cez silikagél.

Výťažok: 300 mg (32 % teórie)

R_f-hodnota: 0,26 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 8:2)

P r í k l a d 10

2-[4-[[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]metyloxy]fenyl]-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-1,3-tiazol

K roztoku 4,09 g 2-(4-hydroxyfenyl)-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-1,3-tiazolu v 1000 ml bezvodého dimetylformamidu sa pridá 1,7 g terc.butylátu draselného a mieša sa 15 minút pri teplote miestnosti. Pridá sa 4,5 g 1-(terc.butyloxy)-4-(mesyloxymetyl)piperidínu a zohrieva sa 24 hodín na 60 °C. Po prídavku ďalších 0,9 g terc.butylátu draselného a 2,2 g 1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-(mesyloxymetyl)piperidínu sa 2 dni mieša pri 60 °C. Rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku a zvyšok sa chromatografuje cez silikagél.

Výťažok: 4,3 g (68 % teórie)

Teplota topenia: 75 až 77 °C

R_f-hodnota: 0,70 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 4:1)

P r í k l a d 11

1-[2-[1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-piperidyl]etyl]-4-[4-[2-(etoxykarbonyl)etyl]fenyl]-2-metyl-imidazol

Suspenszia 820 mg 4-[4-[2-(etoxykarbonyl)etyl]fenyl]-2-metylimidazolu a 140 mg 55% hydridu sodného v minerálnom oleji v 5 ml dimetylformamidu sa 30 minút mieša pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 980 mg 1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-[2-(metánsulfonyloxy)etyl]piperidínu a mieša sa 2 hodiny pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku odparí a zvyšok sa rozdelí medzi vodu a etylacetát. Po neutralizácii vodnej fázy 2 N kyselinou citrónovou sa vodná fáza viackrát extrahuje etylacetátom. Spojené etylacetátové fázy sa premyjú vodou, sušia nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografuje cez oxid hlinitý aktivity III cyklohexánom/etylacetátom (1:1).

Výťažok: 650 mg (43 % teórie)

R_f-hodnota: 0,29 (oxid hlinitý N, cyklohexánom/etylacetátom 1:1)

P r í k l a d 12

Hydrochlorid 2-[trans-4-(izobutyloxykarbonyl)-cyklohexyl]-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-tiadiazolu

Do miešanej suspenzie 0,5 g hydrochloridu 2-(trans-4-karboxycyklohexyl)-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-tiadiazolu v 25 ml izobutanolu sa zavádza 1,5 hodiny plynný chlorovodík. Ďalej sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti, odparí sa, zvyšok sa rozotrie s acetónom a odsaje sa.

Výťažok: 0,54 g (95 % teórie)

Teplota topenia: 265 až 267 °C

R_f-hodnota: 0,63 (reverzná fáza, doštička RP18, metanol/5% roztok chloridu sodného = 6:4)

Analogicky sa získa nasledujúca zlúčenina:

- 1) Hydrochlorid 2-[trans-4-(izopropoxykarbonyl)-cyklohexyl]-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-tiadiazolu

R_f-hodnota: 0,67 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc.
amoniak = 4:1:0,25)

P r í k l a d 13

2-(trans-4-(karboxycyklohexyl)-5-[4-(1-piperaziny]fenyl]-
1,3,4-tiadiazol

0,08 g 2-[4-(1-benzyl-4-piperaziny]fenyl]-5-(trans-4-
karboxycyklohexyl)-1,3,4-tiadiazolu sa v 30 ml dimetylform-
amidu pri teplote miestnosti 7 dní spracováva s vodíkom pri
0,1 MPa.

R_f-hodnota: 0,29 (reverzná fáza doštička RP18, metanol/5%
roztok chloridu sodného = 6:4)

Analogicky sa získa nasledujúca zlúčenina:

1) hydrochlorid 2-[trans-4-(etoxykarbonyl)cyklohexyl]-5-[4-
(1-piperaziny]fenyl]-1,3,4-tiadiazolu

R_f-hodnota: 0,35 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 9:1)
hmotové spektrum: M⁺ = 400

P r í k l a d 14

Suchá ampula s 2,5 mg účinnej látky na 1 ml

Zloženie:

účinná látka	2,5 mg
manitol	50,9 mg
voda na injekčné účely ad	1 ml

Príprava:

Účinná látka a manitol sa rozpustí vo vode. Po rozplne-
ní sa vysuší vymrazením. Rozpustenie na roztok na použitie
sa vykoná vodou pre injekcie.

P r í k l a d 15

Suchá ampula s 35 mg účinnej látky na 2 ml

Zloženie:

účinná látka	35,0 mg
manitol	100,0 mg
voda na injekčné účely ad	2,0 ml

Príprava:

Účinná látka a manitol sa rozpustí vo vode. Po rozplnení sa vysuší vymrazením. Rozpustenie na roztok pripravený na použitie sa vykoná vodou pre injekčné účely.

P r í k l a d 16

Tableta s 50 mg účinnej látky

Zloženie:

1) účinná látka	50,0 mg
2) mliečny cukor	98,0 mg
3) kukuričný škrob	50,0 mg
4) polyvinylpyrolidón	15,0 mg
5) stearát horečnatý	2,0 mg
	215,0 mg

Príprava

1), 2) a 3) sa zmiešajú a granulujú s vodným roztokom 4). K sušenému granulátu sa primieša 5). Z tejto zmesi sa lisujú tablety, biplanárne s obojstrannou fazetou s deliacou ryhou na jednej strane. Priemer tabliet: 9 mm.

P r í k l a d 17

Tableta s 350 mg účinnej látky

Zloženie:

1) účinná látka	350,0 mg
2) mliečny cukor	136,0 mg
3) kukuričný škrob	80,0 mg
4) polyvinylpyrolidón	30,0 mg
5) stearát horečnatý	4,0 mg

Príprava

1), 2) a 3) sa zmiešajú a granulujú s vodným roztokom 4). K sušenému granulátu sa primieša 5). Z tejto zmesi sa lisujú tablety, biplanárne s obojstrannou fazetou a jednostranne vybavené deliacou ryhou. Priemer tabliet: 12 mm.

P r í k l a d 18

Kapsle s 50 mg účinnej látky

Zloženie

1) účinná látka	50,0 mg
2) sušený kukuričný škrob	58,0 mg
3) práškový mliečny cukor	50,0 mg
4) stearát horečnatý	2,0 mg

160,0 mg

Príprava:

1) sa rozotrie s 3). K tejto hmote sa pridá zmes 2) a 4) za intenzívneho miešania. Táto prášková zmes sa naplní na kapsľovacom zariadení do tvrdých želatínových zasúvacích kapslí veľkosti 3.

P r í k l a d 19

Kapsle s 350 mg účinnej látky

Zloženie:

1) účinná látka	350,0 mg
2) sušený kukuričný škrob	46,0 mg
3) práškový mliečny cukor	30,0 mg
4) stearát horečnatý	4,0 mg

430,0 mg

Príprava:

1) sa rozotrie s 3). K tejto hmote sa za intenzívneho miešania pridá zmes 2) a 4). Táto prášková zmes sa naplní na kapsľovacom zariadení do tvrdých želatínových zasúvacích kapslí veľkosti 0.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Päťčlenné heterocykly všeobecného vzorca I

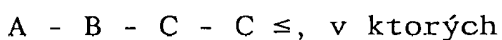
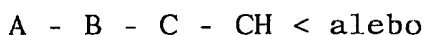


kde

i) s podmienkou, že päťčlenný heterocyklický kruh neznamena pyrolidínový, pyrolínový, pyrolinonový alebo pyrolidinonový kruh a obsahuje aspoň jeden atóm uhlíka a

ii) s výnimkou zlúčenín 3-(4-amidino-fenyl)-1-[4-(2-amino-karboxy-etyl)fenyl]-2H-pyrazol-5-onu a 3-(4-amidino-fenyl)-1-[4-(2-amino-2-metoksykarbonyl-etyl)fenyl]-2H-pyrazol-5-onu,

jeden zo zvyškov X_1 až X_5 znamená skupinu vzorcov



A znamená prípadne 1 až 4 alkylovými skupinami, hydroxy-, alkoxy-, fenylalkoxy-, kyano-, aminokarbonyl-, karboxy-, alkoxykarbonyl- alebo fenylalkoxykarbonylskupinou substituovanú cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, v ktorej je jedna nesubstituovaná metylénová skupina nahradená skupinou $R_a-N<$, kde

R_a znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, fenylalkylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 2 až 6 atómami uhlíka, fenylalkoxykarbonylovú skupinu, alkenyloxykarbonylovú skupinu s celkom 4 až 6 atómami uhlíka, cykloalkoxykarbonylovú skupinu s celkom

6 až 8 atómami uhlíka alebo $R_1\text{-CO-O-(R}_2\text{CH)-O-CO-}$ skupinu, kde

R_1 znamená alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, fenylalkylovú skupinu, alkoxyskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, cykloalkoxyskupinu s 5 až 7 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu a

R_2 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu,

a ďalej v takto vytvorených 6- alebo 7-členných azacykloalkylových skupinách jedna $>\text{CH-}$ jednotka v polohe 4 môže byť nahradená atómom dusíka alebo v takto vytvorených 5- až 7-členných azacykloalkylskupinách jedna jednotka $-\text{CH}_2\text{-CH}<$ môže byť nahradená $-\text{CH}=\text{C}<$ jednotkou a v takto vytvorených piperazinylových alebo homopiperazinylových kruhoch metylénová skupina, ktorá susedí s atómom dusíka v polohe 4, môže byť nahradená karbonylovou skupinou,

pyridylovú alebo chinuklidinylovú skupinu alebo tiež, keď

D znamená $R_3R_4\text{N-CO-NR}_5\text{-}$ alebo $R_6\text{-SO}_2\text{-NR}_3\text{-}$ skupinou substituovanú alkylénovú alebo alkenylénovú skupinu vždy s až 8 atómami uhlíka, kde

R_3 až R_5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, znamenajú vždy každý atóm vodíka, alkylovú alebo fenylalkylovú skupinu a

R_6 predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, fenylalkylovú alebo fenylovú skupinu, alebo

E predstavuje hydroxy-, alkoxy-, alkylsulfenyl-,

R_3R_4N- , R_3O-CO- , R_6CO-NR_3- , $R_6O-CO-NR_3-$, $R_6SO_2-NR_3-$ alebo $R_3R_4N-CO-NR_5-$ skupinou substituovanú priamu alebo rozvetvenú alkylénovú alebo alkenylénovú skupinu vždy až s 5 atómami uhlíka, kde R_3 až R_6 majú vyššie definovaný význam,

fenylovú skupinu, ktorá je substituovaná v polohe 4 skupinou R_aNH-CH_2- alebo $R_aNH-C(=NH)-$ alebo fenylovú skupinu, na ktorej je pripojená cez dva susedné atómy uhlíka R_aNH- skupinou substituovaná n-alkylénová mostíková skupina s 3 alebo 4 atómami uhlíka, pričom R_a vždy má vyššie uvedený význam,

B znamená väzbu, alkylénovú skupinu, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-CONR_3-$, $-R_3NCO-$, $-CH_2NR_3-$, NR_3CH_2- , $-SO_2NR_3-$ alebo $-NR_3SO_2-$ skupinu, kde R_3 má vyššie definovaný význam a atóm kyslíka alebo dusíka zvyšku B nie je priamo spojený s atómom dusíka zvyšku A alebo päťčlenného heterocyklu,

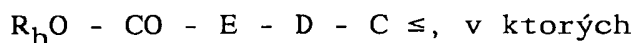
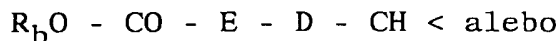
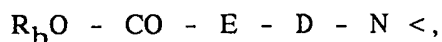
C znamená fenylovú skupinu, ktorá môže byť mono alebo disubstituovaná atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alkylovou, trifluórmetylovou, hydroxylovou, alkoxylovou, alkylsulfenyllovou, alkylsulfinyllovou alebo alkylsulfonylovou skupinou, kde substituenty môžu byť rovnaké alebo rozdielne,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu, ktorá môže byť vždy substituovaná v uhlíkovom zvyšku atómom chlóru, alkylovou alebo alkoxy skupinou,

1,4-cyklohexenylén-, 1,3-piperidinylén-, 1,4-piperidinylén- alebo 1,4-piperazinylénovú skupinu alebo

tiež pokiaľ A nepredstavuje pyridylovú skupinu a súčasne B alkylénovú, $-CONH-$ alebo $-CH_2S-$ skupinu, väzbu, pričom súčasne B môže len vtedy predstavovať väzbu, ak je A amidinofenylová skupina,

druhý zo zvyškov X_1 až X_5 predstavuje skupinu vzorcov



D znamená $-CO-NR_3-$, NR_3-CO- , $-SO_2-NR_3-$ alebo $-NR_3-SO_2-$ skupinu, prípadne hydroxy-, alkoxy-, alkylsulfenyl-, R_3R_4N- , R_3O-CO- , R_6CO-NR_3- , $R_6O-CO-NR_3-$, $R_6SO_2-NR_3-$ alebo $R_3R_4N-CO-NR_5-$ skupinou substituovanú priamu alebo rozvetvenú alkylénovú alebo alkenylénovú skupinu, v ktorej vždy môže alkylénová časť obsahovať 1 až 8 atómov uhlíka a alkenylénová časť 2 až 8 atómov uhlíka a R_3 až R_6 majú vyššie uvedený význam,

fenylénovú skupinu, ktorá môže byť mono alebo disubstituovaná atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alkyl-, trifluórmetyl-, hydroxy-, alkoxy-, alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl- alebo alkylsulfonylovou skupinou,

pyridinylén-, pyrimidinylén-, pyrazinylén-, pyridazinylén- alebo triazinylénovú skupinu, ktoré vždy v uhlíkovom zvyšku môžu byť substituované atómom chlóru, alkylovou alebo alkoxy skupinou, pričom navyše jedna alebo dve $-CH=N-$ skupiny môžu byť nahradené $-CO-NR_3-$ skupinou, kde R_3 má vyššie definovaný význam a jeden z atómov dusíka namiesto na zvyšok R_3 môže byť naviazaný aj na zvyšok E, pokiaľ tento neznamená väzbu a nie je pripojený cez atóm kyslíka alebo atóm síry na zvyšok D alebo môže byť pripojený ku kruhovému atómu ktoréhokoľvek zo zvyškov X_1 až X_5 ,

prípadne alkylovou, fenylalkylovou alebo fenylovou skupinou substituovanú cykloalkylénovú skupinu so 4 až 5 atómami uhlíka, v ktorej jedna $>CH-$ jednotka môže byť nahradená atómom dusíka a ďalej metylénová skupina, susediaca s atómom dusíka môže byť nahradená karbonylovou skupinou,

prípadne alkylovou, fenylalkylovou alebo fenylovou skupinou substituovanú cykloalkylénovú skupinu so 6 alebo 7 atómami uhlíka, v ktorej jedna alebo dve $>\text{CH}$ -jednotky môžu byť nahradené atómom dusíka, pričom navyše vždy jedna alebo dve metylénové skupiny, susediace s atómom dusíka, môžu byť nahradené karbonylovou skupinou alebo

alkylénovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka spojenú cez zvyšok W_1 s kruhovým atómom ktoréhokoľvek zo zvyškov X_1 až X_5 , kde W_1 predstavuje NR_3 -skupinu, kde R_3 má vyššie definovaný význam, pričom atóm kyslíka alebo síry zvyšku W_1 nemôže byť priamo naviazaný na atóm dusíka päťčlenného kruhu,

E znamená väzbu, pričom súčasne neznamená C väzbu a A 1-metyl- alebo 1-benzyl-4-piperazinylovú skupinu alebo

prípadne hydroxy-, alkoxy-, alkylsulfenyl-, $R_3R_4\text{N-}$, $R_3\text{O-CO-}$, $R_6\text{CO-NR}_3\text{-}$, $R_6\text{SO}_2\text{-NR}_3\text{-}$ alebo $R_3R_4\text{N-CO-NR}_5\text{-}$ skupinou substituovaná priama alebo rozvetvená alkylénová alebo alkenylénová skupina, v ktorej vždy alkylénová časť môže obsahovať 1 až 5 atómov uhlíka a alkenylénová časť 2 až 5 atómov uhlíka a R_3 až R_6 majú vyššie uvedený význam alebo

cez zvyšok W_2 so zvyškom D spojenú alkylénovú skupinu, v ktorej W_2 znamená atóm kyslíka alebo síry, sulfinyl-, sulfonfyl-, $\text{NR}_3\text{-}$, $-(R_6\text{CO})\text{M-}$, $-(R_6\text{SO}_2)\text{N-}$, $-\text{CONR}_3\text{-}$ alebo $-\text{NR}_3\text{CO-}$ skupinu, kde R_3 a R_6 majú vyššie definovaný význam a kde atóm kyslíka alebo síry zvyšku W_2 nie je priamo naviazaný na atóm dusíka zvyšku D a

R_b znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka, fenylalkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú alebo cykloalkylalkylovú skupinu vždy s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti alebo skupinu $R_1\text{-CO-O-(R}_2\text{CH)-}$, v ktorej R_1 a R_2 majú skôr definovaný význam, pričom vzdialenosť medzi najvzdialenejšími atómom dusí-

ka skupiny A a skupinou COOR_b je najmenej 11 väzieb,

tretí zo zvyškov X_1 až X_5 predstavuje atóm síry, $\text{HN}<$, $\text{R}_6\text{N}<$, $\text{R}_7\text{C}\equiv$ alebo $(\text{R}_7)_2\text{C}<$ skupinu alebo N-atóm, kde R_6 má už definovaný význam a R_7 znamená atóm vodíka, alkyl-, fenylalkyl-, fenyl-, alkoxy-, $\text{R}_3\text{R}_4\text{N}-$, $\text{R}_3\text{OCO}-$ alebo $\text{R}_3\text{R}_4\text{N-CO}-$ skupinu, kde R_3 a R_4 majú už definovaný význam,

štvrtý zo zvyškov X_1 až X_5 predstavuje atóm kyslíka, síry alebo dusíka alebo $\text{R}_7\text{C}\equiv$ skupinu, kde R_7 má už definovaný význam alebo tiež karbonylovú skupinu, pokiaľ táto nie je medzi dvoma atómami dusíka,

piaty zvyšok zo zvyškov X_1 až X_5 znamená atóm dusíka, $\text{R}_7\text{C}\equiv$ alebo $(\text{R}_7)_2\text{C}<$ skupinu, kde R_7 má už definovaný význam,

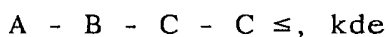
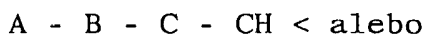
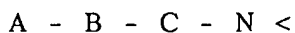
alebo tiež dva susediace zvyšky zo zvyškov X_1 až X_5 spolu znamenajú o-fenylénovú skupinu,

kde, pokiaľ nie je uvedené inak,

vyššie uvedené alkylové, alkylénové a alkoxylové časti môžu obsahovať vždy 1 až 3 atómy uhlíka,

ich tautoméry, ich stereoizoméry včítane ich zmesí a ich soli.

2. Päťčlenné heterocykly všeobecného vzorca I, kde prvý zo zvyškov X_1 až X_5 znamená skupinu vzorcov



A znamená prípadne 1 až 4 alkylovými skupinami, hydroxy-, alkoxy-, kyano-, aminokarbonyl-, karboxy- alebo alkoxykarbonylovou skupinou substituovanú cykloalkylovú skupinu s 5 až

7 atómami uhlíka, v ktorej je jedna z nesubstituovaných metylénových skupín nahradená skupinou $R_a-N<$, kde

R_a znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, fenylalkylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 2 až 6 atómami uhlíka, fenylalkoxykarbonylovú skupinu, cykloalkoxykarbonylovú skupinu s celkom 6 až 8 atómami uhlíka alebo $R_1-CO-O-(R_2CH)-O-CO$ -skupinu, kde

R_1 znamená alkylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, cykloalkoxy skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu a

R_2 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

a navyše v takto vytvorených 6- alebo 7-členných azacykloalkylskupinách môže byť nahradená jedna $>CH$ -jednotka v polohe 4 atómom dusíka alebo v takto vytvorených 5- až 7-členných azacykloalkylových skupinách jedna jednotka $-CH_2-CH<$ môže byť nahradená $-CH=C<$ jednotkou,

pyridylovú alebo chinuklidinylovú skupinu alebo tiež, keď

D znamená $R_3R_4N-CO-NR_5$ - alebo $R_6-SO_2-NR_3$ -skupinou substituovanú alkylénovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, kde

R_3 až R_5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, znamenajú každý atóm vodíka, alkylovú alebo fenylalkylovú skupinu a

R_6 predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, fenylalkylovú alebo fenylovú skupinu, alebo

E predstavuje R_3R_4N- , R_6CO-NR_3- , $R_6SO_2-NR_3-$, $R_3R_4N-CO-NR_5-$, hydroxy alebo alkoxy skupinou substituovanú alkylénovú skupinu vždy s 1 až 5 atómami uhlíka, kde R_3 až R_6 majú vyššie definovaný význam,

fenylovú skupinu, ktorá je substituovaná v polohe 4 skupinou R_aNH-CH_2- alebo $R_aNH-C(=NH)-$ alebo fenylovú skupinu, na ktorú je medzi polohami 3 a 4 zavedený n-propylénový a n-butylénový mostík, pričom n-propylénový a n-butylénový mostík je substituovaný R_aNH -skupinou a R_a má už vyššie uvedený význam,

B znamená väzbu, $-CH_2-CH_2-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CONR_3-$ alebo R_3NCO -skupinu, kde R_3 má vyššie definovaný význam a atóm kyslíka alebo dusíka zvyšku B nie je priamo spojený s atómom dusíka zvyšku A alebo päťčlenného heterocyklu,

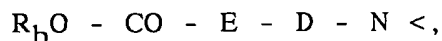
C znamená fenylovú skupinu, ktorá môže byť mono alebo disubstituovaná atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alkylovou, trifluórmetylovou, hydroxylovou alebo alkoxy skupinami, pričom substituenty môžu byť rovnané alebo rozdielne,

pyridinylén-, pyrimidinylén-, pyrazinylén- alebo pyridazinylénovú skupinu, ktoré vždy v uhlíkovom zvyšku môžu byť substituované alkylovou alebo alkoxy skupinou,

1,4-cyklohexylén-, 1,4-piperidinylén- alebo 1,4-piperazinylénovú skupinu alebo

tiež, pokiaľ A neznamena pyridylovú skupinu a súčasne B neznamena etylén- alebo $-CONH$ -skupinu, väzbu, pričom súčasne B môže len vtedy znamenať väzbu, ak je A amidinofenylová skupina,

druhý zo zvyškov X_1 až X_5 znamená skupinu vzorcov



$R_bO - CO - E - D - CH <$ alebo

$R_bO - CO - E - D - C \leq$, kde

D znamená $-CO-NR_3-$ alebo NR_3-CO- skupinu, prípadne hydroxy-, alkoxy-, R_3R_4N- , R_3O-CO- , R_6CO-NR_3- , $R_6O-CO-NR_3-$, $R_6SO_2-NR_3-$ alebo $R_3R_4N-CO-NR_5-$ skupinou substituovanú priamu alebo rozvetvenú alkylénovú alebo alkenylénovú skupinu, kde každá alkylénová časť môže obsahovať 1 až 5 atómov uhlíka a alkenylénová časť 2 až 5 atómov uhlíka a R_3 až R_6 majú vyššie definovaný význam,

fenylovú skupinu, ktorá môže byť mono alebo disubstituovaná atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alkylovými, trifluórmetylovými, hydroxy- alebo alkoxyskupinami,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu, ktoré v uhlíkovom zvyšku môžu byť vždy substituované alkylovou alebo alkoxylovou skupinou,

cyklohexylovú skupinu, v ktorej jedna alebo dve $>CH-$ jednotky môžu byť vždy nahradené atómom dusíka, pričom metylénová skupina, susediaca s atómom dusíka môže byť nahradená karbonylovou skupinou alebo

alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka pripojenú cez zvyšok W_1 k atómu kruhu každého zo zvyškov X_1 až X_5 , kde W_1 predstavuje NR_3 -skupinu, kde R_3 má vyššie definovaný význam, atóm kyslíka alebo atóm síry, kde atóm kyslíka alebo atóm síry zvyšku W_1 nemôže byť priamo naviazaný na atóm dusíka päťčlenného heterocyklu,

E môže znamenať 1-metyl- alebo 1-benzyl-4-piperazinylovú skupinu alebo

prípadne hydroxy-, alkoxy-, R_3R_4N- , R_6CO-NR_3- , $R_6SO_2-NR_3-$ alebo $R_3R_4N-CO-NR_5-$ skupinou substituovanú priamu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, kde R_3

až R_6 majú už definovaný význam alebo

alkylénovú skupinu spojenú cez zvyšok W_2 so zvyškom D, kde W_2 predstavuje atóm kyslíka alebo síry, NR_3- , $-(R_6CO)N-$, $-(R_6SO_2)N$ -skupinu, kde R_3 a R_6 majú už definovaný význam a pričom atóm kyslíka alebo síry zvyšku W_2 nie je priamo naviazaný na atóm dusíka zvyšku D a

R_b znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, fenylalkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú s 5 až 7 atómami uhlíka alebo $R_1-CO-O-(R_2CH)$ -skupinu, v ktorej R_1 a R_2 majú skôr definovaný význam, pričom vzdialenosť medzi najvzdialenejším atómom dusíka skupiny A a skupinou $COOR_b$ je najmenej 11 väzieb,

tretí zo zvyškov X_1 až X_5 predstavuje $HN<$, $R_6N<$, $R_7C\leq$ alebo $(R_7)_2C<$ skupinu alebo N-atóm, kde R_6 má už definovaný význam a R_7 znamená atóm vodíka, alkylovú alebo fenylovú skupinu,

štvrtý zo zvyškov X_1 až X_5 predstavuje atóm kyslíka, síry alebo dusíka alebo $R_7C\leq$ skupinu, kde R_7 má už definovaný význam,

piaty zo zvyškov X_1 až X_5 znamená atóm dusíka, $R_7C\leq$ alebo $(R_7)_2C<$ skupinu, kde R_7 má už definovaný význam,

alebo tiež dva susediace zvyšky zo zvyškov X_1 až X_5 spolu znamenajú o-fenylénovú skupinu,

ich tautoméry, ich stereoizoméry včítane ich zmesí a ich soli.

3. Päťčlenné heterocykly všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

prvý zo zvyškov X_1 až X_5 znamená skupinu vzorcov

A - B - C - N < alebo

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

A znamená prípadne v uhlíkovom zvyšku 1 až 4 metylovými skupinami, hydroxy-, metoxy-, kyano- alebo aminokarbonylovou skupinou substituovanú 1,3-pyrolidinyľ-, 1,3-piperidinyľ- alebo 1,4-piperidinyľ skupinu, kde uvedené pyrolidinyľ- a piperidinyľskupiny sú v polohe 1 substituované zvyškom R_a a

R_a znamená atóm vodíka, metylovú skupinu, etylovú skupinu, benzylovú skupinu alebo alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 2 až 6 atómami uhlíka,

1,4-piperazinyľ- alebo 3,4-dehydro-1,4-piperidyľskupinu, ktoré sú každá v polohe 1 substituované zvyškom R_a a R_a má skôr uvedený význam,

pyridylovú alebo chinuklidinylovú skupinu alebo tiež, keď

D znamená R₆-SO₂-NR₃-skupinou substituovanú etylénovú skupinu, kde

R₃ znamená atóm vodíka, metyl- alebo etylskupinu a

R₆ znamená alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka alebo fenyľskupinu alebo

E predstavuje amino-, R₆CO-NR₃-, R₆SO₂-NR₃- alebo hydroxyskupinou substituovanú etylénovú skupinu, kde R₃ až R₆ majú vyššie definovaný význam,

fenylovú skupinu, ktorá je substituovaná v polohe 4 skupinou R_aNH-C(=NH)-,

B znamená väzbu, -CH₂-CH₂-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONR₃- alebo R₃NCO-skupinu, kde R₃ má vyššie definovaný význam a atóm kyslíka alebo dusíka zvyšku B nie je priamo spojený s atómom

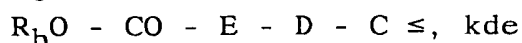
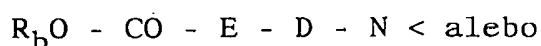
dusíka zvyšku A alebo päťčlenného heterocyklu,

C znamená fenylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná atómom chlóru alebo metylovou skupinou,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyridazinylenovú skupinu alebo 1,4-piperidinylénovú skupinu alebo

tiež, pokiaľ A neznamená pyridylovú skupinu a súčasne B neznamená etylén- alebo -CONH-skupinu, väzbu, pričom súčasne B len vtedy môže znamenať väzbu, ak A predstavuje amidinofenylovú skupinu,

druhý zo zvyškov X_1 až X_5 znamená skupinu vzorcov



D znamená $-CO-NR_3-$ alebo NR_3-CO- skupinu, kde R_3 má vyššie definovaný význam alebo priamu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka,

etylénovú skupinu substituovanú $R_6SO_2-NR_3$ -skupinou,

fenylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná atómom chlóru alebo metylovou skupinou,

1,4-cyklohexylénovú skupinu alebo

alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka spojenú cez $-NR_3-$ skupinu, kde R_3 má vyššie definovaný význam, s kruhovým atómom ktoréhokoľvek zo zvyškov X_1 až X_5 ,

E znamená väzbu, pričom súčasne C môže znamenať väzbu a. A 1-metyl- alebo 1-benzyl-4-piperazinylovú skupinu alebo

prípadne R_6CO-NR_3- alebo $R_6SO_2-NR_3$ -skupinou substituovanú

etylénovú skupinu, kde R_3 až R_6 majú už definovaný význam alebo

-O-CH₂- alebo -NR₃-CH₂-skupinu, kde R_3 majú vyššie definovaný význam a

.. R_b znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú s 5 alebo 6 atómami uhlíka, pričom vzdialenosť medzi najvzdialenejším atómom dusíka skupiny A a skupinou COOR_b je najmenej 11 väzieb,

tretí zo zvyškov X_1 až X_5 znamená HN<, R₆N< alebo R₇C≤ skupinu alebo N-atóm, kde R_6 má už definovaný význam a R_7 znamená atóm vodíka, metylovú alebo etylovú skupinu,

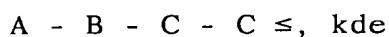
štvrtý zo zvyškov X_1 až X_5 predstavuje atóm dusíka, síry alebo kyslíka alebo R₇C≤ skupinu, kde R_7 má už definovaný význam,

piaty zo zvyškov X_1 až X_5 znamená atóm dusíka, R₇C≤ skupinu, kde R_7 má už definovaný význam,

alebo tiež dva susediace zvyšky zo zvyškov X_1 až X_5 spoločne znamenajú o-fenylénovú skupinu,

ich tautoméry, ich stereoizoméry včítane ich zmesí a ich soli.

4. Päťčlenné heterocykly všeobecného vzorca podľa nároku 1, kde prvý zo zvyškov X_1 až X_5 znamená skupinu vzorcov



A znamená v polohe 1 zvyškom R_a substituovanú 4-piperidylovú skupinu, kde

R_a znamená atóm vodíka, benzylovú skupinu alebo alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 2 až 6 atómami uhlíka,

1,4-piperazinylovú skupinu, ktorá v polohe 1 je substituovaná zvyškom R_a , kde R_a má skôr uvedený význam,

alebo tiež, keď

D znamená R_6 -SO₂-NR₃-skupinou substituovanú etylénovú skupinu, kde

R_3 znamená atóm vodíka a

R_6 znamená alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka,

fenylovú skupinu, ktorá je substituovaná v polohe 4 skupinou NH₂-C(=NH)-,

B znamená väzbu, -CH₂-CH₂- alebo -CH₂O-skupinu,

C znamená fenylénovú alebo 1,4-piperidinylenovú skupinu alebo ak B súčasne neznamená väzbu, tiež väzbu,

druhý zo zvyškov X_1 až X_5 znamená skupinu vzorcov

$R_bO - CO - E - D - C \leq$, kde

D znamená -CO-NH-skupinu, alkylénovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, fenylénovú skupinu, 1,4-cyklohexylénovú skupinu alebo R_6 -SO₂-NR₃-skupinou substituovanú etylénovú skupinu,

E znamená väzbu, pričom súčasne neznamená C väzbu a A 1-benzyl-4-piperazinylovú alebo etylénovú skupinu alebo

R_b znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, kde vzdialenosť medzi najvzdialenejším atómom dusíka skupiny A a skupinou COOR_b je najmenej 11 väzieb,

tretí zo zvyškov X_1 až X_5 znamená fenyl- $N<$ alebo $R_7C\leq$ skupinu alebo N-atóm, kde R_7 znamená atóm vodíka, metylovú alebo etylovú skupinu,

štvrtý zo zvyškov X_1 až X_5 znamená atóm dusíka, síry alebo kyslíka alebo $R_7C\leq$ skupinu, kde R_7 má už definovaný význam,

piaty zo zvyškov X_1 až X_5 znamená atóm dusíka,

ich tautoméry, ich stereoizoméry včítane ich zmesí a ich soli.

5. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1:

- i) 2-(trans-4-karboxy-cyklohexyl)-5-[4-(4-piperidyl)-fenyl]-1,3,4-tiadiazol,
- ii) 2-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-tiadiazol,
- iii) 1-[6-(4-amidino-fenyl)-3-pyridaziny]-4-[2-(n-bután-sulfonylamino)-2-karboxyetyl]imidazol,
- iv) 1-[6-(4-amidino-fenyl)-3-pyridaziny]-4-[2-(n-bután-sulfonylamino)-2-(metoxykarbonyl-etyl)]imidazol,
- v) 2-[trans-4-(izobutylkarbonyl)cyklohexyl]-5-[4-(4-piperidiny)fenyl]-1,3,4-tiadiazol a
- vi) 2-[trans-4-(etoxykarbonyl)cyklohexyl]-5-[4-(4-piperidyl)fenyl]-1,3,4-tiadiazol,

a ich soli.

6. Fyziologicky prijateľné adičné soli zlúčenín podľa aspoň jedného z nárokov 1 až 5 s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo bázami.

7. Liečivo, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu podľa aspoň jedného z nárokov 1 až 5 alebo fyziologicky prijateľnú adičnú soľ podľa nároku 6 vedľa prípadne jedného alebo viacerých inertných nosičov a/alebo riedidiel.

8. Použitie zlúčeniny podľa aspoň jedného z nárokov 1 až 6 na výrobu liečiva, ktoré je vhodné na liečenie prípadne prevenciu chorôb, pri ktorých pôsobia malé alebo väčšie bunkové agregáty alebo hrajú úlohu interakcie bunka-matrica.

9. Spôsob výroby liečiva podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa nechemickou cestou zapracuje zlúčenina podľa aspoň jedného z nárokov 1 až 6 do jedného alebo viacerých inertných nosičov a/alebo riedidiel.

10. Spôsob výroby päťčlenných heterocyklov podľa nároku 1 až 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa

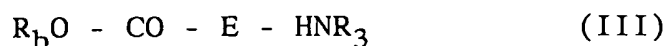
a) na výrobu zlúčení všeobecného vzorca I, kde druhý zo zvyškov X_1 až X_5 predstavuje $R_bO-CO-E-D-CH<$ alebo $R_bO-CO-E-D-C\leq$ skupinu, zlúčenina všeobecného vzorca II



kde

X_1 až X_5 majú význam definovaný v nárokoch 1 až 5 s podmienkou, že druhý zvyšok zo zvyškov X_1 až X_5 znamená $HO-CO-CH<$ alebo $HO-CO-C\leq$ skupinu alebo jej reakcie schopný derivát,

sa nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca III



kde

R_3 , R_b a E majú význam definovaný v nárokoch 1 až 5 alebo

b) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R_a predstavuje atóm vodíka sa pomocou hydrolýzy, hydrogenolýzy alebo termolýzy odštiepi chrániaci zvyšok zo zlúčeniny všeobecného vzorca IV



kde

X_1 až X_5 majú význam definovaný v nárokoch 1 až 5 s podmienkou, že R_a znamená alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 2 až 6 atómami uhlíka, fenylalkoxykarbonylovú skupinu, alkenyloxykarbonylovú skupinu s celkom 4 až 6 atómami uhlíka, cykloalkoxykarbonylovú skupinu s celkom 6 až 8 atómami uhlíka alebo odštiepiteľnú skupinu, ktorou sa chráni skupina iminoskupiny alebo

c) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R_b predstavuje atóm vodíka, sa odštiepi pomocou hydrolýzy, hydrogenolýzy alebo termolýzy, chrániaci zvyšok zlúčeniny všeobecného vzorca V

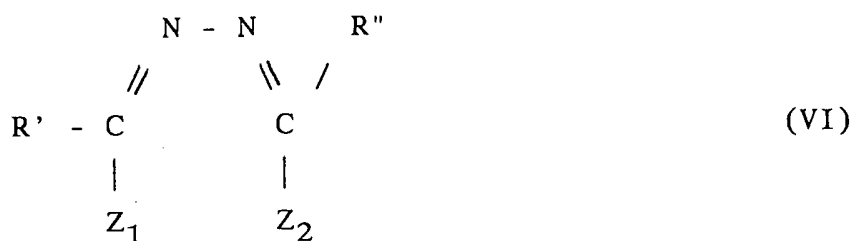


kde

X_1 až X_5 majú význam uvedený v nárokoch 1 až 5 s podmienkou, že R_b znamená alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlí-

ka, alkenylovú skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka, feny-
lalkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej
časti, cykloalkyl- alebo cykloalkylalkylovú skupinu
vždy s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti
alebo odštiepiteľnú chrániacu skupinu karboxyskupiny
alebo

d) na výrobu 1,3,4-oxadiazol-, 1,2,4-triazol- a 1,3,4-
tiazolderivátov všeobecného vzorca I sa prípadne v reakčnej
zmesi vytvorená zlúčenina všeobecného vzorca VI



kde

Z_1 a Z_2 , ktoré môžu súčasne byť rovnaké alebo rozdielne,
predstavujú atóm halogénu, prípadne R_6 substituované
aminoskupiny, hydroxy-, alkoxy-, merkapto- alebo
alkylmerkaptoskupiny, jeden zo zvyškov

R' alebo R'' znamená A-B-C-skupinu a druhý zvyšok R' alebo R''
 $\text{R}_b\text{O}-\text{CO}-\text{E}-\text{D}$ -skupinu

cyklizuje a prípadne sa takto získaná zlúčenina alkyluje
alebo

e) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde A pred-
stavuje fenylovú skupinu, ktorá v polohe 4 je substituovaná
 $\text{R}_a\text{HN}-\text{C}(=\text{NH})$ -skupinou,

sa prípadne v reakčnej zmesi vytvorená zlúčenina všeobecného
vzorca VII



kde

X_1 až X_5 majú význam uvedený v nárokoch 1 až 5 s tou podmienkou, že A predstavuje fenylovú skupinu, ktorá v polohe 4 je substituovaná Z_3 -C(=NH)-skupinou, kde Z_3 predstavuje alkoxy-, aralkoxy-, alkyltio-, aralkyltio- alebo aminoskupinu,

nechá reagovať s amínom všeobecného vzorca VIII



kde

R_a' predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka.

f) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde A predstavuje fenylovú skupinu, ktorá v polohe 4 je substituovaná R_a NH-C(=NH)-skupinou,

sa zlúčenina všeobecného vzorca IX



kde

X_1 až X_5 majú význam uvedený v nárokoch 1 až 5 s tou podmienkou, že A predstavuje fenylovú skupinu, ktorá v polohe 4 je substituovaná kyanoskupinou,

nechá reagovať s hydroxyamínom a potom sa takto získaný amidoxím redukuje alebo

g) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde A predstavuje fenylskupinu, kde táto skupina je v polohe 4 substituovaná $R_aNH-C(=NH)$ -skupinou,

sa zlúčenina všeobecného vzorca IX



kde

X_1 až X_5 majú význam uvedený v nárokoch 1 až 5 s tou podmienkou, že A predstavuje fenylovú skupinu, ktorá je v polohe 4 substituovaná kyanoskupinou,

nechá reagovať so zodpovedajúcim alkylchlóralumíniomamidom alebo

h) na výrobu 1,3-tiazolov a imidazolov všeobecného vzorca I:

sa zlúčenina všeobecného vzorca X



nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca XI



kde

zvyšok R' alebo R'' predstavuje A-B-C-skupinu a druhý z týchto zvyškov R' alebo R'' predstavuje $R_bO-CO-E-D$ -skupinu, Z_4 predstavuje nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu a U predstavuje atóm síry alebo iminoskupinu alebo

i) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R_a má s výnimkou atómu vodíka význam definovaný vyššie a B predstavuje $-CH_2O$ -skupinu,

sa zlúčenina všeobecného vzorca XII



kde

A má význam uvedený v nárokoch 1 až 5, s tou podmienkou, že R_a má s výnimkou vodíka význam definovaný v nárokoch 1 až 5 a

Z_5 predstavuje nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu,

nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca XIII



kde

X_1 až X_5 majú význam uvedený v nárokoch 1 až 5 s tou podmienkou, že jeden zo zvyškov X_1 až X_5 znamená $HO-C-CH<$ alebo $HO-C-C\leq$ skupinu, kde C má význam definovaný v nárokoch 1 až 5 alebo

s jej soľami alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín alebo

j) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde jeden zo zvyškov X_1 až X_5 predstavuje $A-B-C-N<$ alebo $R_bO-CO-E-D-N\leq$ skupinu,

sa alkyluje zlúčenina všeobecného vzorca XIV



kde

X_1 až X_5 majú význam ako v nárokoch 1 až 5 s tou podmienkou, že jeden zo zvyškov X_1 až X_5 predstavuje iminoskupinu,

zlúčeninou všeobecného vzorca XV



kde

W predstavuje A-B-C- alebo $R_bO-CO-E-D$ -skupinu, kde A až D majú význam definovaný v nárokoch 1 až 5 a

Z_6 predstavuje nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu alebo

k) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R_b predstavuje $R_1-CO-O-(R_2CH)$ -skupinu, kde R_1 až R_2 majú význam definovaný v nárokoch 1 až 5, alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka, fenylalkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl- alebo cykloalkylalkylskupinu vždy s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti,

sa zlúčenina všeobecného vzorca XVI



kde

X_1 až X_5 majú význam uvedený v nárokoch 1 až 5 s tou podmienkou, že R_b predstavuje atóm vodíka,

esterifikuje zlúčeninou všeobecného vzorca XVII



kde

R_b' znamená $R_1-CO-O-(R_2CH)$ -skupinu, kde R_1 a R_2 majú už skôr definovaný význam, alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka, fenyl-

alkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú alebo cykloalkylalkylovú skupinu vždy s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a

Z₇ predstavuje hydroxyskupinu alebo nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu

ak je to vhodné, odštiepi sa počas reakcie na chránenie reaktívnych skupín použitý chrániaci zvyšok a/alebo

poprípade sa takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I rozdelí na svoje stereoizoméry a/alebo sa takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I prevedie na svoje soli, najmä na fyziologicky prijateľné soli na farmaceutické použitie, s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo bázami.