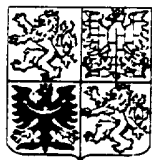


(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2044-94**

(22) Přihlášeno: **18. 02. 93**

(30) Právo přednosti:
24. 02. 92 FR 92/9202109
30. 04. 92 FR 92/9205417

(40) Zveřejněno: **15. 12. 94**
(Věstník č. 12/94)

(47) Uděleno: **06. 03. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14. 05. 97**
(Věstník č. 5/97)

(86) PCT číslo: **PCT/FR93/00161**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 93/17024**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 487/04

A 61 K 31/505

// (C 07 D 487/04,

C 07 D 249:16, C 07 D 239:70)

(73) Majitel patentu:

Laboratoires UPSA, Agen, FR;

(72) Původce vynálezu:

Bru-Magniez Nicole, Paris, FR;

Güngör Timur ing., Rueil Malmaison, FR;

Teulon Jean-Marie, La Celle Saint Cloud,
FR;

(74) Zástupce:

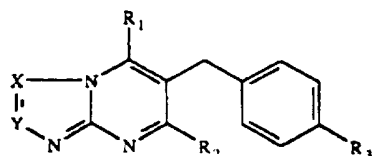
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název vynálezu:

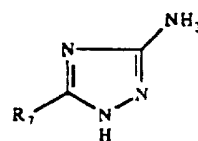
**Triazolopyrimidinové deriváty jako
antagonisty receptoru angiotensinu II,
způsob jejich přípravy a farmaceutický
prostředek, který je obsahuje**

(57) Anotace:

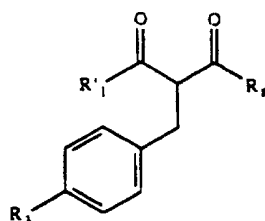
Triazolopyrimidinové deriváty obecného vzorce I, ve kterém R₁, R₂, R₃, X a Y mají specifické významy, a rovněž tak jejich tautomerní formy a adiční soli, kterých je možno použít jako terapeutických činidel, zejména pro léčení a prevenci kardiovaskulárních onemocnění, zejména pro léčení hypertenze, srdeční insuficience a nemocí arteriálních stěn, zejména aterosklerózy. Do rozsahu vynálezu náleží rovněž farmaceutický prostředek, obsahující tyto sloučeniny a postup přípravy uvedených derivátů kondenzací 3-amino-1,2,4-triazolu obecného vzorce II s derivátem obecného vzorce I-B, přičemž následuje další zpracování získaného meziprojektu.



(I)



(II)



(I-B)

Triazolopyrimidinové deriváty jako antagonisty receptoru angiotensinu II, způsob jejich přípravy a farmaceutický prostředek, který je obsahuje.

5 Oblast techniky

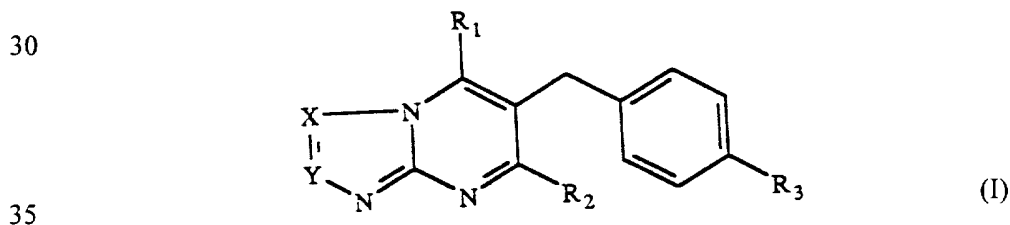
Vynález se týká nových triazolopyrimidinových derivátů dále uvedeného obecného vzorce I a jejich tautomerních forem a vhodných adičních solí, zejména farmaceuticky přijatelných adičních solí. Tyto výše uvedené sloučeniny mají velmi cenný farmakologický profil, neboť projevují antagonistické vlastnosti vzhledem k receptorům angiotensinu II a antiproliferační vlastnosti. Vzhledem k výše uvedenému jsou tyto sloučeniny zejména vhodné pro léčení a prevenci kardiovaskulárních onemocnění a zejména pro léčení hypertenze, pro léčení srdeční insuficience a pro léčení a prevenci onemocnění arteriálních stěn, zejména aterosklerózy. Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží postup přípravy uvedených látek a farmaceutický prostředek obsahující tyto sloučeniny pro léčení výše uvedených onemocnění.

Dosavadní stav techniky

20 V oblasti dosavadního stavu techniky nejsou známy obdobné sloučeniny, které by projevovaly podobné účinky.

Podstata vynálezu

25 Podstatu uvedeného vynálezu tvoří triazolopyrimidinové deriváty a jejich tautomerní formy, které jsou charakterizovány obecným vzorcem I:



ve kterém znamená:

40 - jeden ze zbytků R_1 a R_2 :

- nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
- eterový zbytek vzorce:

45 $-(CH_2)_pOR$

ve kterém p znamená celé číslo od 1 do 6 a R znamená nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu, nebo

50 - alkoholový zbytek vzorce:

$-(CH_2)_pOH$

ve kterém má p stejný význam jako bylo uvedeno shora, a

- druhý ze zbytků R_1 nebo R_2 znamená:

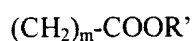
- atom vodíku,
- atom halogenu,
- 5 - nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo
- zbytek vybraný ze souboru zahrnujícího skupiny N_3 , OR_4 , SR_4 , NR_5R_6 a $NH(CH_2)_n-NR_5R_6$, ve kterých:

R_4 znamená:

10

- atom vodíku,
- nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku,
- zbytek vzorce:

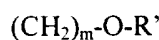
15



ve kterém m znamená celé číslo od 1 do 4 a R' znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo

20

- zbytek vzorce:



ve kterém mají m a R' stejný význam jako bylo uvedeno shora,

25

R_5 a R_6 , které mohou být stejné nebo rozdílné, představují:

- atom vodíku, nebo
- nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu
- 30 obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, nebo

R_5 a R_6 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří heterocyklickou skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího morfolinovou skupinu, pyrrolidinovou skupinu nebo piperidinovou skupinu, a

35

n znamená celé číslo od 1 do 4,

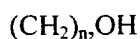
X a Y , které jsou rozdílné, představují:

- 40 - v jednom případě atom dusíku, a
- v druhém případě skupinu:



45 ve které R_7 znamená:

- atom vodíku,
- nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku,
- 50 - zbytek vzorce:



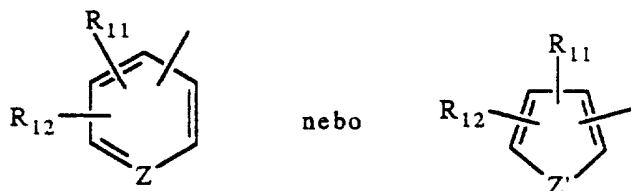
ve kterém n je celé číslo od 0 do 4,

- zbytek SR' , kde R' má stejný význam jako bylo uvedeno shora, nebo
- zbytek NR_5R_6 , ve kterém R_5 a R_6 , které mohou být stejné nebo rozdílné, představují atom vodíku, nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, a

5

R_3 znamená zbytek obecného vzorce:

10



15

ve kterém znamená:

Z skupinu CH nebo N a zbytek Z' znamená síru nebo kyslík,

R_{11} představuje atom vodíku nebo atom halogenu, a

20 R_{12} představuje tetrazolový zbytek, skupinu CN , $COOH$ nebo $CONH_2$.

Do rozsahu uvedeného vynálezu je rovněž třeba zahrnout i výše uvedené deriváty v jejich tautomerních formách.

25 V případě, že substituent R_2 znamená azidovou skupinu, potom je možno tyto sloučeniny uvažovat v tricyklické tetrazolo[1,5-c]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidinové formě, což vyplývá z rovnovážné teorie dostatečně známé z literatury podle dosavadního stavu techniky (viz. Temple and Montgomery, J. Org. Chem., 30, 826 (1965)).

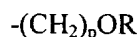
30 Tyto výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I mohou být ve formě svých adičních solí, zejména ve formě farmaceuticky přijatelných adičních solí.

Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu jsou uvedenými deriváty obecného vzorce I sloučeniny, ve kterých znamená:

35

- jeden ze zbytků R_1 a R_2 :
- nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
- etherovou skupinu vzorce:

40

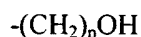


ve kterém p znamená celé číslo od 1 do 6 a

R představuje nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu, nebo

45

- alkoholovou skupinu vzorce:



50

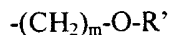
ve kterém p má stejný význam jako bylo uvedeno shora, a

- druhý ze zbytků R_1 nebo R_2 znamená:

- atom vodíku,
 - atom halogenu,
 - nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo
 - zbytek vybraný ze souboru zahrnujícího skupiny N_3 , OR_4 , SR_4 , NR_5R_6 a $NH(CH_2)_n-NR_5R_6$, ve kterých:

R_4 znamená:

- atom vodíku, nebo
 - skupinu vzorce:



- ve kterém m je celé číslo od 1 do 4 a R' představuje nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R_5 a R_6 , které mohou být stejné nebo rozdílné, představují:

- atom vodíku, nebo
 - nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo

R_5 a R_6 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří heterocyklickou skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího morfolinovou skupinu, pyrrolidinovou skupinu a piperidinovou skupinu, a

n znamená celé číslo od 1 do 4,

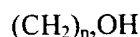
X a Y , které jsou rozdílné, znamenají:

- v jednom případě atom dusíku, a
 - ve druhém případě skupinu:



- ve které R_7 představuje:

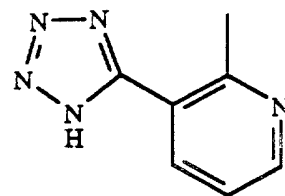
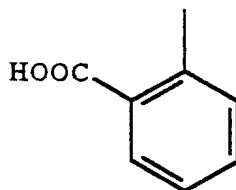
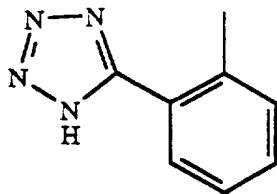
- atom vodíku,
 - nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
 - zbytek vzorce:

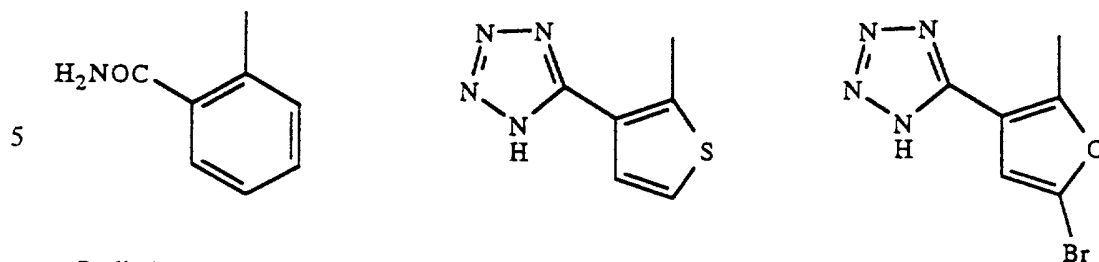


ve kterém n je celé číslo od 0 do 4,

- zbytek SR' , kde R' má stejný význam jako bylo uvedeno shora, nebo
 - zbytek NR_5R_6 , ve kterém R_5 a R_6 , které jsou stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

R_3 znamená jeden z následujících zbytků:





10 Podle jedné z variant sloučenin podle uvedeného vynálezu představuje R_1 n-propylovou skupinu.

Podle dalšího provedení představuje R_1 N-diethylaminovou skupinu.

Podle dalšího provedení představuje R_1 n-butylovou skupinu.

15 Podle jiné varianty sloučenin podle uvedeného vynálezu představuje R_2 hydroxylovou skupinu.

Podle dalšího provedení představuje R_2 n-propylovou skupinu.

Podle dalšího provedení představuje R_2 N-diethylaminovou skupinu.

20 Podle jiné varianty sloučenin podle uvedeného vynálezu představuje R_3 2-(1H-tetrazol-5-yl)fenylovou skupinu.

Podle jiné varianty sloučenin podle uvedeného vynálezu představuje X atom dusíku.

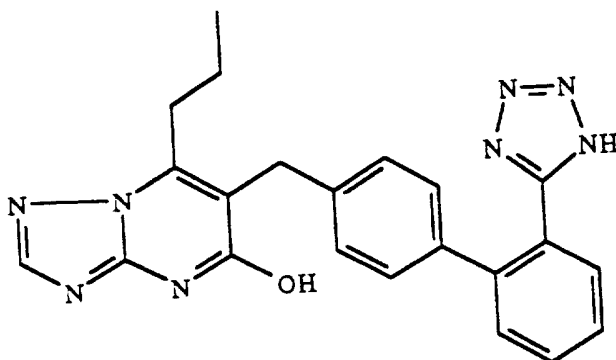
25 Podle jiné varianty sloučenin podle uvedeného vynálezu představuje Y skupinu CH.

Podle jiné varianty sloučenin podle uvedeného vynálezu představuje R_3 2-(1H-tetrazol-5-yl)fenylovou skupinu.

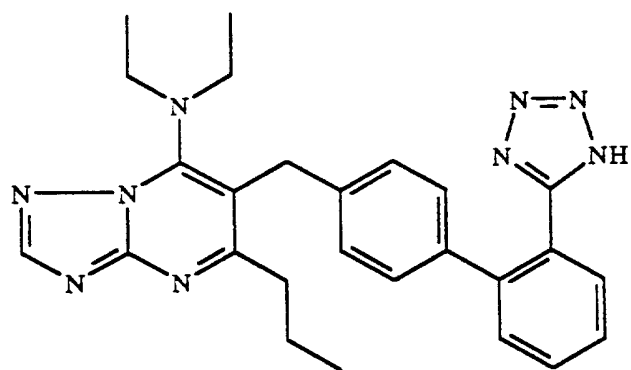
30 Podle dalšího provedení představuje Y skupinu C-CH₃.

Podle dalšího provedení představuje Y skupinu C-NH₂.

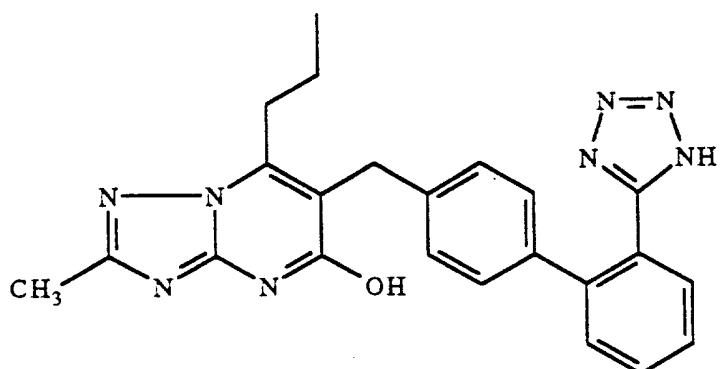
35 Podle uvedeného vynálezu jsou zejména výhodné sloučeniny následujících vzorců C až H:



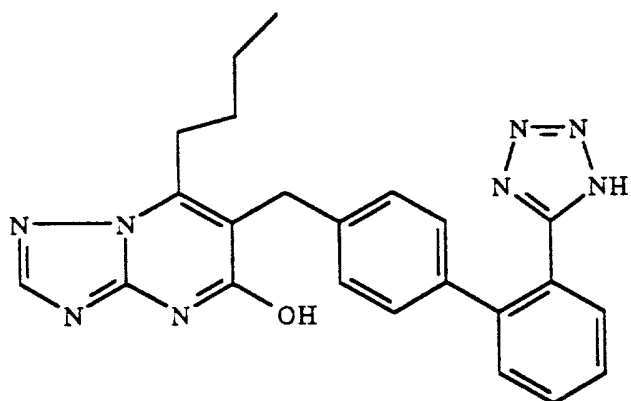
(C)



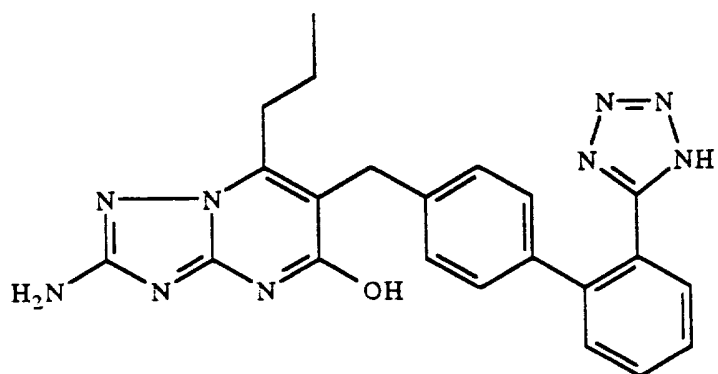
(D)



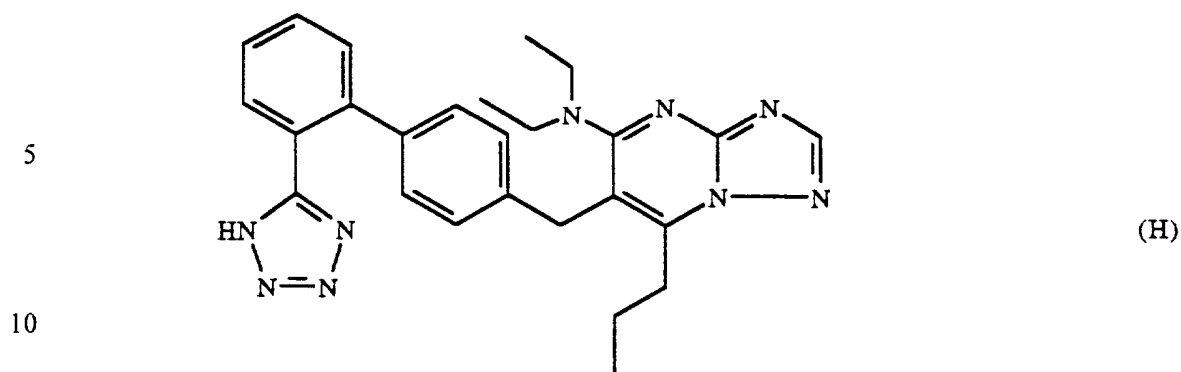
(E)



(F)

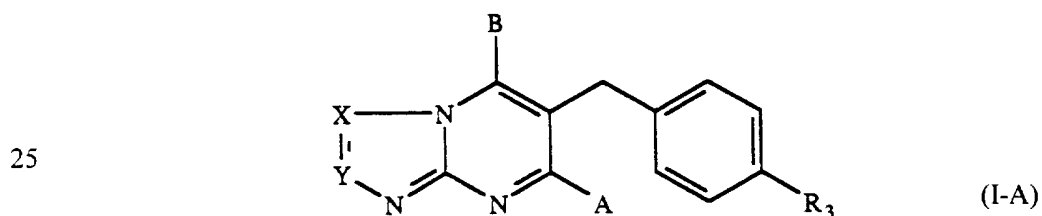


(G)

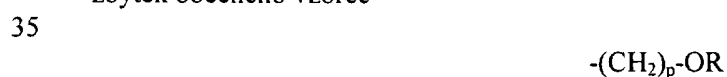


15 Podstata postupu přípravy sloučenin obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu spočívá všeobecně v provedení následujících stupňů:

20 (a) připraví se sloučenina obecného vzorce I-A:

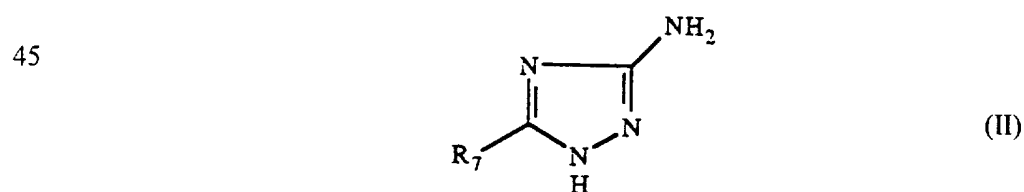


30 ve kterém:
X, Y a R₃ mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, a
A a B představují podle jedné varianty hydroxylovou skupinu nebo nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
a podle druhé varianty nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo etherový zbytek obecného vzorce



40 ve kterém p znamená celé číslo od 1 do 6 a R představuje nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu,

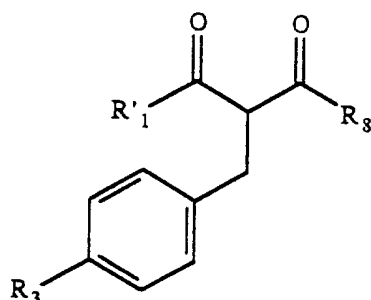
přičemž tento postup se provádí kondenzací 3-amino-1,2,4-triazolu obecného vzorce II:



50 ve kterém má R₇ stejný význam jako bylo uvedeno shora,
s derivátem obecného vzorce I-B:

5

10

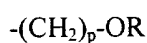


(I-B)

15

ve kterém:

R'_1 představuje nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo etherický zbytek obecného vzorce:



20

ve kterém p znamená celé číslo od 1 do 6 a R představuje nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu,

25

R_8 znamená nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo nižší O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, ve výhodném provedení methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, a

30

R_3 má stejný význam jako bylo uvedeno shora, v aprotickém rozpouštědle, jako je například dichlorbenzen nebo trichlorbenzen nebo v kyselém rozpouštědle, jako je například kyselina octová, nebo podle jiného provedení v alkoholu, v přítomnosti odpovídajícího alkoholátu sodného nebo draselného, nebo podle jiného provedení v pyridinu nebo v 2-methyl-5-ethylpyridinu v přítomnosti nebo v nepřítomnosti 4-dimethylaminopyridinu, a při teplotě pohybující se v rozmezí od 50 °C do 200 °C,

35

(b) v případě potřeby se do této sloučeniny zavede na substituent R_3 chránící skupina, přičemž se použije všeobecně známých metod,

40

(c) takto získaný derivát připravený z derivátu obecného vzorce I-B, v případě, že touto sloučeninou je ketoester, se zahřívá ve vhodném reakčním činidle, jako je například $POCl_3$, za účelem převedení hydroxylové skupiny reprezentované skupinou A nebo B na atom chloru,

45

(d) takto získaný chlorovaný derivát se zahřívá v přítomnosti nukleofilního činidla obsahujícího dusík, kyslík nebo síru při teplotě varu pod zpětným chladičem v alkoholu nebo v autoklávu při teplotě 100 °C v přítomnosti nebo v nepřítomnosti bazické látky, jako je například uhličitán sodný Na_2CO_3 , čímž se získá derivát obecného vzorce I-A, ve kterém mají A a B stejný význam jako R_1 a R_2 ,

50

(e) v případě potřeby se odstraní chránící skupina připojená na R_3 ,

(e₁) tato skupina se převede na kyselinovou skupinu, například hydrolýzou v případě, kdy je touto skupinou nitrilová skupina, nebo

(e₂) se tato skupina převede na tetrazolovou skupinu, například v případě, kdy je touto skupinou nitrilová skupina, reakcí s trialkylcínazidem za současného zahřívání v toluenu nebo xyleny, přičemž potom následuje zpracování s plynnou kyselinou chlorovodíkovou v tetrahydrofuranu, nebo

(e₃) se tato skupina převede na amidovou skupinu, například v případě, kdy je touto skupinou nitrilová skupina. reakcí s kyselinou sírovou nebo reakcí s peroxidem vodíku, nebo podle jiného provedení reakcí s polyfosforečnou kyselinou, a

- 5 (f) v případě potřeby se převede takto získaný derivát na adiční sůl, ve výhodném provedení na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl.

10 Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží farmaceutický prostředek, zejména s antagonistickou účinností na receptory angiotensinu II, pomocí kterého je možno úspěšně dosáhnout léčení nebo prevence kardiovaskulárních onemocnění, zejména hypertenze, srdeční insuficience a onemocnění arteriálních stěn, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje farmaceuticky účinné množství přinejmenším jedné sloučeniny obecného vzorce I, definované výše, nebo přinejmenším jedné farmaceuticky přijatelné adiční soli odvozené od těchto sloučenin, která může být nebo nemusí vpravena nebo kombinována s farmaceuticky přijatelným vehikulem, 15 pomocnou látkou nebo nosičovým materiálem.

20 Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží farmaceutický prostředek, zejména s anti-proliferací účinností, pomocí kterého je možno úspěšně dosáhnout léčení nebo prevence onemocnění arteriálních stěn, zejména aterosklerózy, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje farmaceuticky účinné množství přinejmenším jedné sloučeniny obecného vzorce I, definované výše, nebo přinejmenším jedné farmaceuticky přijatelné adiční soli odvozené od těchto sloučenin, která může být nebo nemusí vpravena nebo kombinována s farmaceuticky přijatelným vehikulem, pomocnou látkou nebo nosičovým materiálem.

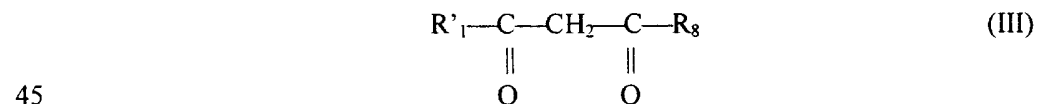
25 V popisu uvedeného vynálezu a v připojených patentových nárocích se termínem nižší alkylová skupina míní lineární nebo rozvětvený uhlovodíkový řetězec obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Touto nižší alkylovou skupinou může být například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupina, terciární butylová skupina, pentylová skupina, isopentylová skupina, hexylová skupina nebo isohexylová 30 skupina.

Uvedenou cykloalkylovou skupinou, která obsahuje 3 až 7 atomů uhlíku, se v popisu uvedeného vynálezu míní nasycený cyklický uhlovodíkový zbytek, ve výhodném provedení cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklohexylová skupina nebo cykloheptylová skupina.

35 Postup přípravy sloučenin podle vynálezu bude v dalším popsán podrobněji.

Podle uvedeného vynálezu je možno syntetickým způsobem připravit sloučeniny obecného vzorce I podle následujícího reakčního schématu.

40 Sloučenina obecného vzorce III:

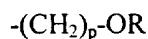


45

ve kterém znamená:

R'₁ nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo etherický zbytek obecného vzorce:

50



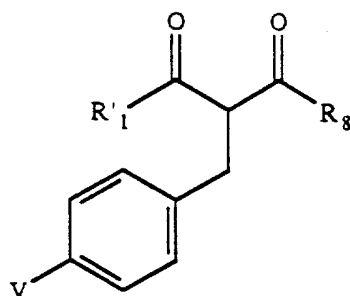
ve kterém p znamená celé číslo od 1 do 6 a R představuje nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu, a

- 5 R_8 znamená nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo nižší O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, ve výhodném provedení methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, se připraví pomocí metod všeobecně známých z dosavadního stavu techniky, jako je například Claisenova reakce nebo metoda za použití Meldrumovy kyseliny, přičemž tyto metody je možno nalézt v následujících literárních odkazech:
- 10 - Hauser C. R., Swamer F. W., Adams J. T., Org. Reaction, vol. VIII, 1954, 59-196;
 - Henne A. L., Tedder J. M., J. Chem. Soc., 1953, 3628;
 - Breslow D. S., Baumgarten E., Hauser C. R., J. Am. Chem. Soc., 1944, 66, 1286;
 - Oikawa Y., Sugano K., Yonemitsu O., J. Org. Chem., 1978, 43(10), 2087-88;
 - Wierenga W., Skulnick H. I., J. Org. Chem., 1979, 44, 310;
 15 - Houghton R., Lapham D., Synthesis, 1982, 6, 451-2;
 - Bram. G., Vilkas M., Bull. Soc. Chim. France, 1964 (5), 945-51;
 - Balyakina M. V., Zhdanovich E. S., Preobrazhenskii N. A.; Tr. Vses. Nauch. Issled. Vitam in. Inst., 1961, 7, 8-16;
 - Renard M., Maquinay A., Bull. Soc. Chim. Belg., 1946, 55, 98-105;
 20 - Bruce F. W., Coover H. W., J. Am. Chem. Soc., 1944, 66, 2092-94; a
 - Eby C. J. a Hauser C. R., J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 723-5.

Sloučeniny obecného vzorce V:

25

30

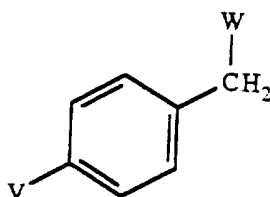


(V)

35

se získají benzylací sloučeniny obecného vzorce III sloučeninou obecného vzorce IV:

40



(IV)

45

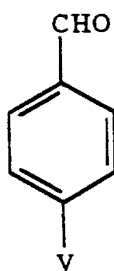
50

v přítomnosti bazické látky, jako je například uhličitan sodný nebo uhličitan draselný v acetonu, alkoholát sodný nebo alkoholát draselný v alkoholu, nebo hydrid sodný nebo hydrid lithný v takových rozpouštědlech, jako je například tetrahydrofuran, dioxan nebo dimethylformamid, přičemž tato reakce se provádí při teplotě například v rozmezí od 50 °C do 100 °C, nebo podle jiné varianty v přítomnosti ekvivalentního podílu chloridu lithného nebo bromidu lithného a dvou ekvivalentů diisopropylethylaminu v tetrahydrofuranu při teplotě varu pod zpětným chladičem, přičemž tento postup je možno provést podle následujícího literárního odkazu:

- Sung-Eun Yoo, Kyu Yang Yi, Bull. Korean Chem. Soc., 1989, 10(1), 112.

Uvedené sloučeniny obecného vzorce V je možno rovněž připravit kondenzací aldehydu obecného vzorce VI:

5



(VI)

10

15 se sloučeninou obecného vzorce III, přičemž potom následuje hydrogenace v přítomnosti katalyzátoru, jako je například Raneyův nikl, paládium na aktivním uhlí nebo oxid platiny, přičemž tato reakce se provádí v rozpouštědle, jako je například alkohol nebo tetrahydrofuran, a za tlaku nebo při normálním tlaku, jestliže to charakter substituentů umožňuje.

20 Postup přípravy sloučenin obecného vzorce V je obecně popisován v následujících publikacích:

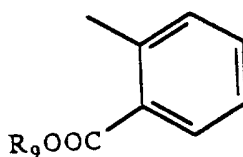
20

- Durgeshwari P., Chaudhury N. D., J. Ind. Chem. Soc., 1962, 39, 735-6;
- Heinz P., Kreglewski A., J. Prakt. Chem., 1963, 21 (3-4), 186-197;
- Zaugg H. E., Dunnigan D. A., Michaels R. J., Swett L. R., J. Org. Chem., 1961, 26, 644-51;
- Kagan H. B., Heng Suen Y., Bull. Soc. Chim. France, 1966 (6), 1819-22;
- 25 - Rathke M. W., Deitch J., Tetrahedron Lett., 1971 (31), 2953-6;
- Borries Kubel, Liebigs Ann. Chem., 1980, 1392-1401;
- Marquet J., Moreno-Manas M., Chem. Lett., 1981, 2, 173-6;
- Ioffe T., Popov E. M., Vatsuro K. V., Tulikova E. K.; Kabachnik M. I., Tetrahedron, 1962, 18, 923-940; a
- 30 - Shepherd T. M., Chem. Ind. (London), 1970, 17, 567.

Ve sloučenině výše uvedeného obecného vzorce IV je substituentem W atom halogenu, ve výhodném provedení atom chloru nebo bromu.

35 Substituentem V může být skupina obecného vzorce:

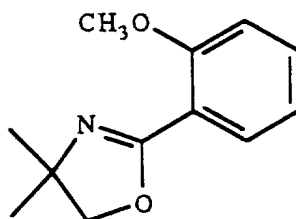
40



ve které R₉ znamená nižší alkylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, přičemž v tomto případě se sloučeniny obecného vzorce IV připraví reakcí sloučeniny hořčiku a p-bromtoluenu se sloučeninou obecného vzorce X:

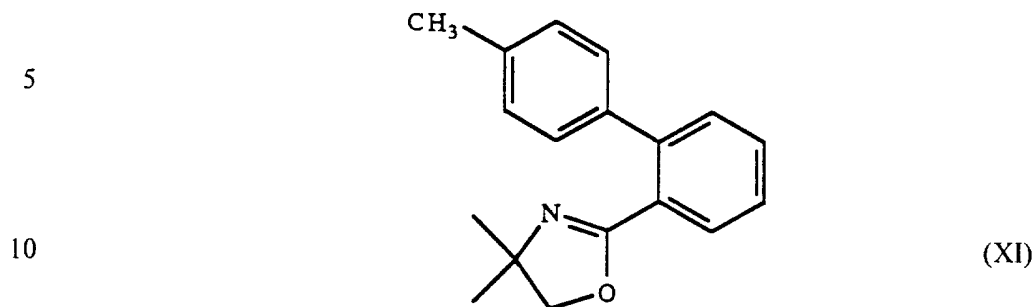
45

50

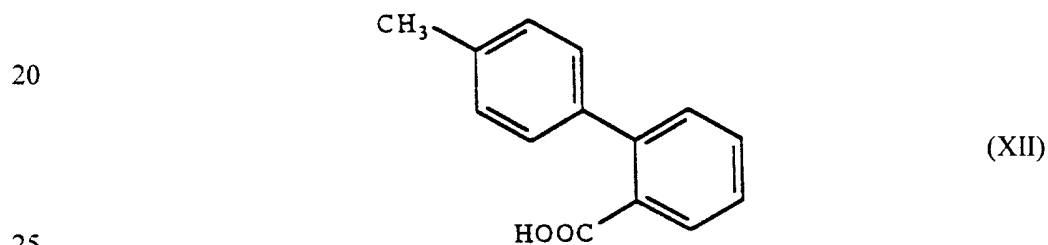


(X)

za vzniku sloučeniny obecného vzorce XI:



15 která se potom hydrolyzuje, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XII:



Postupy k provedení výše uvedených tří stupňů jsou blíže popsány v následující publikaci podle dosavadního stavu techniky:

30 - Meyers A. I., Mihelich E. D., J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 7383.

Takto získaná kyselina se potom esterifikuje alkoholem obecného vzorce:

35 R_9OH
ve kterém R_9 má stejný význam jako bylo uvedeno shora.

40 Tyto deriváty se potom bromují nebo chlorují, například za použití N-bromsukcinimidu, N-chlorsukcinimidu nebo bromu, přičemž tato reakce se provádí v rozpouštědle, jako je například chlorid uhličitý, dibromethan nebo dichlorethan, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV, ve které substituent V představuje skupinu:

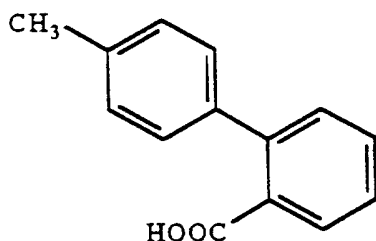


Substituentem V může být rovněž skupina:



přičemž v tomto případě se postupuje tak, že se sloučenina obecného vzorce XII:

5



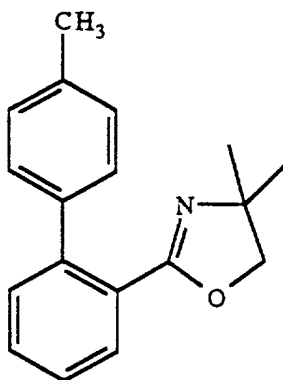
(XII)

10

připravená shora uvedeným způsobem, převede na primární amidovou skupinu reakcí chloridu kyseliny, získaným reakcí této sloučeniny s thionylchloridem nebo oxychloridem fosforitým, s vodným roztokem amoniaku, přičemž takto získaný amid se potom převede na nitrilovou sloučeninu reakcí s oxychloridem fosforečným v dimethylformamidu nebo s thionylchloridem. Podobným způsobem je možno sloučeninu obecného vzorce XI:

15

20



(XI)

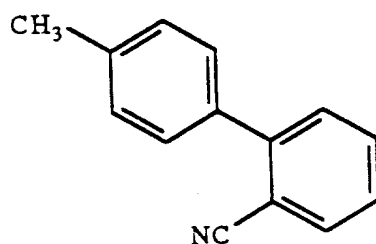
25

30

získanou shora uvedeným způsobem převést přímo na karbonitrilový derivát zpracováním v pyridinu v přítomnosti oxychloridu fosforečného POCl_3 . Takto získaný nitrilový derivát obecného vzorce XIII:

35

40

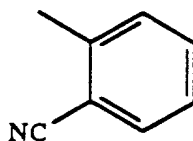


(XIII)

45

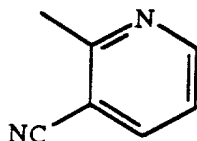
je potom možno bromovat nebo chlorovat za stejných podmínek jako bylo uvedeno výše v souvislosti s výše uvedeným esterem, čímž se získá sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém je substituentem V skupina:

50



Substituentem V může být rovněž skupina:

5

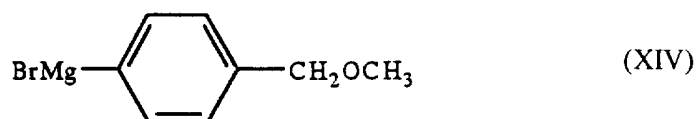


10

přičemž v tomto případě se odpovídající sloučenina obecného vzorce IV připraví následujícím syntetickým postupem.

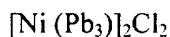
Při provádění tohoto postupu se vychází z hořečnaté sloučeniny obecného vzorce XIV:

15



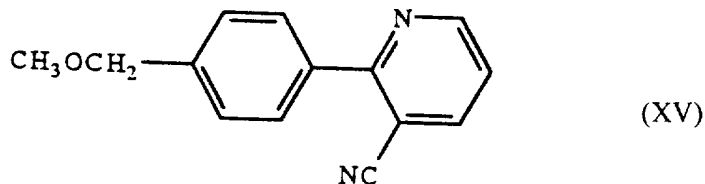
20 kterou je možno připravit běžnou Grignardovou reakcí, přičemž tato sloučenina se převede na zinkový derivát reakcí s chloridem zinečnatým. Tento zinkový derivát se potom kondenzuje s 2-chlornikotinnitrem v přítomnosti sloučeniny:

25



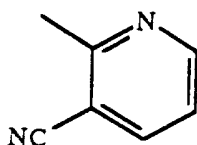
čímž se získá derivát obecného vzorce XV:

30



35 Z této sloučeniny se zpracováním s bromidem boritým v chloroformu připraví sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém substituent W znamená atom bromu a substituentem V je skupina:

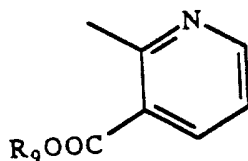
40



45

Substituentem V může být rovněž skupina obecného vzorce:

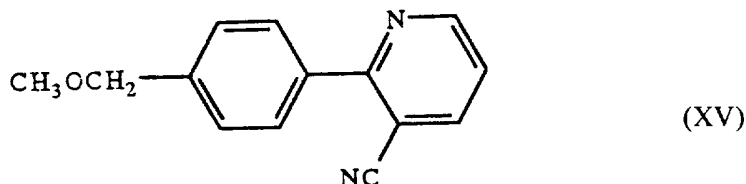
50



ve kterém má substituent R_9 stejný význam jako bylo uvedeno shora,

přičemž v tomto případě se sloučenina obecného vzorce IV připraví z nitrilové sloučeniny obecného vzorce XV:

5

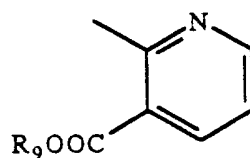


10

která byla připravena shora uvedeným způsobem, hydrolýzou nitrilové skupiny provedenou běžným způsobem, po které následuje esterifikace takto získané kyseliny, nebo přímou konverzí nitrilové skupiny na esterovou skupinu, což se provede běžnými metodami známými z dosavadního stavu techniky, přičemž potom následuje zpracování bromidem boritým v chloroformu, čímž se získá sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém substituent W představuje atom bromu a substituentem V je skupina:

15

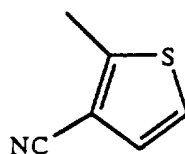
20



25

Substituentem V může být rovněž skupina:

30

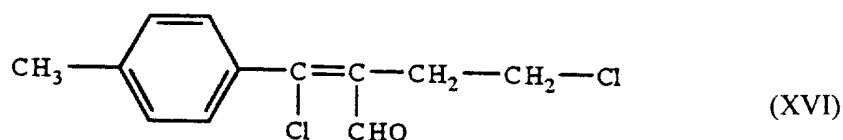


35

přičemž v tomto případě se odpovídající sloučenina obecného vzorce IV připraví následujícím syntetickým postupem.

Nejdříve se připraví sloučenina obecného vzorce XVI:

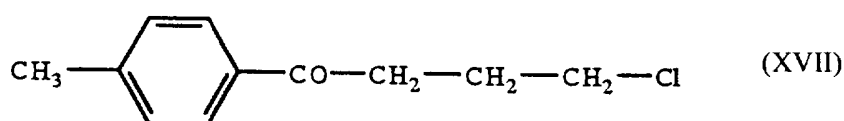
40



45

přičemž příprava této sloučeniny se provádí z výchozího 4-chlor-4'-methylbutyrofenonu obecného vzorce XVII

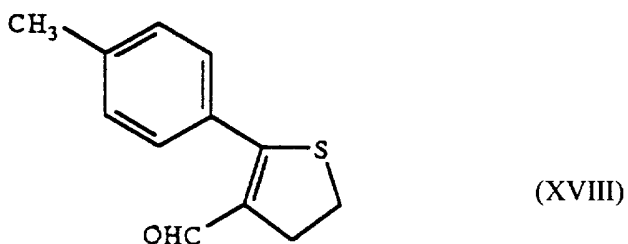
50



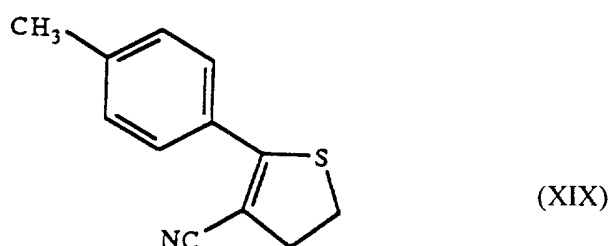
jehož příprava je podrobně popsána v belgickém patentu č. 577 977 z 15. května 1959, CA: 54, 4629c, zpracováním s oxychloridem fosforečným a dimethylformamidem za podmínek popsaných v následující publikaci:

- 5 - Volodina M. A., Tenent'ev A. P., Kudryashova V. A., Kaboshina L. N., Khim, Geterosikl. Soedim, 1967, 5-8.

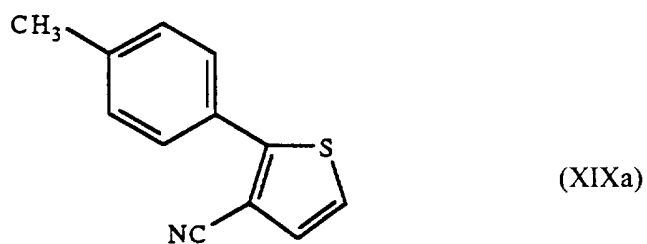
10 Takto získaná sloučenina se potom zpracuje siřníkem sodným v rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, přičemž tato reakce se provádí při teplotě varu pod zpětným chladičem, čímž se získá derivát obecného vzorce XVIII:



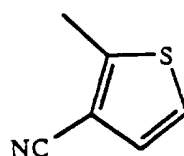
20 který se potom převede pomocí dvoustupňového postupu na nitrilový derivát dehydratací oximu připraveného z aldehydu a hydroxylaminu. Tuto dehydrataci je možno provést například za pomoci anhydridu kyseliny octové, čímž se získá nitrilová sloučenina obecného vzorce XIX:



35 kterou je potom možno aromatizovat zpracováním s brómem v chloridu uhličitém, čímž se získá sloučenina XIX-a:

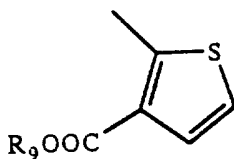


45 Takto připravenou sloučeninu je možno potom chlorovat nebo bromovat halogenačním činidlem, jako je například N-chlorsukcinimid nebo N-bromsukcinimid, v rozpouštědle, jako je například chlorid uhličitý nebo dibromethan, čímž se získá sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém je substituentem V skupina:



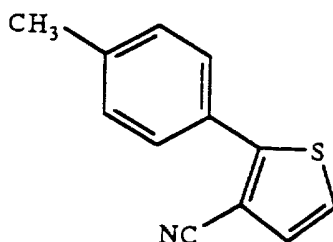
Substituentem V může být rovněž skupina:

5



- 10 ve které R_9 má stejný význam jako bylo uvedeno shora, přičemž v tomto případě je možno odpovídající sloučeninu obecného vzorce IV připravit z nitrilové sloučeniny, připravené shora uvedeným postupem, obecného vzorce XIX-a:

15

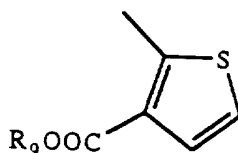


(XIXa)

20

- 25 běžnou hydrolýzou nitrilové skupiny, přičemž potom následuje esterifikace takto získané kyseliny, nebo přímou konverzí nitrilové skupiny na esterovou skupinu, přičemž se použije metod běžně známých z dosavadního stavu techniky, a potom následuje chlorace nebo bromace esteru N-chlorsukcinimidem nebo N-bromsukcinimidem, provedená například v chloridu uhličitém nebo dibromethanu, čímž se připraví sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém je substituentem W atom bromu nebo chloru a substituentem V je skupina:

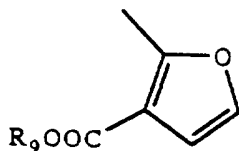
30



35

Substituentem V může být rovněž skupina:

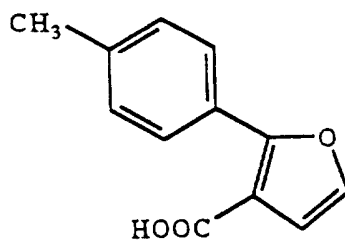
40



45

- 50 ve které R_9 má stejný význam jako bylo uvedeno shora, přičemž v tomto případě je možno odpovídající sloučeninu obecného vzorce IV připravit reakcí diazotovaného derivátu p-toluidinu za pomoci kyseliny pyrosulizové, čímž se připraví sloučenina obecného vzorce XX:

5



(XX)

10

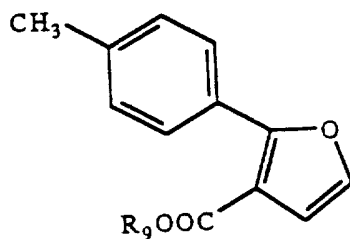
přičemž se postupuje podle metody známé a popsané v literatuře, viz.:

- A. Jurasek a kol., Collect. Czech. Chem. Commun., 1989, 54, 215.

15

Tato sloučenina se potom esterifikuje běžnými metodami známými z dosavadního stavu techniky, čímž se připraví sloučenina obecného vzorce XXI:

20



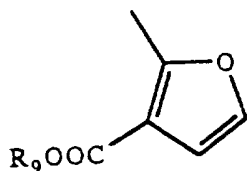
(XXI)

25

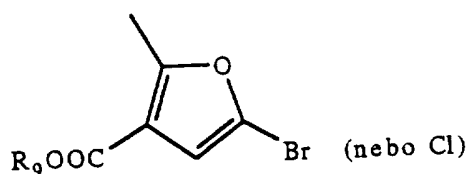
30

ve kterém R_9 má stejný význam jako bylo uvedeno shora, přičemž takto získaný derivát se potom bromuje nebo chloruje reakcí s N-bromsukcinimidem nebo N-chlorsukcinimidem, například ve chloridu uhlíčitým nebo v 1,2-dichlorethanu, čímž se připraví derivát obecného vzorce IV, ve kterém substituent W představuje atom bromu nebo atom chloru a substituentem V je skupina:

35



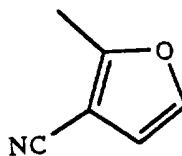
nebo



40

Substituentem V může být rovněž skupina:

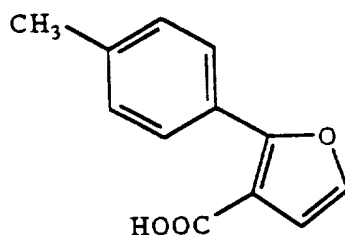
45



50

přičemž v tomto případě se kyselina obecného vzorce XX:

5



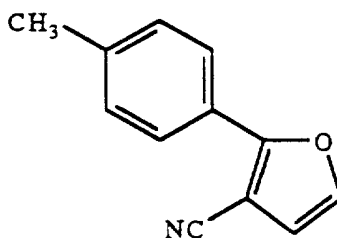
(XX)

10

připravená shora uvedeným způsobem, převede na chlorid kyseliny reakcí s thionylchloridem a potom na amid reakcí s amoniakem. Takto získaný amid se potom převede na nitrilovou sloučeninu reakcí s oxychloridem fosforečným v dimethylformamidu, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XXII:

15

20



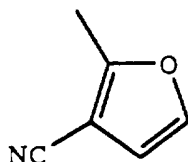
(XXII)

25

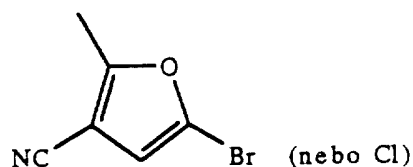
Tento derivát je možno potom bromovat nebo chlorovat reakcí s N-bromsukcinimidem nebo N-chlorsukcinimidem, například v chloridu uhličitém nebo 1,2-dichlorethanu, čímž se připraví sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém substituent W představuje atom bromu nebo atom chloru a substituentem V je skupina:

30

35



nebo

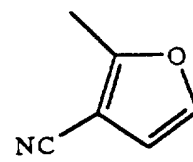
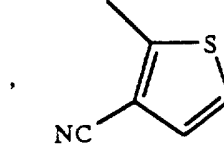
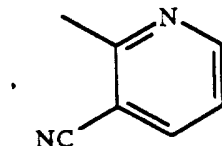
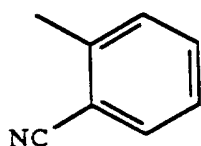


40

Ve výše uvedeném obecném vzorce V mají R'_1 a R_8 shora uvedený význam, a substituent V má stejný význam jako bylo definováno u sloučeniny obecného vzorce IV.

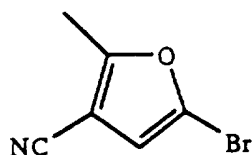
Ovšem sloučeniny obecného vzorce V, ve kterých substituent V představuje skupiny:

45



50

nebo



je možno uvést do reakce s jedním ekvivalentem azidu sodného v rozpouštědle, jako je například dimethylformamid, v přítomnosti amonné soli, jako je například chlorid amonný, nebo zahříváním v toluenu nebo xylenu společně s trialkylcínazidem, čímž se připraví sloučenina obecného vzorce V, ve kterém substituent V představuje skupiny:

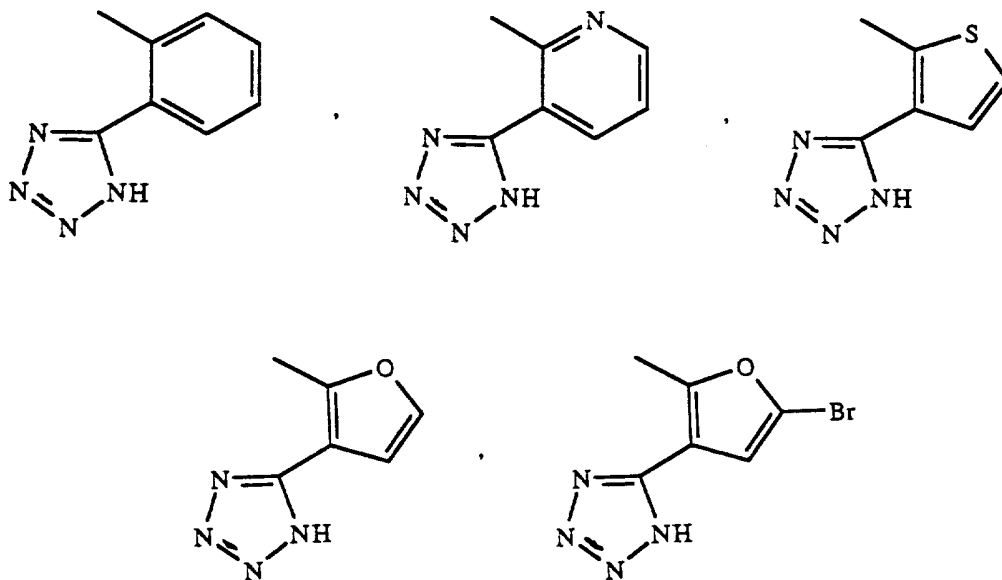
5

10

15

20

25

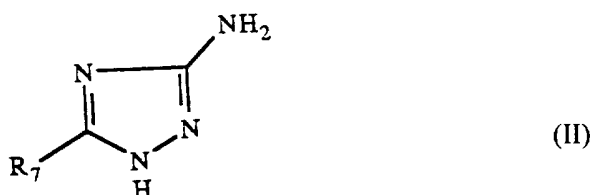


Ve sloučenině obecného vzorce VI má substituent V stejný význam jako bylo definováno u obecného vzorce IV, ovšem tento kondenzační postup je možno použít pouze v těch případech, kdy substituent V poskytuje skupinu neovlivněnou hydrogenací.

30

Takže reakcí 3-amino-1,2,4-triazolu obecného vzorce II:

35

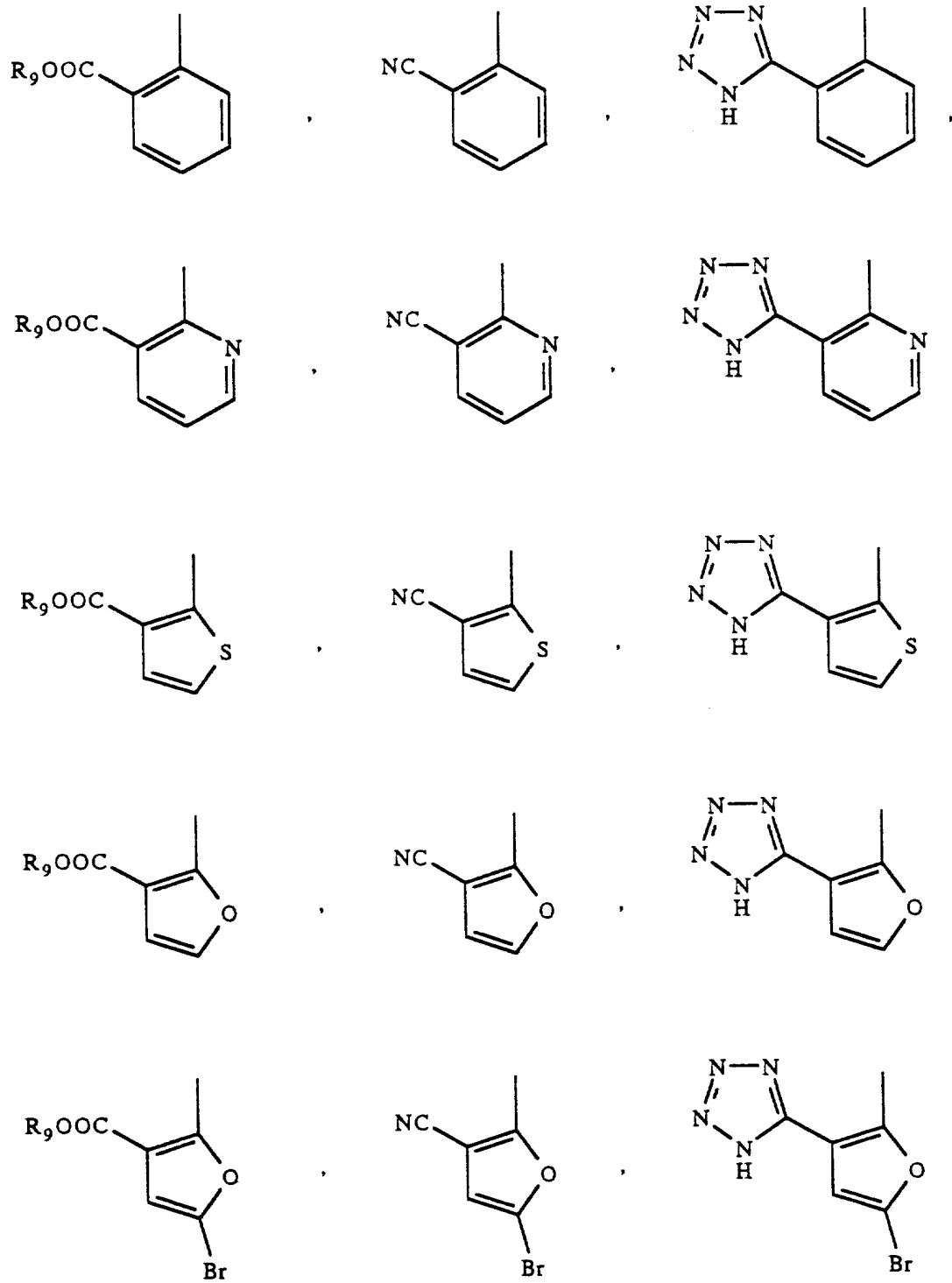


40 ve kterém R_7 má již shora uvedený význam, (tyto produkty jsou běžně obchodně dostupné, nebo je možno je snadno připravit metodami běžně známými z dosavadního stavu techniky, viz.:

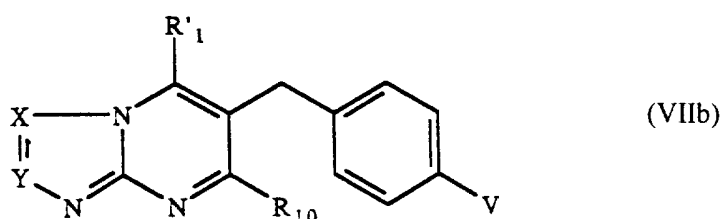
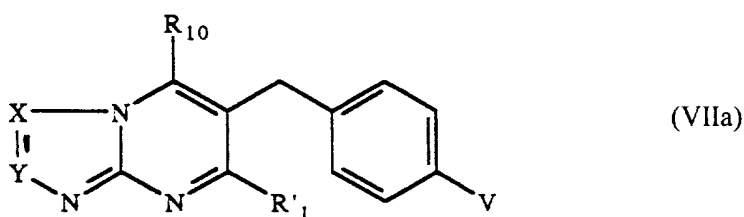
45

- Huffmann a Schaeffer, J. of Org. Chem., 1963, 28, str. 1812-1816 a str. 1816-1821;
- Allen a kol., J. of Org. Chem., 1959, 24, str. 793-796; a
- Organic Synthesis Collective, volume 3, str. 95),

se sloučeninou obecného vzorce V, ve kterém mají R'_1 a R_8 stejný význam jako bylo uvedeno shora, a substituentem V je jedna z následujících skupin:



ve kterých R_9 má stejný význam jako bylo uvedeno shora, se připraví sloučenina obecného vzorce VII-a a/nebo VII-b:



25 a tautomerní formy těchto sloučenin, ve kterých mají substituenty R'_1 , X, Y a V stejný význam jako bylo uvedeno shora a R_{10} představuje hydroxylovou skupinu v případě, že sloučeninou obecného vzorce V je β -ketoester a nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, že touto sloučeninou obecného vzorce V je β -diketon, přičemž tato reakce se provádí kondenzací v aprotickém rozpouštědle, jako je například dichlorbenzen nebo trichlorbenzen,

30 nebo v kyselém rozpouštědle, jako je například kyselina octová, nebo jinak v alkoholu v přítomnosti odpovídajícího alkoholátu sodného nebo draselného, nebo jinak v pyridinu nebo 2-methyl-5-ethylpyridinu v přítomnosti nebo v nepřítomnosti 4-dimethylaminopyridinu a při teplotě pohybující se v rozmezí od 50 °C do 200 °C.

35 V případě, že substituent V poskytuje tetrazolovou skupinu, potom reakční teplota nesmí převyšovat 140 °C, aby nedošlo k rozkladu tetrazolu.

Uvedené reakce aminotriazolů nebo podobných heteroaromatických aminů s β -ketoesterovými a β -diketonovými deriváty jsou dostatečně dobře známy z dosavadního stavu techniky a popsány v literatuře, přičemž forma těchto derivátů závisí na použitých provozních podmínkách. Jako příklad je možno uvést následující literární odkazy:

40

- J. A. Van Allan a kol., J. Org. Chem. str. 779 až 801, (1959);
- L. A. Williams, J. Chem. Soc., str. 1829 (1960); a
- 45 - L. A. Williams, J. Chem. Soc., str. 3046 (1961).

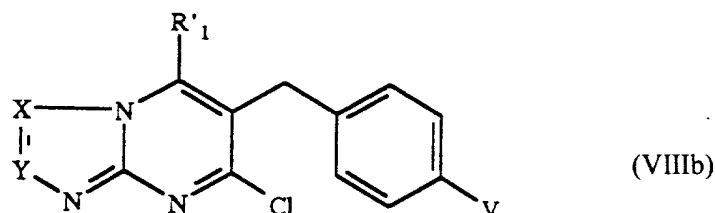
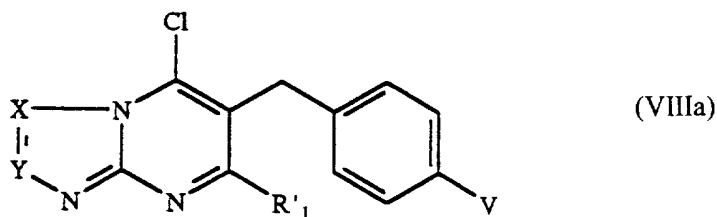
Sloučeniny obecného vzorce VII-a a VII-b budou tedy identifikovány rozdílným zpracováním.

Podle uvedeného vynálezu bylo zjištěno, že 2-methyl-5-ethylpyridin v přítomnosti nebo v nepřítomnosti 4-dimethylaminopyridinu představuje vhodné a výhodné rozpouštědlo k nasměrování reakce téměř výlučně směrem k tvorbě derivátů obecného vzorce VII-b, přičemž požadovanou teplotu (to znamená 170 až 180 °C) a hodnotu pH, které jsou nutné k nasměrování této reakce uvedeným směrem, je možno dosáhnout za použití tohoto rozpouštědla.

50

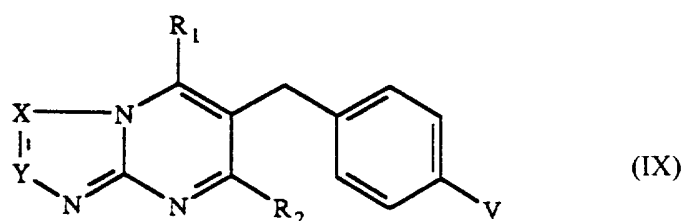
Jestliže se deriváty obecného vzorce VII-a a VII-b, ve kterých je substituentem R_{10} hydroxylová skupina, zpracují vhodným reakčním činidlem, jako je například P_2S_5 nebo Lawessonovo reakční činidlo, potom se získají deriváty obecného vzorce VII-a a VII-b, ve kterých substituent R_{10} představuje thiolovou skupinu.

Například je možno uvést, že jestliže se deriváty obecného vzorce VII-a a VII-b, ve kterých R_{10} představuje hydroxylovou skupinu, zahřívají v oxychloridu fosforečném $POCl_3$, potom se připraví deriváty obecného vzorce VIII-a a VIII-b:



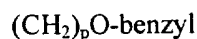
ve kterých substituenty R'_1 , X, Y a V mají stejný význam jako bylo uvedeno shora.

Hydrogenací derivátu obecného vzorce VIII-a a VIII-b která se provádí v přítomnosti katalyzátoru, jako je například paládium na uhlí, je možno nahradit atom chloru atomem vodíku, přičemž derivát obecného vzorce IX:



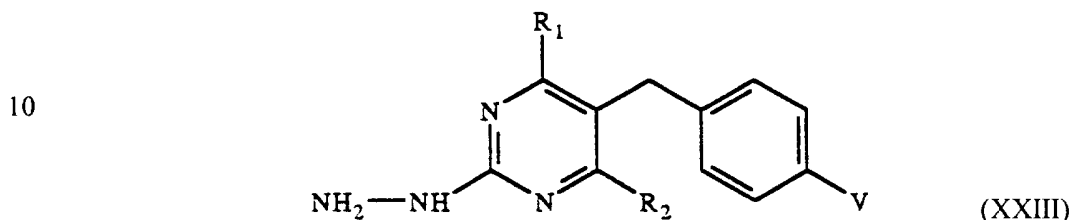
ve kterém mají R_1 , R_2 , X, Y a V stejný význam jako bylo uvedeno shora, se získá zahříváním derivátu obecného vzorce VIII-a nebo VIII-b v přítomnosti nukleofilní skupiny obsahující dusík, kyslík nebo síru, přičemž reakce probíhá při teplotě varu pod zpětným chladičem v alkoholu v přítomnosti nebo v nepřítomnosti bazické látky, jako je například uhličitan sodný Na_2CO_3 nebo v autoklávu při teplotě $100^\circ C$.

Deriváty obecného vzorce VII-a a VII-b, ve kterých R'_1 znamená skupinu:



ve které p má stejný význam jako bylo uvedeno shora, je možno hydrogenovat v přítomnosti paládia na uhlí v kyselině octové, čímž se získají sloučeniny obecného vzorce VII-a nebo VII-b, ve kterých R'_1 představuje alkoholovou skupinu.

- 5 Tyto triazolopyrimidinové deriváty obecného vzorce VII-a a VII-b je možno rovněž získat reakcí derivátu obecného vzorce XXIII:



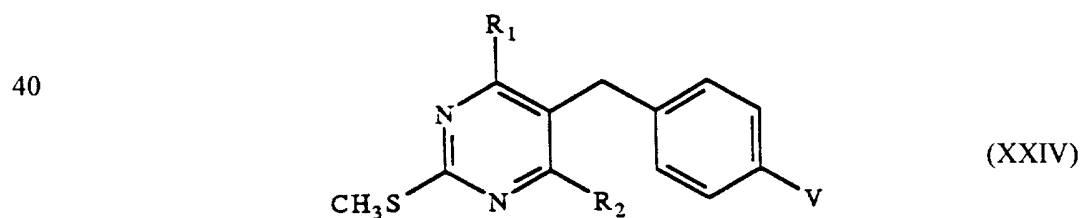
15

ve kterém mají R_1 , R_2 a V stejný význam jako bylo uvedeno shora,

- 20 - s kyselinami, s chloridy kyselin nebo s estery karboxylových kyselin,
 - s isokyanáty nebo s isothiokyanáty,
 - s orthoestery,
 - s karbonyldiimidazolem, nebo
 - s močovinou, xanthogenátem draselným, sirníkem uhličitým nebo s analogickým reakčním
 činidlem, zahříváním bez přítomnosti rozpouštědla nebo v prostředí rozpouštědla, jako je
 25 například N-methylpyrrolidon nebo alkohol, jako je například ethanol nebo methoxyethanol,
 v přítomnosti nebo v nepřítomnosti bazické látky, jako je například triethylamin, pyridin nebo 2-
 methyl-5-ethylpyridin.

- 30 V závislosti na provozních podmínkách, zejména na teplotě a hodnotě pH reakce, se získají
 1,2,4-triazol[4,3-a]pyrimidinové deriváty nebo
 1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinové produkty, získané přesmykem těchto sloučenin.

- 35 Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce XXIII je možno získat libovolnou běžně známou
 metodou z dosavadního stavu techniky pro syntézu 2-hydrazinpyrimidinů (viz. The Pyrimidines;
 The Chemistry of Heterocyclic Compounds; D. J. Brown; Wiley Interscience, 1970), zejména je
 možno uvést metodu, při které se substituují deriváty obecného vzorce XXIV:



45

ve kterém mají R_1 , R_2 a V stejný význam jako bylo uvedeno shora,
 například hydrazinhydrátem.

- 50 Sloučeniny obecného vzorce XXIV se získají kondenzací S-methylthiomčoviny s deriváty
 obecného vzorce V, například libovolnou metodou používanou k syntetické přípravě 2-thio-
 methylpyrimidinů, které jsou běžně známe z literatury podle dosavadního stavu techniky (viz.
 například publikace The Pyrimidines, uvedená výše).

Sloučeniny obecného vzorce IX, ve kterých substituent V obsahuje esterovou skupinu COOR₉, je možno hydrolyzovat v kyselině nebo v bazickém médiu, nebo je možno je hydrogenovat v případě, že substituent R₉ představuje benzylovou skupinu, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R₃ obsahuje kyselinovou skupinu.

5

Sloučeninu obecného vzorce IX, ve které substituent V obsahuje nitrilovou skupinu, je možno uvést do reakce s jedním ekvivalentem azidu sodného v rozpouštědle, jako je například dimethylformamid, v přítomnosti amonné soli, jako je například chlorid amonný, nebo se zahřívá v toluenu nebo xylenu s trialkylcínazidem, jako je například trimethylcínazid nebo tributylcínazid, přičemž potom následuje zpracování s kyselinou, například s plynnou kyselinou chlorovodíkovou v tetrahydrofuranu, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém substituent R₃ obsahuje tetrazol-5-yl skupinu.

10

Tyto stejné sloučeniny, ve kterých substituent V obsahuje nitrilovou skupinu, je možno převést reakcí s kyselinou sírovou nebo reakcí s peroxidem vodíku, nebo jinak reakcí s polyfosforečnou kyselinou, na deriváty obecného vzorce I, ve kterých substituent R₃ obsahuje amidovou skupinu.

15

Deriváty, ve kterých substituent V obsahuje nitrilovou skupinu nebo amidovou skupinu, je možno rovněž převést bazickou nebo kyselou hydrolyzou na derivát obecného vzorce I, ve kterém R₃ obsahuje kyselinovou skupinu.

20

V případě některých sloučenin podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I je možno připravit adiční soli, zejména farmaceuticky přijatelné adiční soli. Konkrétně je možno uvést, že v případě, že sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu obsahují kyselinovou skupinu nebo tetrazolovou skupinu, je možno jako tyto soli uvést sodnou sůl, draselnou sůl, vápenatou sůl, amin, jako je například dicyklohexylamin, nebo aminokyselinu, jako je například lysin. V případě, že tyto sloučeniny obsahují aminovou skupinu, je možno jako konkrétní příklad těchto solí uvést soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, jako je například hydrochloridová sůl, methansulfonátová sůl, acetát, maleát, sukcinát, fumarát, sulfát, laktát nebo citronát.

25

30

Tyto uvedené nové sloučeniny podle uvedeného vynálezu projevují významnou farmakologickou účinnost, přičemž je možno jich použít jako antagonistů receptoru angiotensinu II a jako antiproliferačních činidel a dále je možno těchto sloučenin použít jako terapeutických látek pro léčení a prevenci kardiovaskulárních onemocnění, zejména pro léčení hypertenze, srdeční insuficience a onemocnění arteriálních stěn, zejména aterosklerózy.

35

Vzhledem k výše uvedenému náleží do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž farmaceutický prostředek, který obsahuje jako účinnou složku léčivo představující farmaceuticky účinné množství přinejmenším jedné sloučeniny obecného vzorce I, která byla definována výše, v případě potřeby společně s jednou z farmaceuticky přijatelných adičních solí odvozenou od uvedené sloučeniny.

40

Tyto farmaceutické prostředky podle uvedeného vynálezu je možno podávat bukalním, rektálním, parenterálním nebo transdermálním způsobem nebo je možno je aplikovat do očí.

45

Tyto výše uvedené prostředky mohou být v pevné formě nebo v kapalně formě, přičemž mohou být ve formě farmaceutických prostředků běžně používaných v lidské medicíně, jako jsou například jednoduché nebo povlečené tablety, želatinové kapsle, granule, čípky, injikovatelné přípravky, transdermální systémy a oční tekuté lékové formy. Tyto prostředky se připraví běžnými metodami známými a používanými podle dosavadního stavu techniky. Účinnou složku, kterou je farmaceuticky účinné množství přinejmenším jedné sloučeniny obecného vzorce I, která byla definována výše, nebo přinejmenším jedné farmaceuticky přijatelné adiční soli odvozené od této sloučeniny, je možno kombinovat s pomocnými látkami, které se běžně

50

používají při přípravě těchto farmaceutických prostředků, jako je například mastek, arabská guma, laktóza, škrob, stearat hořečnatý, polyvidon, celulozové deriváty, kakaové máslo, polosyntetické glyceridy, vodné nebo nevodné vehikulum, mastné látky živočišného nebo přírodního původu, glykoly, různá smáčecí činidla, dispergační nebo emulgační látky, silikonové gely, různé polymery nebo kopolymery, konzervační přísady a barviva.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží farmaceutický prostředek, který má antagonistickou účinnost vůči receptorům angiotensinu II a/nebo antiproliferační účinnost, což znamená, že je tento prostředek zejména vhodný pro léčení nebo k prevenci kardiovaskulárních onemocnění, zejména hypertenze, srdeční insuficience a onemocnění arteriálních stěn, zejména aterosklerózy, přičemž podstata tohoto prostředku spočívá v tom, že obsahuje farmaceuticky účinné množství přinejmenším jedné sloučeniny obecného vzorce I, uvedené výše, nebo jedné z farmaceuticky přijatelných solí odvozených od těchto sloučenin, která může být vpravena nebo kombinována s farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou, vehikulem nebo nosičovou látkou.

Použitá dávka se může lišit, což závisí zejména na způsobu podávání, na léčené nemoci a na subjektu, na který se tato dávka aplikuje.

Například je možno uvést, že v případě dospělého jedince s průměrnou hmotností v rozmezí od 60 do 70 kilogramů se tato dávka může pohybovat v rozmezí od 1 do 400 miligramů účinné látky, která se podává perorálně ve formě jedné nebo více denních dávek, nebo v rozmezí od 0,01 do 50 miligramů, která se podává parenterálně ve formě jedné nebo více denních dávek.

Postup přípravy farmaceutického prostředku se provádí tak, že se vpravuje nebo kombinuje farmaceuticky účinné množství přinejmenším jedné sloučeniny obecného vzorce I, která byla definována výše, nebo přinejmenším jedné farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny, s farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou, vehikulem nebo nosičovou látkou. Tento farmaceutický prostředek je možno formulovat do formy želatinové kapsle nebo tablety obsahující 1 až 400 miligramů účinné látky, nebo do formy injikovatelného přípravku obsahujícího 0,01 až 50 miligramů účinné látky.

Při použití výše uvedených sloučenin podle vynálezu pro léčení výše uvedených druhů onemocnění se savci podává terapeuticky účinné množství přinejmenším jedné sloučeniny obecného vzorce I, která byla definována výše, nebo přinejmenším jedné farmaceuticky přijatelné adiční soli.

V případě použití těchto terapeutických činidel u zvířat se denní dávka obvykle pohybuje v rozmezí od 1 do 100 miligramů na kilogram.

40 Příklady provedení vynálezu

V následujících příkladech budou podrobněji popsány nové sloučeniny podle uvedeného vynálezu, postup jejich přípravy a použití, včetně farmakologických testů prokazujících účinek těchto sloučenin podle vynálezu. Tyto příklady jsou pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu, přičemž z těchto příkladů budou patrné základní znaky a výhody předmětného vynálezu.

Příklad 1

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 3-oxohexanové.

5

Sloučenina obecného vzorce III:

R'_1 = n-propylová skupina,

R_8 = O-ethylová skupina.

- 10 Podle tohoto příkladu bylo 176 gramů 2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxanu (Meldrumova kyselina) rozpuštěno v 550 mililitrech dichlormethanu a 188 mililitrech pyridinu, přičemž takto získaná reakční směs byla potom ochlazena na teplotu 5 °C za pomoci lázně ledu a vody a potom bylo pomalým způsobem po kapkách přidáno 133 mililitrů butyrylchloridu. Po dokončení tohoto
- 15 přídatku byla tato reakční směs promíchávána po dobu tří hodin při teplotě místnosti. Získaný roztok byl promyt zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, potom byl usušen síranem hořečnatým a odpařen za použití vakua, čímž byl získán produkt ve formě oleje. Tento olej byl potom rozpuštěn v 700 mililitrech ethanolu a tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu šesti hodin. Použitý ethanol byl odpařen za vakua a získaný zbytek byl oddestilován, čímž bylo získáno 145,4 gramu ethylesteru kyseliny
- 20 3-oxohexanové ve formě oleje.

Teplota varu (2,66 kPa): 98 - 100 °C.

- 25 Dále uvedená sloučenina podle příkladu 2 byla připravena stejným způsobem jako je postup podle tohoto příkladu 1.

Příklad 2

- 30 Postup přípravy ethylesteru 3-oxoheptanové.

Sloučenina obecného vzorce III:

R'_1 = n-butylová skupina,

R_8 = O-ethylová skupina.

35

Teplota varu (2,66 kPa): 115 - 120 °C.

Příklad 3

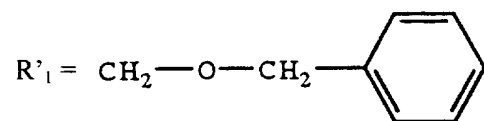
40

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 4-benzyloxy-3-oxobutanové.

Sloučenina obecného vzorce III:

R_8 = O-ethylová skupina

45



50

Podle tohoto příkladu bylo 80 gramů 60% hydridu sodného přidáno po částech ke 800 mililitrům bezvodého tetrahydrofuranu THF. Takto získaná látka byla potom ochlazena na teplotu 10 °C a při této teplotě byla udržována. V dalším postupu bylo přidáno po kapkách 500 mililitrů

- benzylalkoholu. V dalším postupu byl přidán roztok obsahující 65,8 gramu ethylesteru kyseliny 4-chloracetoctové ve 200 mililitrech benzylalkoholu. Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 20 hodin. V dalším postupu byla tato reakční směs neutralizována pomalým přidavkem kyseliny octové (120 mililitrů) za současného ochlazování ledovou lázní. Takto získaný celý podíl byl potom nalit na směs vody a ledu a extrahován etherem. Organická fáze byla promyta roztokem hydrogenuhličitanu sodného, usušena síranem hořečnatým MgSO_4 a zkoncentrována, čímž byl získán oranžový olej. Tento produkt byl potom přečištěn ve dvou po sobě provedených destilacích za vzniku žlutého oleje.
- 10 Teplota varu (za tlaku 6,65 Pa): 126 - 132 °C.

Příklad 4

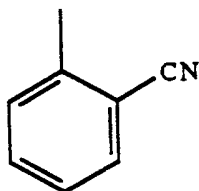
- 15 Postup přípravy 4'-brommethyl-2-kyanobifenylu.

Sloučenina obecného vzorce IV:

W = Br

20

V =



25

(a) Postup přípravy 2-kyano-4'-methylbifenylu.

- 30 Podle tohoto provedení bylo 563,8 gramu (4'-methylbifenyl-2-yl)karboxylové kyseliny, která byla připravena postupem podle: Meyers A. I., Mihelich E. D., J. Am. Chem. Soc., 1975, 97 (25), 7383, přidáno po malých částech k 800 mililitrům thionylchloridu. Takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin. Tento thionylchloridový roztok byl zkoncentrován za sníženého tlaku a získaný zbytek byl nalit
- 35 do 28% roztoku hydroxidu amonného, který byl předem ochlazen na lázni vody a ledu. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 30 minut, přičemž získané krystalky byly odfiltrovány, promyty vodou a potom etherem a potom byly usušeny, čímž bylo získáno 554,8 gramu (4'-methylbifenyl-2-yl)-karboxamidu ve formě krystalků o teplotě tání v rozmezí 128 - 132 °C. Tyto krystalky byly potom vloženy do 1300 mililitrů thionylchloridu a takto
- 40 získaná reakční směs byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin a potom byla zkoncentrována za použití vakua, čímž byl získán oranžový olej. Tento produkt byl potom vložen do dvou litrů chloroformu a promyt vodou, přičemž organická fáze byla potom zkoncentrována, čímž bylo připraveno 509,8 gramu oleje, který byl vykrystalován z pentanu. Tímto způsobem byl získán požadovaný produkt, tzn. 2-kyano-4'-methylbifenyl.

45

Výtěžek: 467,3 gramu.

Teplota tání: 46 - 48 °C.

(b) Postup přípravy 4'-brommethyl-2-kyanobifenylu.

50

Podle tohoto provedení bylo 467,3 gramu 2-kyano-4'-methylbifenylu, který byl připraven shora uvedeným postupem, rozpuštěno ve 4,7 litru 1,2-dichlorethanu v přítomnosti 467,3 gramu N-bromsukcinimidu a 9,3 gramu benzoylperoxidu. Takto získaná reakční směs byla potom zahřívána opatrným způsobem pomalu tak, aby byl pečlivě kontrolován exotermický průběh

reakce. Potom byl získaný produkt zahříván pod zpětným chladičem při teplotě varu po dobu 4 hodin, načež byl ochlazen na 50 °C a potom promyt třikrát horkou vodou a usušen, přičemž organická fáze byla zkoncentrována, čímž byly získány krémově zbarvené krystalky.

- 5 Tento produkt byl potom rekrystalován z isopropanolu, čímž bylo připraveno 451 gramů bílých krystalků 4'-brommethyl-2-kyanobifenyly.

Teplota tání: 128 °C.

10

Příklad 5

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-3-oxohexanové.

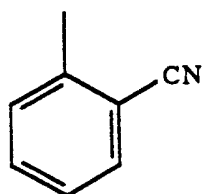
- 15 Sloučenina obecného vzorce V:

R'_1 = n-propylová skupina

R_8 = O-ethylová skupina

20

V =



25

- Podle tohoto příkladu bylo 23 gramů ethylesteru kyseliny 3-oxohexanové, který byl připraven postupem podle příkladu 1, rozpuštěno ve 120 mililitrech tetrahydrofuranu. K tomuto roztoku bylo potom přidáno 30,3 gramu 4'-brommethyl-2-kyanobifenyly, který byl připraven postupem podle příkladu 4. a 4,7 gramu chloridu lithného, přičemž takto získaná reakční směs byla promíchána při teplotě místnosti. V další fázi tohoto postupu bylo přidáno 39 mililitrů diisopropylethylaminu, přičemž tento přírůstek byl proveden po kapkách, což způsobilo mírný exothermický účinek. Tato směs byla potom v následující fázi promíchávána po dobu třech hodin při teplotě místnosti a potom po dobu deseti hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem. Použitá rozpouštědla byla odstraněna odpařením za použití vakua a získaný zbytek byl vložen do vody a potom byl tento podíl extrahován chloroformem. Organická fáze byla dekantována a potom promyta zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, načež byl tento podíl usušen síranem hořečnatým a odpařen za použití vakua, čímž bylo připraveno 38 gramů oranžového oleje.

40

Získaný produkt byl potom přečištěn chromatografickým způsobem na silikagelu (jako elučního činidla bylo použito CHCl_3), čímž byl připraven požadovaný ethylester kyseliny 2-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-3-oxohexanové.

- 45 Sloučeniny podle následujících příkladů 6 až 10 byly získány stejným způsobem jako je uvedeno v tomto příkladu 5, přičemž k přípravě dále uvedených sloučenin bylo použito vhodného β -ketoesteru.

50

Příklad 6

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-3-oxoheptanové.

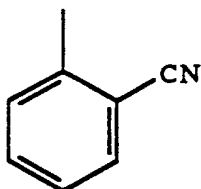
5 Sloučenina obecného vzorce V:

R'_1 = n-butylová skupina

R_8 = O-ethylová skupina

10

V =



15

Olej připravený tímto postupem byl použit jako takový k provedení následného stupně.

20 Příklad 7

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-3-oxobutanové.

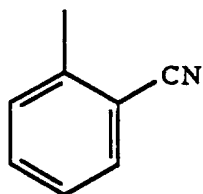
Sloučenina obecného vzorce V:

25 R'_1 = methylová skupina

R_8 = O-ethylová skupina

30

V =



35

Žlutý olej připravený tímto postupem byl přečištěn chromatografickým způsobem na silikagelu (eluční činidlo : 95 % chloroform/5 % ether).

40 Příklad 8

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-3-oxopentanové.

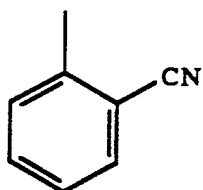
Sloučenina obecného vzorce V:

45 R'_1 = ethylová skupina

R_8 = O-ethylová skupina

50

V =



Olej připravený tímto postupem byl přečištěn chromatografickým způsobem na silikagelu (eluční činidlo : 95 % chloroform/5 % ether).

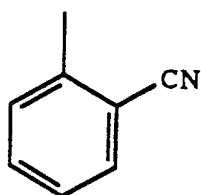
5 Příklad 9

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-4-methoxy-3-oxobutanové.

- 10 Sloučenina obecného vzorce V:
 R'_1 = methoxymethylová skupina
 R_8 = O-ethylová skupina

15

V =



20

Žlutý olej připravený tímto postupem byl přečištěn chromatografickým způsobem na silikagelu (eluční činidlo : 95 % chloroform/5 % ether).

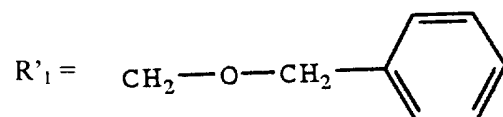
25

Příklad 10

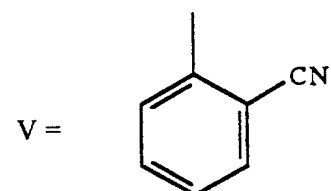
Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-3-oxobutanové.

- 30 Sloučenina obecného vzorce V:
 R_8 = O-ethylová skupina

35



40



45

- 50 Olej připravený tímto postupem byl přečištěn chromatografickým způsobem, prováděným postupně dvakrát (eluční činidlo : chloroform a potom 80 % cyklohexan/20 % ethylacetát).

Příklad 11

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[4-(3-kyano-2-pyridyl)benzyl]-3-oxohexanové.

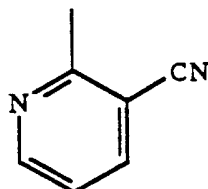
5 Sloučenina obecného vzorce V:

$R'_1 = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$,

$R_8 = \text{O-ethylová skupina}$,

10

V =



15

(a) Postup přípravy 4-brombenzylmethyletheru.

20

Podle tohoto provedení byl roztok obsahující methylát sodný, který byl připraven z 11,8 gramu sodíku a 350 mililitrů methanolu, přidáván po kapkách opatrným způsobem k suspenzi obsahující 117,7 gramu 4-brombenzylbromidu ve 350 mililitrech methanolu. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, načež byla ponechána stát v klidu po dobu přes noc. Použitý methanol byl potom odpařen a získaný zbytek byl vložen do etheru, přičemž organická fáze byla promyta vodou a potom byla usušena a zkoncentrována, čímž byl získán žlutý olej, který byl přečištěn destilací. Tímto způsobem byl

25

Výtěžek: 102 gramů.

Teplota varu (při 2,261 kPa): 112 - 114 °C.

30

(b) Postup přípravy 3-kyano-2-(4-methoxymethylfenyl)pyridinu.

35

Podle tohoto provedení byly 2 gramy 4-brombenzylmethyletheru, to znamená sloučeniny připravené shora uvedeným způsobem, přidány do suspenze obsahující 18 gramů hořčíku v 50 mililitrech bezvodého tetrahydrofuranu THF. Tvorba hořečnaté sloučeniny byla iniciována několika krystalky jodu a v případě potřeby zahříváním za pomoci lázně s horkou vodou. Potom byl přidán roztok obsahující 121,8 gramu 4-brombenzylmethyletheru ve 200 mililitrech bezvodého tetrahydrofuranu THF, což bylo provedeno po kapkách takovým způsobem, aby teplota nepřevýšila 40 °C. Jednotlivé složky potom reagovaly po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti, přičemž potom bylo přidáno 800 mililitrů roztoku chloridu zinečnatého v etheru za přetlaku plynného dusíku. Tímto způsobem vznikla bílá sraženina. Potom byly ponechány tyto reakční složky reagovat po dobu 1 hodiny a 30 minut při teplotě místnosti. V další fázi tohoto postupu bylo přidáno 800 miligramů adičního katalyzátoru, to znamená chloridu bis(trifenylfosfin)nikelnatého $[\text{NiP}(\text{fenyl})_3]_2\text{Cl}_2$, načež bylo přidán roztok obsahující 76,9 gramů 2-chlor-nikotinnitrilu ve 300 mililitrech tetrahydrofuranu THF. Získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu přes noc při teplotě místnosti a potom byla zkoncentrována za použití vakua. Získaný koncentrát byl potom vložen do směsi jednoho litru dichlormethanu, jednoho litru vody a jednoho litru dvojsodné soli EDTA. Získaná emulze byla zfiltrována na Célitu 545. Organická fáze byla dekantována, promyta vodou, usušena a zkoncentrována, čímž bylo získáno 133,6 gramu oranžového oleje. Tento produkt byl potom přečištěn chromatografickým postupem, provedeným postupně dvakrát za sebou (eluční činidlo : 95 % chloroform/5 % ether). Tímto shora uvedeným postupem bylo izolováno 69,4 gramu 3-kyano-2-(4-methoxymethylfenyl)-pyridinu ve formě oranžového oleje, který vykristaloval.

50

Teplota tání: 74 °C.

(c) Postup přípravy 3-kyano-2-(4-brommethylfenyl)pyridinu.

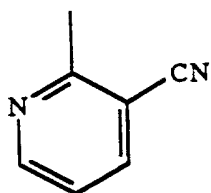
Sloučenina obecného vzorce IV:

W = Br,

5

V =

10



Podle tohoto provedení bylo 69,4 gramu 3-kyano-2-(4-methoxymethylfenyl)pyridinu, který byl připraven postupem podle shora uvedeného předchozího stupně, rozpuštěno v 700 mililitrech chloroformu, který byl stabilizován amylenem. Takto získaný roztok byl potom ochlazen na -10 °C. K tomuto podílu byl potom přidán roztok obsahující 66 mililitrů bromidu boritého BBr₃ ve 200 mililitrech chloroformu, který byl stabilizován amylenem, přičemž tento přídavek byl proveden opatrným způsobem po kapkách takovým způsobem, aby teplota nepřevýšila 5 °C. Získaná reakční směs byla potom ponechána stát po dobu jedné hodiny a 30 minut na ledové lázni. Potom byla provedena hydrolyza ledem a potom vodou. Tento podíl byl potom zfiltrován a získaná suspenze byla vložena do směsi vody a chloroformu. Po dekantování byly organické fáze spojeny, usušeny a potom zkoncentrovány, čímž bylo získáno 78,2 gramu krémově zbarvených krystalků 3-kyano-2-(4-brommethylfenyl)pyridinu.

25

Teplota tání: 118 °C.

(d) Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[4-(3-kyano-2-pyridyl)benzyl]-3-oxohexanové.

30

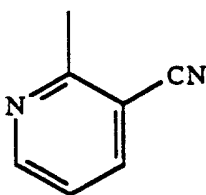
Sloučenina obecného vzorce V:

R'₁ = CH₂-CH₂-CH₃,

R₈ = O-ethylová skupina,

35

V =



40

Příprava této sloučenina byla prováděna stejným způsobem jako je postup podle příkladu 5, přičemž předpokládaný derivát byl získán ve formě oranžového oleje, který byl potom použit ve stavu v jakém byl získán k provedení následujícího stupně.

45

Příklad 12

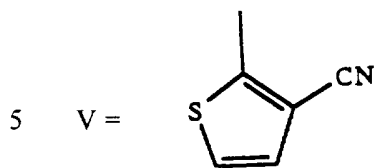
Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[4-(3-kyano-2-thienyl)benzyl]-3-oxohexanové.

50

Sloučenina obecného vzorce V:

R'₁ = CH₂-CH₂-CH₃,

R₈ = O-ethylová skupina,



10 (a) Postup přípravy 4-chlor-1-(4-methylfenyl)butanonu.

Podle tohoto provedení byla směs, která obsahovala 560 mililitrů 4-chlorbutyrylchloridu a 550 mililitrů toluenu, přidávána po kapkách k suspenzi obsahující 740 gramů chloridu hlinitého AlCl_3 ve 2 litrech dichlormethanu, přičemž teplota této reakční směsi byla udržována v rozmezí od 10 do 15 °C. Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 30 minut při teplotě místnosti, načež byla nalita na led. Po dekantování byla organická fáze oddělena a vodná fáze byla extrahována dichlormethanem. Organické fáze byly potom spojeny, promyty vodou a potom byl tento podíl usušen a zkoncentrován za použití vakua, čímž bylo získáno 994,5 gramu 4-chlor-1-(4-methylfenyl)butanonu ve formě oleje, který byl potom použit pro následující stupeň bez dalšího čištění.

(b) Postup přípravy 3-chlor-2-(2-chlorethyl)-3-(4-methylfenyl)-2-propen-1-alu.

Podle tohoto provedení bylo 390 mililitrů oxychloridu fosforečného POCl_3 přidáváno po kapkách při teplotě v rozmezí od 7 °C do 12 °C do roztoku obsahujícího 352,5 gramu 4-chlor-1-(4-methylfenyl)butanonu, připraveného předem postupem podle příkladu 12 (a), ve 450 mililitrech DMF. Teplota této reakční směsi postupně stoupla, v prvním případě na 50 °C během intervalu 2 hodin a potom na 75 °C během 45 minut. Takto získaná reakční směs byla potom nalita na led a extrahována třikrát etherem, načež byly takto získané organické fáze spojeny a tento spojený podíl byl promyt vodou a potom byl usušen a odpařen, čímž byl získán požadovaný 3-chlor-2-(2-chlorethyl)-3-(4-methylfenyl)-2-propen-1-al ve formě oleje, který byl potom použit v následujícím stupni ve stavu v jakém byl získán.

Výtěžek: 387,8 gramu.

(c) Postup přípravy 4,5-dihydro-3-formyl-2-(4-methylfenyl)thiofenu.

Podle tohoto provedení byla směs, která obsahovala 200 gramů 3-chlor-2-(2-chlorethyl)-3-(4-methylfenyl)-2-propen-1-alu, který byl připraven postupem podle příkladu 12 (b), dále 2,2 litru tetrahydrofuranu THF, 276,5 gramu $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ a 373 mililitrů vody zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu po dobu 6 hodin. Potom byla tato reakční směs zkoncentrována za použití vakua a získaný koncentrát byl potom vložen do vody a tato směs byla extrahována třikrát etherem. Organické fáze byly spojeny, přičemž takto získaný spojený podíl byl potom promyt vodou, usušen a zkoncentrován za vzniku oleje, který postupně vykrystaloval.

Výtěžek: 170,3 gramu.

Teplota tání: pod 50 °C.

(d) Postup přípravy 4,5-dihydro-3-formyl-2-(4-methylfenyl)thiofenoximu.

Podle tohoto provedení bylo 132,1 gramu hydrochloridu hydroxylaminu přidáno po částech k roztoku obsahujícímu 323,5 gramu aldehydu připraveného postupem podle příkladu 12 (c) v 800 mililitrech ethanolu. Potom byl k této reakční směsi přidán roztok uhličitanu sodného, který byl připraven ze 100,5 gramu uhličitanu sodného Na_2CO_3 a 700 mililitrů vody, přičemž

tento přídavek byl proveden po kapkách. V dalším postupu byla potom tato reakční směs zahřívána při teplotě 40 °C po dobu 5 minut, načež byla takto získaná reakční směs ponechána reagovat při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Tato reakční směs byla ochlazená na teplotu 15 °C a pevný podíl byl zfiltrován a promyt vodou a potom směsí 50 % isopropyleteru/50 % petroleteru, čímž bylo získáno 252 gramů požadovaného oximu. Extrakcí filtrátu dichlor-

5

(e) Postup přípravy 3-kyano-4,5-dihydro-2-(4-methylfenyl)thiofenu.

Podle tohoto provedení byl roztok, který obsahoval 171,8 gramu oximu, který byl připraven postupem podle příkladu 12 (d), v 680 mililitrech anhydridu kyseliny octové, zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Potom byla tato reakční směs zkoncentrována za účelem odstranění přebytkového anhydridu a potom byla oddestilována, čímž byl získán požadovaný nitrilový derivát.

15

Výtěžek: 115,3 gramu.

Teplota varu (pod 6,65 Pa): 140 - 150 °C.

(f) Postup přípravy 3-kyano-2-(4-methylfenyl)thiofenu.

20

Podle tohoto provedení bylo 62 mililitrů bromu zavedeno po kapkách do roztoku, který byl předem ohřát na teplotu 50 °C, přičemž tento roztok obsahoval 191,3 gramu nitrilové sloučeniny připravené postupem podle příkladu 12 (e) ve 1,85 litru chloridu uhličitého CCl₄. Tento celý podíl byl potom zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem až do stavu, kdy uvolňování bromovodíku HBr ustávalo. Použitý chlorid uhličitý CCl₄ byl odpařen a zbytek byl oddestilován, čímž bylo získáno požadovaný 3-kyano-2-(4-methylfenyl)thiofen.

25

Výtěžek: 115,3 gramu.

Teplota varu (pod 6,65 - 13,3 Pa): 130 - 150 °C.

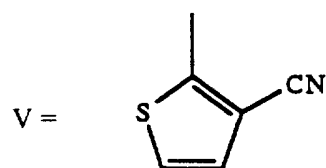
30

(g) Postup přípravy 2-(4-brommethylfenyl)-3-kyanothiofenu.

Obecný vzorec IV:

W = Br,

35



40

Podle tohoto provedení bylo 182,2 gramu sloučeniny připravené postupem podle příkladu 12 (f) bromováno stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 4, přičemž podle tohoto postupu byl získán požadovaný 2-(4-brommethylfenyl)-3-kyanothiofen.

45

Výtěžek: 133,7 gramu.

Teplota tání: 80 - 84 °C.

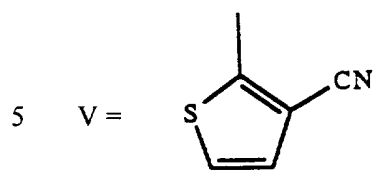
50

(h) Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[4-(3-kyano-2-thienyl)benzyl]-3-oxohexanové.

Sloučenina obecného vzorce V:

R'₁ = CH₂-CH₂-CH₃,

R₈ = O-ethylová skupina,



- 10 Podle tohoto provedení byla směs obsahující 50 gramů 2-(4-brommethylfenyl)-3-kyanothiofenu, který byl připraven postupem uvedeným výše, dále 40 gramů ethylesteru kyseliny 3-oxohexanové, který byl připraven postupem podle příkladu 1, 300 mililitrů tetrahydrofuranu THF, 62 mililitrů diisopropylethylaminu a 15,6 gramu bromidu lithného zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 15 minut. Takto získaná reakční směs byla zkoncentrována
- 15 za použití vakua, načež byl přidán zředěný roztok kyseliny chlorovodíkové a tato reakční směs byla potom extrahována ethylesterem kyseliny octové. Organické fáze byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt vodou, usušen a odpařen, čímž byl získán požadovaný ethylester kyseliny 2-[4-(3-kyano-2-thienyl)benzyl]-3-oxohexanové ve formě oleje, přičemž tato látka byla použita pro další účely bez čištění.

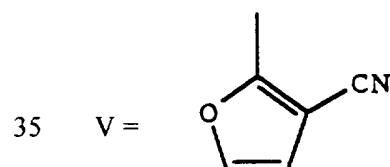
20 Výtěžek: 62,4 gramu.

Příklad 13

- 25 Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[4-(3-kyano-2-furyl)benzyl]-3-oxohexanové.

Sloučenina obecného vzorce V:

- 30 $R'_1 = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$,
 $R_8 = \text{O-ethylová skupina,}$



- 40 (a) Postup přípravy 2-(4-methylfenyl)-3-furanové kyseliny.

- Podle tohoto provedení bylo 70,7 gramu p-toluidinu, který byl ochlazen na lázni ledu a vody, zpracováno 205 mililitry 36% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě v rozmezí od 55 do 60 °C po dobu 30 minut, přičemž potom byla opět ochlazená na teplotu 0 °C. Potom byl přidán roztok obsahující 45 gramů dusitanu sodného NaNO_2 ve 220 mililitrech vody. Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu
- 45 1 hodiny při teplotě 0 °C. Takto získaný ochlazený roztok byl potom přidán do směsi obsahující 49,3 gramu 3-furanové kyseliny, 220 mililitrů acetonu, 23,4 gramu chloridu měďnatého CuCl_2 a 6,3 gramu vody, která byla ochlazená na -5 °C. Celý tento podíl byl potom promícháván při teplotě 0 °C po dobu 2 hodin, načež potom byl promícháván při teplotě místnosti po dobu
- 50 48 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 48 hodin. V dalším postupu byla tato reakční směs extrahována dvakrát etherem a organická fáze byla dekantována, usušena a zkoncentrována, čímž byl získán olej, který po zpracování vodou krystaloval. Krystaly byly odfiltrovány a promyty 50 mililitry 50% směsi methanolu a vody, čímž byla získána požadovaná 2-(4-methylfenyl)-3-furanová kyselina.

Výtěžek: 13,4 gramu.
Teplota tání: 166 °C.

(b) Postup přípravy 2-(4-methylfenyl)furan-3-karboxamidu.

- 5 Podle tohoto provedení bylo 20 mililitrů SOCl_2 přidáno k roztoku obsahujícímu 13,4 gramu furanové kyseliny připravené shora uvedeným postupem v 70 mililitrech toluenu. Tato směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, přičemž přebytečný podíl SOCl_2 a toluenu byl potom oddestilován, čímž byl získán olej, který byl potom uveden
- 10 do reakce s roztokem obsahujícím 100 mililitrů 1,2-dimethoxyethanu nasyceného amoniakem, přičemž tato reakce byla prováděna při teplotě 5 °C. Získaná sraženina byla odfiltrována a promyta vodou a potom isopropylalkoholem, čímž byly získány bílé krystalky požadovaného aminu.

- 15 Výtěžek: 7 gramů.
Teplota tání: 174 °C.

c) Postup přípravy 3-kyano-2-(4-methylfenyl)furanu.

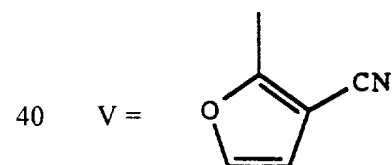
- 20 Podle tohoto provedení byla směs, která obsahovala 12,2 gramu amidu připraveného shora uvedeným způsobem a 65 mililitrů SOCl_2 , zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin a potom byla zkoncentrována za použití vakua. Takto získaný olej byl potom vložen do chloroformu a potom byla přidána voda a led. Po dekantování byla vodná fáze extrahována chloroformem, přičemž organické fáze byly spojeny, usušeny a odpařeny, čímž byl
- 25 získán olejový produkt. Tento olej byl potom přečištěn chromatografickým způsobem na silikagelu (eluční činidlo : toluen), čímž byl získán produkt ve formě oleje, který potom vykristaloval.

- Výtěžek: 7,5 gramu.
30 Teplota tání: 66 °C.

d) Postup přípravy 2-(4-brommethylfenyl)-3-kyanofuranu.

Sloučenina obecného vzorce IV:

- 35 W = Br,



- 45 Podle tohoto provedení bylo 7,5 gramu sloučeniny získané postupem podle příkladu 13 (c) bromováno stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 4, čímž bylo získáno po přečištění chromatografickou metodou na silikagelu (eluční činidlo 50 % pentan/50 % toluen), 4,6 gramu 5-brom-3-kyano-2-(4-methylfenyl)furanu (teplota tání: 88 °C), 2,2 gramu 5-brom-3-kyano-2-(4-brommethylfenyl)furanu (teplota tání: 114 °C) a 2 gramy 2-(4-brommethylfenyl)-3-kyanofuranu.

- 50 Teplota tání: 108 °C.

Takto získaná sloučenina, to znamená 5-brom-3-kyano-2-(4-methylfenyl)furan, byla potom podrobena další bromací reakci provedené stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 4,

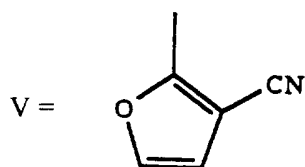
čímž byl získán 5-brom-2-(4-brommethylfenyl)-3-kyanofuran, který představoval další produkt podle tohoto příkladu 13 (d) bis.

(e) Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[4-(3-kyano-2-furyl)benzyl]-3-oxohexanové.

Sloučenina obecného vzorce V:

$R'_1 = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$,

$R_8 = \text{O-ethylová skupina}$,



Derivát získaný shora uvedeným postupem, to znamená 2-(4-brommethylfenyl)-3-kyanofuran, byl podle tohoto provedení zpracován stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 5, čímž byl získán ethylester kyseliny 2-[4-(3-kyano-2-furyl)benzyl]-3-oxohexanové ve formě oleje, který byl potom použit v tomto surovém stavu v jakém byl získán pro další postup.

Podobným způsobem byl derivát získaný postupem podle příkladu 13 (d) bis, to znamená 5-brom-2-(4-brommethylfenyl)-3-kyanofuran, zpracováván stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 5, čímž byl získán ethylester 2-[4-(5-brom-3-kyano-2-furyl)benzyl]-3-oxohexanové ve formě oleje, který představoval další derivát podle příkladu 13 bis.

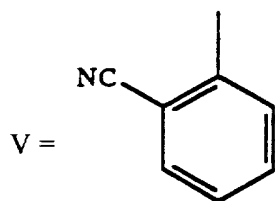
Příklad 14

Postup přípravy 3-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-2,4-dioxopentanu.

Sloučenina obecného vzorce V:

$R'_1 = \text{CH}_3$,

$R_8 = \text{CH}_3$,



Při provádění postupu podle tohoto provedení byla směs obsahující 32,8 gramu 2,4-dioxopentanu, 68 gramů 4'-brommethyl-2-kyanobifenyly, který byl připraven postupem podle příkladu 4,88 mililitrů diisopropylaminu a 10,6 gramů bezvodého chloridu lithného ve 300 mililitrech tetrahydrofuranu zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 27 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazená a vysrážený podíl byl odfiltrován. Organická fáze byla zkoncentrována do sucha, čímž bylo získáno 88,5 gramu krystalů. Tento podíl byl potom vložen do isopropanolu a směs byla znovu zfiltrována za účelem oddělení 38,8 gramu nezreagovaného 4'-brommethyl-2-kyanobifenyly. Matečné louhy byly zkoncentrovány, čímž bylo získáno 26,5 gramu oleje, který byl vyčištěn na silikagelu (eluční činidlo : chloroform), čímž bylo získáno dalších 5,3 gramu 4'-brommethyl-2-kyanobifenyly a 12,2 gramu požadovaného 3-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-2,4-dioxopentanu ve formě žlutého oleje.

Příklad 15

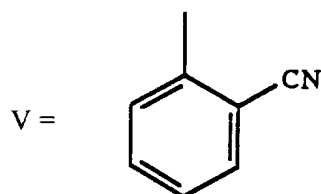
Postup přípravy 5-[(2'-kyanobifeny]-4-yl)methyl]-4,6-dioxononanu.

5 Sloučenina obecného vzorce V:

$R'_1 = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$,

$R_8 = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$,

10



15

Podle tohoto provedení bylo nejdříve 15,6 gramu 4,6-dioxononanu, který byl připraven z methylpropylketonu a ethylesteru kyseliny máselné v přítomnosti amidu lithného (postupem podle CA 42: 4129 f), rozpuštěno ve 160 mililitrech bezvodého dimethylformamidu DMF. Potom byly přidány 4 gramy 60% hydridu sodného NaH, přičemž tento přírůstek byl proveden po částech. Poté co ustal exotermický průběh reakce byla takto získaná reakční směs ochlazená na teplotu místnosti, načež byl přidán roztok obsahující 27,2 gramu 4'-brommethyl-2-kyano-bifenyly, připraveného postupem podle příkladu 4, v 90 mililitrech dimethylformamidu DMF, přičemž tento přírůstek byl proveden po kapkách. Takto získaná reakční směs byla promíchávána po dobu 30 minut při teplotě místnosti a potom byla zahřívána při teplotě 60 °C po dobu 2 hodin. V další fázi tohoto postupu byla tato směs zkoncentrována za použití vakua a získaný koncentrát byl vložen do směsi vody a dichlormethanu, načež byla tato směs okyselena zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Po dekantaci byla vodná fáze extrahována dvakrát dichlormethanem. Organické fáze byly spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt vodou, usušen a zkoncentrován, čímž bylo získáno 36,3 gramu oleje, který byl přečištěn chromatografickým postupem provedeným postupně dvakrát (eluční činidlo : chloroform a potom směs 90 % cyklohexan/10 % ethylacetát), čímž byla připravena pevná látka identifikovaná metodou NMR jako enolový tautomer o teplotě tání 105 °C a olej odpovídající diketonové tautomerní formě.

35

Příklad 16

Postup přípravy 2,4-dioxo-3-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifeny]-4-yl)methyl]pentanu.

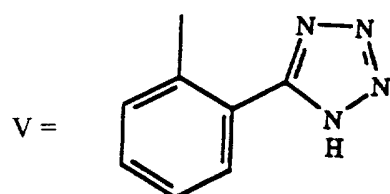
40

Sloučenina obecného vzorce V:

$R'_1 = \text{CH}_3$,

$R_8 = \text{CH}_3$,

45



50

Podle tohoto postupu byla směs obsahující 11,8 gramu 3-[(2'-kyanobifeny]-4-yl)methyl]-2,4-dioxopentanu, který byl připraven postupem podle příkladu 14, dále 200 mililitrů xylenu

a 9,3 gramu azidu trimethylcínu, zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 50 hodin. Po 24 hodinách byl přidán druhý ekvivalentní podíl azidu trimethylcínu.

5 Takto připravená reakční směs byla potom ochlazena a zkoncentrována za vzniku viskózního oleje, který byl potom zpracován chromatografickým způsobem na silikagelu (eluční činidlo : směs 90 % chloroform/10 % methanol), čímž bylo připraveno 9,3 gramu krystalků.

10 Dalším zpracováním acetonitrilu bylo získáno 6,2 gramu analyticky čistého 2,4-dioxo-3-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl) bifenylyl-4-yl)methyl]pentanu.

Empirický vzorec: $C_{19}H_{18}N_4O_2$.

Teplota tání: 166 °C.

15 Příklad 17

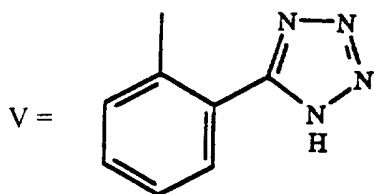
Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenylyl-4-yl)methyl]-3-oxohexanové.

20 Sloučenina obecného vzorce V:

R'_1 = n-propylová skupina,

R_8 = O-ethylová skupina,

25



30

Podle tohoto provedení byla směs, která obsahovala 69,9 gramu ethylesteru kyseliny 2-[(2'-kyanobifenylyl-4-yl) methyl]-3-oxohexanové, která byla připravena postupem podle příkladu 5, dále 700 mililitrů bezvodého toluenu a 47,5 gramu azidu trimethylcínu, který byl připraven z azidu sodného a trimethylcínochloridu, zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin. Potom byl přidán další podíl 47,5 gramu azidu trimethylcínu a takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu dalších 16 hodin. Potom byla tato směs zkoncentrována na 50 %. Získaný oranžový roztok byl potom vyčištěn dvakrát po sobě provedeným chromatografickým postupem (eluční činidlo : 90 % chloroform/10 % methanol, a potom 95 % chloroform/5 % methanol), přičemž tímto způsobem byl připraven konečný produkt ve formě oranžového oleje, který potom vykryštoval.

Výtěžek: 58 gramů.

Teplota tání: 65 °C.

45

Příklad 18

(Metoda A)

50

Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenylyl-4-yl)methyl]-7-hydroxy-5-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce VII-a:

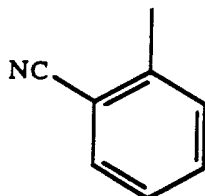
R'_1 = n-propylová skupina,

X = dusík,

Y = skupina CH

5 R_{10} = skupina OH,

10 V =



15 Podle tohoto provedení byla směs obsahující 1,7 gramu 3-amino-1,2,4-triazolu, 7 gramů β -keto-
 esteru připraveného postupem podle příkladu 5 a 30 mililitrů kyseliny octové, zahřívána
 při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin. Kyselina octová byla odpařena. Takto
 získaný olej byl přečištěn chromatografickým postupem na silikagelu (eluční činidlo : směs 90 %
 20 CHCl_3 /10 % MeOH), přičemž tímto shora uvedeným postupem bylo získáno 5,2 gramu
 výchozího β -ketoesteru a 1,2 gramu 6-[(2'-kyanobifenylyl-4-yl)methyl]-7-hydroxy-5-propyl-1,2,4-
 triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Teplota tání: 200 - 205 °C.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6):

25 2,65 (t, 2H, propyl CH_2),

8,2 (s, 1H, H_2).

UV (10 $\mu\text{g/ml}$, MeOH): λ_a = 209,1 nm,

λ_b = 257,7 nm,

λ_c = 286,8 nm.

30

Příklad 19

(Metoda B)

35

Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenylyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimi-
 dinu.

Sloučenina obecného vzorce VII-b:

40 R'_1 = n-propylová skupina,

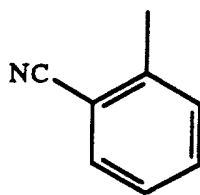
X = dusík,

Y = skupina CH,

R_{10} = skupina OH,

45

V =



50

Podle tohoto příkladu byla směs obsahující 7,1 gramu β -ketoesteru, který byl připraven postupem podle příkladu 5, 1,7 gramu 3-amino-1,2,4-triazolu a 70 mililitrů 1,2,4-trichlorbenzenu zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem při teplotě varu po dobu 7 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom zkoncentrována za použití vakua. Tímto způsobem byl získán
 5 hustý olej, který byl zpracován chromatografickým způsobem na silikagelu (eluční činidlo : směs 95 % CHCl_3 /5 % MeOH), přičemž tímto způsobem bylo získáno 0,8 gramu isomeru připraveného postupem podle příkladu 18 (teplota tání: 200 °C) a 2,2 gramu 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

10 Teplota tání: 212 °C.

^1H NMR (200 MHz, DMSO-d_6):

2,98 (t, 2H, propyl CH_2),

8,1 (s, 1H, H_2).

15

UV (10 $\mu\text{g/ml}$, MeOH): $\lambda_a = 207,5 \text{ nm}$

$\lambda_b = 258,2 \text{ nm}$.

20 Příklad 20

(Metoda C)

25 Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[4,3-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce VII-a:

$\text{R}'_1 = \text{n-propylová skupina}$,

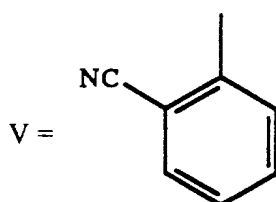
$\text{X} = \text{CH}$,

30

$\text{Y} = \text{dusík}$,

$\text{R}_{10} = \text{skupina OH}$.

35



40

(a) Postup přípravy 5-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-4-hydroxy-6-propyl-2-merkaptopyrimidinu.

45 Podle tohoto provedení bylo 11 gramů thiomocoviny přidáno pomocí špachtle do roztoku methylátu sodného, který byl připraven ze 4,6 gramu sodíku a 150 mililitrů methanolu. Potom bylo přidáno 34,9 gramu β -ketoesteru, který byl připraven postupem podle příkladu 5 a který byl rozpuštěn v 50 mililitrech methanolu, přičemž tento přídavek byl proveden po kapkách. Tato reakční směs byla potom ponechána stát po dobu přes noc a potom byla zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu po dobu 7 hodin. V dalším postupu byla tato reakční směs
 50 zkoncentrována za použití vakua, přičemž takto získaný koncentrát byl potom vložen do 500 mililitrů vody a potom byl tento podíl okyselen přídavkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové až do hodnoty pH 1. Gumovitá sraženina byla oddělena a vložena do methanolu, přičemž tímto shora uvedeným postupem bylo získáno 17,3 gramu bílých krystalků požado-

vaného 5-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-4-hydroxy-6-propyl-2-merkaptopyrimidinu.

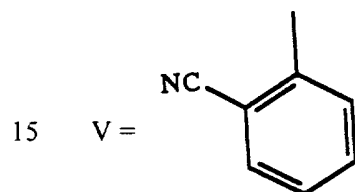
Teplota tání: 196 °C.

- 5 (b) Postup přípravy 5-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-4-hydroxy-2-methylmerkpto-6-propylpyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce XI:

R_1 = n-propylová skupina,

- 10 R_2 = skupina OH,



- 20 Podle tohoto provedení bylo 17,3 gramu sloučeniny, která byla připravena shora uvedeným postupem, zavedeno po částech do směsi obsahující 340 mililitrů methanolu a 2,9 gramu hydroxidu draselného KOH. Poté, co vznikl čirý roztok byl tento podíl ochlazen, načež bylo přidáno 3,4 mililitru ICH_3 , přičemž tento přídavek byl proveden po kapkách.

- 25 Takto připravená reakční směs byla potom ponechána reagovat po dobu 2 hodin při teplotě místnosti.

Vzniklá sraženina byla potom odfiltrována, čímž bylo připraveno 17,2 gramu 5-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-4-hydroxy-2-methylmerkpto-6-propylpyrimidinu.

- 30

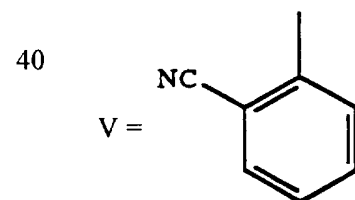
Teplota tání: 220 °C.

(c) Postup přípravy 5-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-2-hydrazin-4-hydroxy-6-propylpyrimidinu.

- 35 Sloučenina obecného vzorce X:

R_1 = n-propylová skupina,

R_2 = skupina OH,



- 45

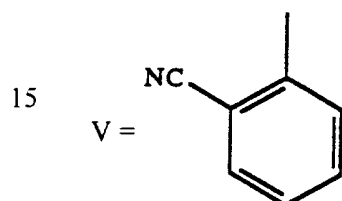
- Podle tohoto provedení bylo 12,4 gramu 5-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-4-hydroxy-2-methylmerkpto-6-propylpyrimidinu, který byl připraven shora uvedeným způsobem, rozpuštěno ve 370 mililitrech 2-methoxyethanolu. Potom bylo k této reakční směsi přidáno 33 mililitrů hydrátu hydrazinu a tato směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. V dalším postupu byla tato reakční směs zkoncentrována za použití vakua, přičemž získaný koncentrát byl vložen do acetonitrilu a potom byl tento podíl triturován. Získaná pevná látka byla zfiltrována a promyta etherem a isopropyletherem, čímž byl připraven požadovaný 5-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-2-hydrazin-4-hydroxy-6-propylpyrimidin.
- 50

Výtěžek: 9,9 gramu.
Teplota tání: 191 °C.

5 (d) Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce VII-a:

10 R_1 = n-propylová skupina,
X = skupina CH,
Y = dusík,
 R_{10} = skupina OH,



20 Podle tohoto provedení bylo 10 gramů 5-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-2-hydrazin-4-hydroxy-6-propylpyrimidinu, který byl připraven shora uvedeným postupem, umístěno do 100 mililitrů kyseliny mravenčí. Tato směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Potom byla tato reakční směs zkoncentrována za sníženého tlaku, čímž byl
25 získán hustý olej, který byl potom vložen do vody a triturován tak dlouho, dokud tento podíl nevykrystaloval.

Takto získaná sloučenina byla přečištěna chromatografickým způsobem na silikagelu (eluční činidlo : 95 % CHCl_3 /5 % methanol).

30 Tímto shora uvedeným postupem bylo připraven požadovaný 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[4,3-a]pyrimidin.

35 Výtěžek: 8,3 gramu.
Teplota tání: 217 °C.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$):
2,6 (t, 2H, propyl CH_2),
9 (s, 1H, H_3).

40 UV (10 $\mu\text{g/ml}$, MeOH): λ_a = 210,2 nm,
 λ_b = 257,5 nm,
 λ_c = 303,4 nm.

45 Příklad 21

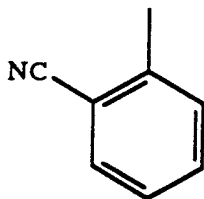
Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-hydroxy-5-propyl-1,2,4-triazol[4,3-a]pyrimidinu.

50 Sloučenina obecného vzorce VII-b:
 R'_1 = n-propylová skupina,
X = skupina CH,

Y = dusík,
R₁₀ = skupina OH.

5

V =



10

Podle tohoto příkladu se postupovalo stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 20, stupeň (d), přičemž tímto postupem bylo kromě sloučeniny uvedené v tomto příkladu získáno rovněž 1,1 gramu 6-[(2'-kyanobifenylyl-4-yl)methyl]-7-hydroxy-5-propyl-1,2,4-triazol[4,3-a]pyrimidinu.

15

Teplota tání: 204 - 206 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆):
2,9 (t, 2H, propyl CH₂),
9 (s, 1H, H₃).

20

UV (10 µg/ml, MeOH): λ_a = 211,5 nm,
λ_b = 260 nm.

25 Tyto výše uvedené sloučeniny podle příkladů 20 a 21 je možno rovněž připravit reakcí sloučeniny 20 (c) s triethylesterem kyseliny orthomravenčí, přičemž se postupuje při teplotě varu pod zpětným chladičem a reakce se provádí 5 hodin. V tomto případě bylo zjištěno, že podíl sloučeniny podle příkladu 21 je mírně vyšší.

30

Příklad 22

(Metoda D)

35 Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenylyl-4-yl)methyl]-7-hydroxy-5-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce VII-a:

R'₁ = n-propylová skupina,

40

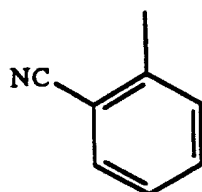
X = atom dusíku,

Y = skupina CH,

R₁₀ = skupina OH,

45

V =



50

Podle tohoto příkladu bylo 500 miligramů 6-[(2'-kyanobifenylyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[4,3-a]pyrimidinu, to znamená sloučeniny připravené postupem podle příkladu 20

(d), zahříváno v kovové lázni při teplotě 225 °C po dobu 2 hodin a 30 minut. Potom byl tento podíl ponechán ochladit, načež byl vložen do methanolu a dále do isopropylacetátu, čímž bylo získáno 300 miligramů krémově zbarvených krystalků, přičemž takto získaný produkt byl identický se sloučeninou podle příkladu 18.

5

Teplota tání: 200 °C.

Příklad 23

10

(Metoda E)

Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

15

Sloučenina obecného vzorce VII-b:

R₁' = n-propylová skupina,

X = atom dusíku,

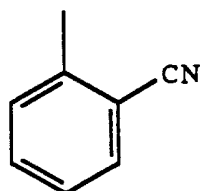
Y = skupina CH,

20

R₁₀ = skupina OH,

25

V =



30

Podle tohoto provedení byla směs obsahující 24 gramů 3-amino-1,2,4-triazolu a 200 gramů 5-ethyl-2-methylpyridinu zahřáta na teplotu 175 °C. Potom bylo přidáno 100 gramů β-ketoesteru, který byl připraven postupem podle příkladu 5, rozpuštěného ve 100 mililitrech 5-ethyl-2-methylpyridinu, přičemž tento přídatek byl proveden po kapkách. Potom byla reakce ponechána probíhat samovolně po dobu 6 hodin při výše uvedené teplotě 175 °C. V další fázi byl ethylmethylpyridin oddestilován za použití vakua a získaný zbytek byl vložen do směsi vody a chloroformu. Po dekantaci byla vodná fáze extrahována chloroformem. Spojené organické fáze byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové a potom vodou, načež byl usušen a zkoncentrován, čímž byl získán olej, který vykristaloval při tritraci v methanolu. Rekrystalizací z n-butanolu byly získány krémově zbarvené krystalky požadovaného produktu, tzn. 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

35

40

Výtěžek: 35,2 gramu.

Teplota tání: 210 °C.

45

Přečištěním matečných louhů chromatografickou metodou na silikagelu byl získán druhý podíl požadované sloučeniny v množství 6,9 gramu společně s 13,9 gramu derivátu, tzn. 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-hydroxy-5-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu, což je produkt připravený postupem podle příkladu 18.

50

Teplota tání: 196 °C.

Výtěžek této reakce je možno zlepšit o asi 10 % přidavkem 10,5 gramu 4-dimethylaminopyridinu do výchozí reakční směsi.

5 Příklad 24

Postup přípravy hydrochloridu hemihydrátu 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-hydroxy-2-methyl-5-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

10 Sloučenina obecného vzorce VII-a:

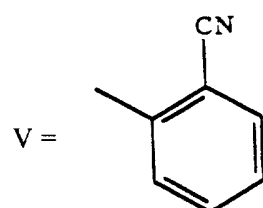
R'_1 = n-propylová skupina,

X = atom dusíku,

Y = skupina C-CH₃,

R₁₀ = skupina OH,

15



20

25 Podle tohoto provedení byla suspenze obsahující 10 gramů sloučeniny připravené postupem podle příkladu 20 (c) ve 100 mililitrech fenylacetátu zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Potom byla získaná reakční směs zkoncentrována za sníženého tlaku. Koncentrát byl vložen do vody a tato směs byla extrahována chloroformem, přičemž získaný extrakt byl usušen a odpařen, čímž bylo získáno 9,8 gramu bílých krystalků o teplotě tání 205 °C. Tyto krystalky byly potom přidány do směsi obsahující 50 mililitrů acetonitrilu

30 a 40 mililitrů 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové v etheru, přičemž tímto způsobem byl připraven požadovaný hydrochlorid 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-hydroxy-2-methyl-5-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Výtěžek: 7,5 gramu.

35 Empirický vzorec: C₂₃H₂₁N₅O . HCl . 1/2 H₂O:

Teplota tání: 190 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆):

2,65 (t, 2H, propyl CH₂).

40

UV (MeOH): λ_a = 213,7 nm,
 λ_b = 257,7 nm,
 λ_c = 285 nm.

45

Příklad 25

Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-7-propyl-3-merkpto-1,2,4-triazol-[4,3-a]pyrimidinu.

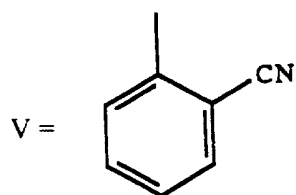
50

Sloučenina obecného vzorce VII-a:

R'_1 = n-propylová skupina,

X = skupina C-SH,

Y = dusík,
R₁₀ = skupina OH.



10

Podle tohoto příkladu bylo 5,3 mililitru sirníku uhličitého přidáno do suspenze obsahující 10 gramů sloučeniny připravené postupem podle příkladu 20 (c) ve 300 mililitrech butanolu. Takto získaná reakční směs byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Potom bylo přidáno dalších 5,3 mililitru CS₂ a zahřívání při teplotě varu pod zpětným chladičem potom pokračovalo po dobu 5 hodin. Takto získaná reakční směs byla zkoncentrována za použití vakua. Koncentrát byl vložen do vody a potom byl extrahován třikrát chloroformem. Potom bylo použité rozpouštědlo odpařeno, čímž bylo získáno 10,8 gramu amorfních krystalků, které byly potom přečištěny chromatografickým postupem na silikagelu (eluční činidlo : 90 % CHCl₃/10 % MeOH).

První izolovanou a identifikovanou sloučeninou byl 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-hydroxy-5-propyl-3-merkaptol-1,2,4-triazol[4,3-a]pyrimidin, který byl získán v množství 1,9 gramu. Tento produkt představuje sloučeninu podle příkladu 25 bis.

25

Teplota tání: 240 °C

¹H NMR (DMSO-d₆):
3,5 (t, 2H, propyl CH₂).

30

Druhou izolovanou sloučeninou byl předpokládaný produkt, to znamená 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-7-propyl-3-merkaptol-1,2,4-triazol[4,3-a]pyrimidin, který byl získán v množství 1 gramu.

35 Teplota tání: 180 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆):
2,5 (m, propyl CH₂ + DMSO-d₆).

40 Třetím izolovaným produktem byla výchozí hydrazinová sloučenina 20 (c), která byla získána v množství 6,2 gramu.

Příklad 26

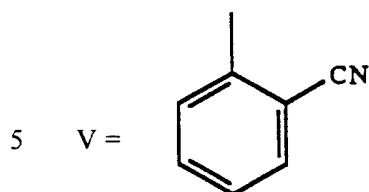
45

Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-3,5-dihydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce VII-a:

50

R'₁ = n-propylová skupina,
X = skupina C-OH,
Y = dusík,
R₁₀ = skupina OH,



- 10 Podle tohoto příkladu bylo 4,6 gramu karbonyldiimidazolu přidáno ke směsi obsahující 10 gramů sloučeniny připravené postupem podle příkladu 20 (c) a 500 mililitrů tetrahydrofuranu THF, přičemž tato směs byla zahřáta na teplotu 50 °C. Celý tento podíl byl potom zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 7 hodin a potom byl zkoncentrován za použití vakua. Získaný koncentrát byl potom vložen do vody a tento podíl byl potom třikrát extrahován
- 15 chloroformem. Odpařením použitého rozpouštědla bylo získáno 12,4 gramu amorfních krystalků, které byly přečištěny chromatografickým postupem na silikagelu (eluční činidlo : 95 % CHCl₃/ 5 % MeOH).

- 20 První izolovanou a identifikovanou sloučeninou byl 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-3,7-dihydroxy-5-propyl-1,2,4-triazol[4,3-a]pyrimidin, který byl získán v množství 3,1 gramu. Tento produkt představuje sloučeninu podle příkladu 26 bis.

Teplota tání: 228 °C

- 25 ¹H NMR (DMSO-d₆):
3 (t, 2H, propyl CH₂).

- Druhou izolovanou sloučeninou byl předpokládaný produkt, to znamená 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-3,5-dihydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[4,3-a]pyrimidin, který byl získán v množství 3,8 gramu.
- 30

Teplota tání: 210 °C.

- 35 ¹H NMR (DMSO-d₆):
2,5 (t, 2H, propyl CH₂).

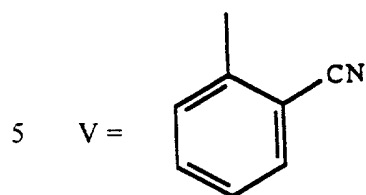
- Následující sloučeniny, získané podle příkladů 27 až 43, byly připraveny za použití jedné z metod popsaných v příkladech 19 nebo 23 (metoda B nebo metoda E), přičemž při provádění těchto postupů byly uvedeny do reakce vhodné aminotriazoly s β-ketoestery, připravenými podle
- 40 příkladů 5 až 15.

Příklad 27

- 45 Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-2-methyl-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce VII-b:

- 50 R'₁ = n-propylová skupina,
X = dusík,
Y = skupina C-CH₃,
R₁₀ = skupina OH,



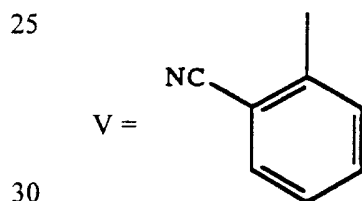
- 10 Krystalizace produktu byla provedena z methanolu. Matečné louhy byly přečištěny chromatografickým postupem na silikagelu (eluční činidlo : 95 % CHCl_3 /5 % MeOH).

Teplota tání: 218 - 220 °C.

- 15 Druhou izolovanou a identifikovanou sloučeninou byl 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-hydroxy-2-methyl-5-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin. Tato sloučenina představovala produkt podle příkladu 27 bis.

Sloučenina obecného vzorce VII-a:

- 20 R'_1 = n-propylová skupina,
 X = dusík,
 Y = skupina C- CH_3 ,
 R_{10} = skupina OH,



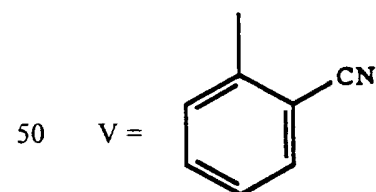
Teplota tání: 204 - 206 °C.

- 35 Příklad 28

Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-2-ethyl-5-hydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

- 40 Sloučenina obecného vzorce VII-b:

- R'_1 = n-propylová skupina,
 X = dusík,
 Y = skupina C- CH_2CH_3 ,
 45 R_{10} = skupina OH,



Krystalizace produktu byla provedena z methanolu. Matečné louhy byly přečištěny chromatografickým postupem na silikagelu (eluční činidlo : 95 % CHCl_3 /5 % MeOH).

Teplota tání: 216 °C.

5

Druhou izolovanou a identifikovanou sloučeninou byl 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-2-ethyl-7-hydroxy-5-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin. Tato sloučenina představovala produkt podle příkladu 28 bis.

10 Sloučenina obecného vzorce VII-a:

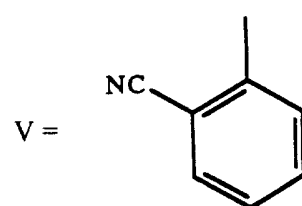
R'_1 = n-propylová skupina,

X = dusík,

Y = skupina $\text{C-CH}_2\text{CH}_3$,

R_{10} = skupina OH,

15



Teplota tání: 186 °C.

25

Příklad 29

30 Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-n-butyl-5-hydroxy-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

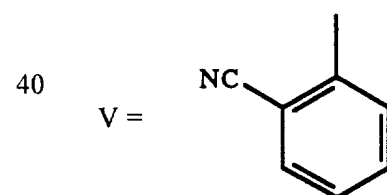
Sloučenina obecného vzorce VII-b:

R'_1 = n-butylová skupina,

X = dusík,

35 Y = skupina CH,

R_{10} = skupina OH,



45

Krystalizace produktu byla provedena z n-butanolu.

Teplota tání: 210 °C.

50

Příklad 30

Postup přípravy 2-amino-6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce VII-b:

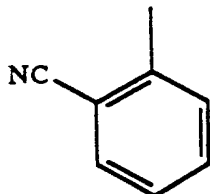
R'_1 = n-propylová skupina,

X = dusík,

Y = skupina C-NH₂,

5 R_{10} = skupina OH.

10 V =



15 Krystalizace produktu byla provedena ze směsi methanolu a chloroformu.

Matečné louhy byly přečištěny chromatografickým postupem na silikagelu (eluční činidlo : 90 % CHCl₃/10 % MeOH).

20 Teplota tání: 260 °C.

Druhou izolovanou a identifikovanou sloučeninou byl 2-amino-6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-hydroxy-5-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin. Tato sloučenina představovala produkt podle příkladu 30 bis.

25

Sloučenina obecného vzorce VII-a:

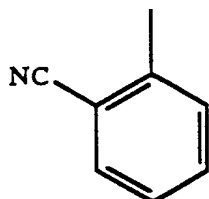
R'_1 = n-propylová skupina,

X = dusík,

Y = skupina C-NH₂,

30 R_{10} = skupina OH.

35 V =



40 Teplota tání: 325 - 330 °C.

Příklad 31

45 Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-2-methylthio-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

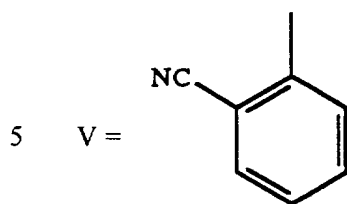
Sloučenina obecného vzorce VII-b:

R'_1 = n-propylová skupina,

50 X = dusík,

Y = skupina SCH₃,

R_{10} = skupina OH,



- 10 Přečištění produktu bylo provedeno chromatografickým způsobem na silikagelu (eluční činidlo : 95 % CHCl_3 /5 % MeOH).

Krystalizace produktu byla provedena z isopropylacetátu.

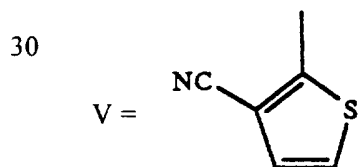
- 15 Teplota tání: 182 °C.

Příklad 32

- 20 Postup přípravy 6-[4-(3-kyano-2-thienyl)benzyl]-5-hydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce VII-b:

- 25 R'_1 = n-propylová skupina,
 X = dusík,
 Y = skupina CH,
 R_{10} = skupina OH,



35

Krystalizace produktu byla provedena ze směsi chloroformu a vody. Přečištění produktu bylo provedeno rekrytalizací z 2-methoxyethanolu.

- 40 Teplota tání: 246 °C.

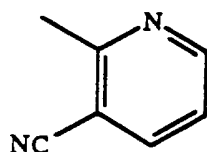
Příklad 33

- 45 Postup přípravy 6-[4-(3-kyano-2-pyridyl)benzyl]-5-hydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce VII-b:

- 50 R'_1 = n-propylová skupina,
 X = dusík,
 Y = skupina CH,
 R_{10} = skupina OH,

5 V =



10 Krystalizace produktu byla provedena z methanolu. Matečné louhy byly přečištěny chromatografickým způsobem na silikagelu (eluční činidlo : 97,5 % CH_2Cl_2 /2,5 % MeOH). Celý tento podíl byl přečištěn rekrystalizací z methanolu.

Teplota tání: 212 °C.

15

Příklad 34

20 Postup přípravy 6-[4-(3-kyano-2-thienyl)benzyl]-5-hydroxy-2-methyl-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce VII-b:

R'_1 = n-propylová skupina,

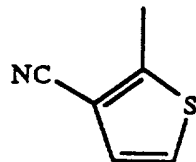
X = dusík,

25 Y = skupina C- CH_3 ,

R_{10} = skupina OH,

30

V =



35

Krystalizace produktu byla provedena ze směsi vody a chloroformu. Přečištění produktu bylo provedeno rekrystalizací z 2-methoxyethanolu.

Teplota tání: 277 °C.

40

Příklad 35

45 Postup přípravy 6-[4-(3-kyano-2-furyl)benzyl]-5-hydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

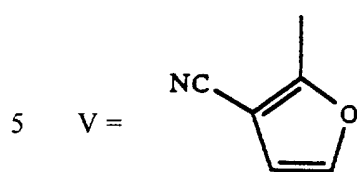
Sloučenina obecného vzorce VII-b:

R'_1 = n-propylová skupina,

X = dusík,

50 Y = skupina CH,

R_{10} = skupina OH,



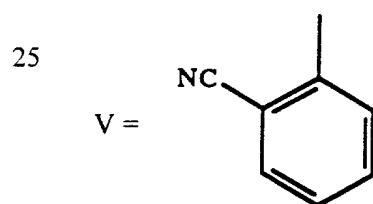
10 Teplota tání: 256 °C.

Příklad 36

15 Postup přípravy 7-butyl-6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-2-methyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce VII-b:

20 R'_1 = n-butylová skupina,
X = dusík,
Y = skupina C-CH₃,
 R_{10} = skupina OH,



30

Přečištění produktu bylo provedeno rekrystalizací z n-butanolu.

Teplota tání: 230 °C.

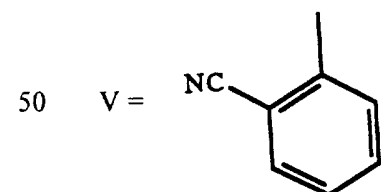
35

Příklad 37

40 Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-2-hydroxymethyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce VII-b:

45 R'_1 = n-propylová skupina,
X = dusík,
Y = skupina C-CH₂-OH,
 R_{10} = skupina OH,



Přečištění produktu bylo provedeno chromatografickým způsobem na silikagelu (eluční činidlo : 95 % CHCl_3 /5 % MeOH).

Teplota tání: 214 °C.

5

Příklad 38

Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-7-methoxymethyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

10

Sloučenina obecného vzorce VII-b:

R'_1 = skupina $-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$,

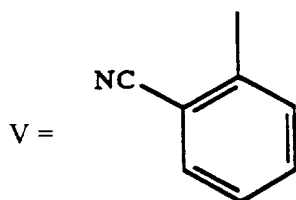
X = dusík,

15

Y = skupina CH,

R_{10} = skupina OH,

20



25

Přečištění tohoto produktu bylo provedeno chromatografickým postupem na silikagelu (eluční činidlo : 95 % chloroform/5 % methanol).

Teplota tání: 188 °C.

30

Druhou izolovanou a identifikovanou sloučeninou byl 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-hydroxy-5-methoxymethyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin. Tato sloučenina představovala produkt podle příkladu 38 bis.

Sloučenina obecného vzorce VII-a:

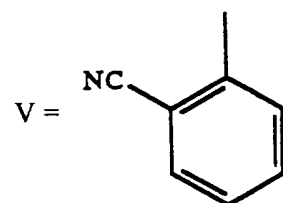
R'_1 = skupina $-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$,

X = dusík,

Y = skupina CH,

R_{10} = skupina OH,

40



45

Teplota tání: 240 °C.

50

Příklad 39

Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-7-methyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

5

Sloučenina obecného vzorce VII-b:

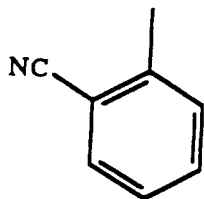
R'_1 = skupina CH_3 ,

X = dusík,

Y = skupina CH,

10 R_{10} = skupina OH,

15 V =



20

Přečištění tohoto produktu bylo provedeno chromatografickým postupem na silikagelu (eluční činidlo : 95 % $CHCl_3$ /5 % MeOH) a krystalizací z methanolu.

Teplota tání: 212 °C.

25

Druhou izolovanou a identifikovanou sloučeninou byl 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-hydroxy-5-methyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin. Tato sloučenina představovala produkt podle příkladu 39 bis.

Sloučenina obecného vzorce VII-a:

R'_1 = skupina CH_3 ,

30

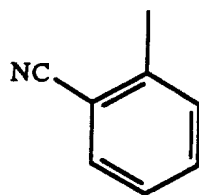
X = dusík,

Y = skupina CH,

R_{10} = skupina OH.

35

V =



40

Teplota tání: 252 °C.

45

Příklad 40

Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-ethyl 5-hydroxy-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

50

Sloučenina obecného vzorce VII-b:

R'_1 = ethylová skupina,

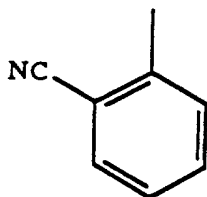
X = dusík,

Y = skupina CH,

R_{10} = skupina OH,

5

V =



10

Isolování tohoto produktu bylo provedeno chromatografickým postupem na silikagelu (eluční činidlo : 95 % CHCl_3 /5 % MeOH) a přečištění bylo provedeno rekrystalizací z n-butanolu.

Teplota tání: 224 °C.

15

Druhou izolovanou a identifikovanou sloučeninou byl 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-ethyl-7-hydroxy-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin. Tato sloučenina představovala produkt podle příkladu 40 bis.

Sloučenina obecného vzorce VII-a:

20

R'_1 = skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$,

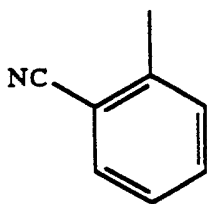
X = dusík,

Y = skupina CH,

R_{10} = skupina OH,

25

V =



30

Teplota tání: 234 °C.

35

Příklad 41

Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-2-N,N-diethylamino-5-hydroxy-7-propyl 1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

40

Sloučenina obecného vzorce VII-b:

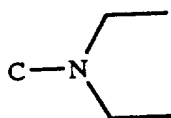
R'_1 = n-propylová skupina,

X = dusík,

R_{10} = skupina OH,

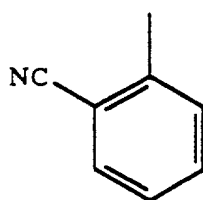
45

Y =



50

5 V =



10 Tento produkt byl krystalován z methanolu.

Teplota tání: 220 °C.

15 Druhá sloučenina byla izolována ve formě amorfních krystalků, které byly získány po chromatografickém zpracování matečných louhů na silikagelu (eluční činidlo : 80 % CHCl_3 /20 % isopropylamin). Tato sloučenina byla identifikována jako 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-2-N,N-diethylamino-7-hydroxy-5-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin. Tato sloučenina představovala produkt podle příkladu 41 bis.

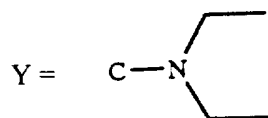
20 Sloučenina obecného vzorce VII-a:

 R'_1 = n-propylová skupina,

X = dusík,

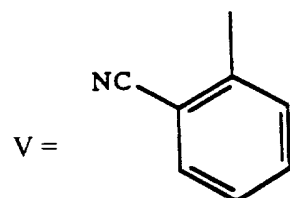
 R_{10} = skupina OH,

25



30

35



40

Příklad 42

45 Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5,7-dipropyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce VII-a:

 R'_1 = n-propylová skupina,

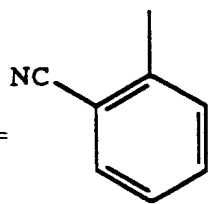
X = dusík,

50 Y = skupina CH,

 R_{10} = n-propylová skupina,

5

V =



10

Přečištění produktu bylo provedeno chromatografickým způsobem na silikagelu (eluční činidlo : 95 % chloroform/5 % methanol).

Teplota tání: 160 °C.

15

Příklad 43

Postup přípravy 7-benzyloxymethyl-6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-1,2,4-triazol-[1,5-a]pyrimidinu.

20

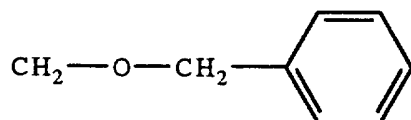
Sloučenina obecného vzorce VII-b:

X = dusík,

Y = skupina CH,

R₁₀ = skupina OH,

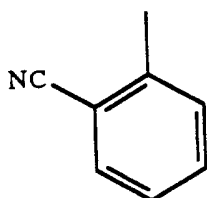
25

R'₁ =

30

35

V =



40

Tento produkt byl přečištěn rekrystalizací z butanolu, přičemž potom následovalo přečištění chromatografickým postupem na silikagelu (eluční činidlo : 95 % chloroform/5 % methanol).

45

Teplota tání: 218 °C.

Druhou izolovanou a identifikovanou sloučeninou byl 5-benzyloxymethyl-6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-hydroxy-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin. Tato sloučenina představovala produkt podle příkladu 43 bis.

50

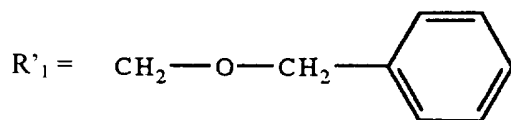
Sloučenina obecného vzorce VII-a:

X = dusík,

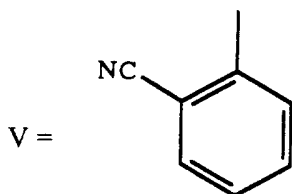
Y = skupina CH,

R₁₀ = skupina OH,

5



10



15

Teplota tání: 260 °C.

20

Příklad 44

Postup přípravy 5-chlor-6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

25

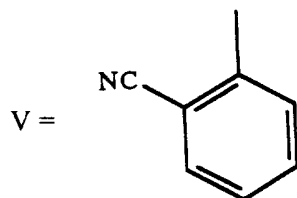
Sloučenina obecného vzorce VIII-b:

R'_1 = n-propylová skupina,

X = dusík,

Y = skupina CH,

30



35

Podle tohoto příkladu bylo 25,9 gramu sloučeniny připravené postupem podle příkladu 19 nebo 23 přidáno po částech ke 260 mililitrům POCl_3 . Takto připravená reakční směs byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Potom byla zkoncentrována za použití vakua, přičemž získaný koncentrát byl přidán do 200 mililitrů chloroformu, který byl stabilizován amylem, načež byl přidán roztok vody a ledu. Po dekantování byla vodná fáze extrahována chloroformem a organické fáze byly spojeny. Po promytí vodou a usušení byl tento podíl zkoncentrován za použití vakua, čímž byl získán hustý olej. Tento produkt byl potom krystalován z isopropylacetátu, přičemž tímto shora uvedeným postupem byl připraven požadovaný 5-chlor-6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin.

45

Výtěžek: 21 gramů.

50

Teplota tání: 138 °C.

Derivát podle následujícího příkladu 45 byl připraven postupem podle příkladu 44, přičemž bylo použito sloučeniny připravené postupem podle příkladu 18.

Příklad 45

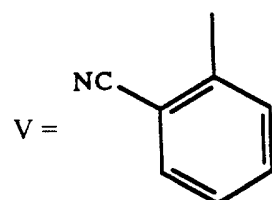
Postup přípravy 7-chlor-6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce VIII-a:

R'_1 = n-propylová skupina,

X = dusík,

Y = skupina CH,



Teplota tání: 132 °C.

Příklad 46

Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-merkpto-5-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

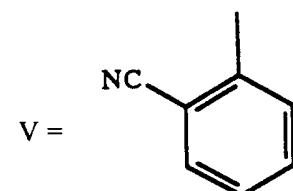
Sloučenina obecného vzorce IX:

R_2 = n-propylová skupina,

X = dusík,

Y = skupina CH,

R_1 = skupina SH,



Podle tohoto příkladu byla směs obsahující 5 gramů chlorované sloučeniny získané postupem podle příkladu 45, dále 2 gramy thiomocoviny a 150 mililitrů ethanolu zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 7 hodin, přičemž potom byla takto získaná směs zkoncentrována za použití vakua. Získaná žlutá pevná látka byla přidána do 60 mililitrů 0,5 N roztoku hydroxidu sodného NaOH. Malý podíl nerozpuštěného materiálu byl odfiltrován. Filtrát byl okyselen kyselinou octovou. Získaná žlutá sraženina byla zfiltrována a přečištěna chromatografickým postupem na silikagelu (eluční činidlo : 90 % chloroform/10 % methanol), čímž byl získán požadovaný 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-merkpto-5-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin.

Výtěžek: 3,4 gramu.

Teplota tání: 200 - 205 °C.

Příklad 47

Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-merkpto-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

5

Sloučenina obecného vzorce IX:

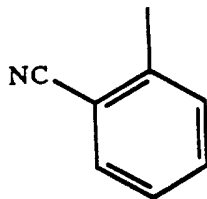
R_1 = n-propylová skupina,

X = dusík,

Y = skupina CH,

10 R_2 = skupina SH,

15 V =



20 Podle tohoto příkladu byla směs obsahující 11,1 gramu derivátu připraveného postupem podle příkladu 19 nebo 23, dále 350 mililitrů toluenu a 13,4 gramu Lawessonova reakčního činidla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Získaná žlutá pevná látka byla odfiltrována. Přečištění produktu bylo provedeno chromatografickým postupem na silikagelu (eluční činidlo : 90 % CH_2Cl_2 /10 % aceton), čímž byl získán požadovaný 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-merkpto-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin.

25

Výtěžek: 10 gramů.

Teplota tání: 226 °C.

30

Příklad 48

Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

35 Sloučenina obecného vzorce IX:

R_1 = n-propylová skupina,

X = dusík,

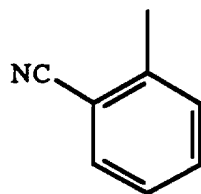
Y = skupina CH,

R_2 = vodík,

40

45

V =



50 Podle tohoto provedení byl roztok obsahující 5,4 gramu sloučeniny připravené postupem podle příkladu 44 ve 110 mililitrech 2-methoxyethanolu, který obsahoval 1,2 gramu bezvodého acetátu sodného, hydrogenován při atmosférickém tlaku a při teplotě místnosti v přítomnosti 1,4 gramu 5% o paládia na aktivním uhlí. Použitý hydrogenační systém byl vyčištěn dusíkem. Po provedení hydrogenace byl katalyzátor odfiltrován na Célite 545 a promyt horkým 2-methoxyethanolem. Filtrát byl zkoncentrován a získané krystalky byly přidány do etheru, čímž bylo připraveno

3,7 gramu surového produktu. Tento produkt byl přečištěn chromatografickým způsobem na silikagelu (eluční činidlo : 90 % dichlormethan/10 % aceton), čímž byl získán požadovaný 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin ve formě bílých krystalků.

5

Výtěžek: 2,5 gramu.

Teplota tání: 180 °C.

10 Příklad 49

Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-methoxy-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

15 Sloučenina obecného vzorce IX:

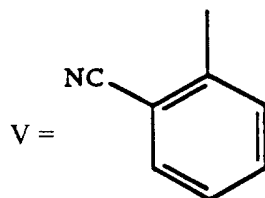
R_1 = n-propylová skupina,

X = dusík,

Y = skupina CH,

R_2 = skupina OCH₃,

20



25

Podle tohoto příkladu byl roztok obsahující methylát sodný, který byl připraven z 0,8 gramu sodíku a 25 mililitrů methanolu, přidán k roztoku obsahujícímu 11,6 gramu sloučeniny připravené postupem podle příkladu 44 ve 120 mililitrech 1,2-dimethoxyethanu. Takto připravená reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Vzniklý nerozpustný materiál byl odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován. Takto získané krystalky byly přemístěny do vody, směs byla zfiltrována a produkt byl promyt nejdříve vodou a potom isopropylalkoholem a etherem, čímž byl získán požadovaný 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-methoxy-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin.

35

Výtěžek: 9,5 gramu.

Teplota tání: 166 °C.

40

Příklad 50

Postup přípravy ethylesteru kyseliny [6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin-5-yl]merkaptovské.

45

Sloučenina obecného vzorce IX:

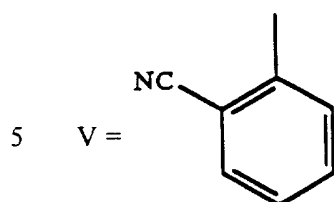
R_1 = n-propylová skupina,

X = dusík,

50

Y = skupina CH,

R_2 = skupina -S-CH₂-COOCH₂-CH₃,



- 10 Podle tohoto příkladu bylo 0,6 gramu 60% hydridu sodného NaH přidáno po částech k roztoku obsahujícímu 1,8 gramu ethylesteru kyseliny merkptooctové v 50 mililitrech toluenu. Takto připravená reakční směs byla udržována na teplotě 40 °C po dobu 1/2 hodiny a potom byla ochlazena na teplotu místnosti. Potom byl přidán roztok obsahující 5 gramů sloučeniny
- 15 připravené postupem podle příkladu 44 v 50 mililitrech bezvodého toluenu. Potom byla ponechána proběhnout reakce při teplotě místnosti po dobu 3 hodin a potom při teplotě 50 °C po dobu 4 hodin. K dokončení reakce byl přidán druhý ekvivalentní podíl sodné soli ethylesteru kyseliny merkptooctové, která byla připravena shora uvedeným způsobem. Po hydrolýze a dekantování byla organická fáze promyta vodou a potom zředěným roztokem kyseliny octové,
- 20 načež byl tento podíl usušen a zkoncentrován. Získaný olej byl potom přečištěn chromatografickým způsobem na silikagelu (eluční činidlo : 90 % dichlormethan/10 % aceton), čímž byl získán požadovaný ethylester kyseliny [6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-propyl-1,2,4-triazol-

Výtěžek: 5,4 gramu.

- 25 Teplota tání: 76 °C.

Sloučenina podle následujícího příkladu 51 byla připravena stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 50, přičemž ale bylo použito 2-methoxyethanolu místo ethylesteru kyseliny merkptooctové.

30

Příklad 51

- 35 Postup přípravy [6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin-5-yl] 2-methoxyethyletheru.

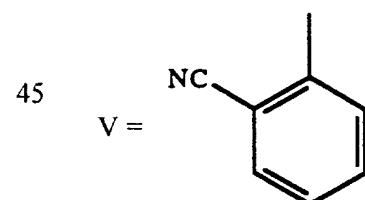
Sloučenina obecného vzorce IX:

R₁ = n-propylová skupina,

X = dusík,

- 40 Y = skupina CH,

R₂ = skupina -O-CH₂-CH₂-OCH₃,



50

Získaný produkt byl krystalován z isopropyletheru.

Teplota tání: 102 °C.

Příklad 52

Postup přípravy 5-amino-6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

5

Sloučenina obecného vzorce IX:

R_1 = n-propylová skupina,

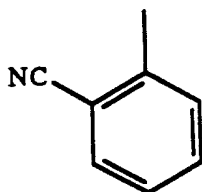
X = dusík,

Y = skupina CH,

10 R_2 = skupina NH_2 ,

15

V =



20 Podle tohoto příkladu byla směs, která obsahovala 10 gramů derivátu připraveného postupem podle příkladu 44 a 200 mililitrů roztoku 1,2-dimethoxyethanu nasyceného amoniakem, umístěna do autoklávu. Potom byla tato směs zahřata na teplotu 125 °C a při této teplotě byla udržována po dobu 24 hodin, načež byla přemístěna takto získaná reakční směs do směsi chloroformu a vody. Po dekantování byla vodná fáze extrahována. Organické fáze byly spojeny a tento

25 spojený podíl byl potom usušen a zkoncentrován, čímž byl získán požadovaný 5-amino-6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin.

Výtěžek: 8,1 gramu.

Teplota tání: 206 °C.

30

Příklad 53

35 Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl] -7-N,N-diethylamino-5-propyl-1,2,4-triazol-[1,5-a]pyrimidinu.

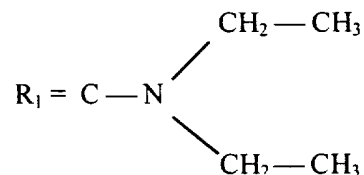
Sloučenina obecného vzorce IX:

R_2 = n-propylová skupina,

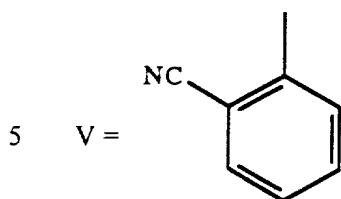
X = dusík,

40 Y = skupina CH,

45



50



- 10 Podle tohoto příkladu byla směs obsahující 5 gramů chlorovaného derivátu připraveného postupem podle příkladu 45, dále 100 mililitrů ethanolu, 16 mililitrů diethylaminu a 1,5 gramu uhličitanu sodného, zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Tato reakční směs byla potom zkoncentrována za použití vakua a získaný hustý olej byl potom vložen do vody. Tento podíl byl potom extrahován třikrát dichlormethanem, přičemž získané extrakty
- 15 byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen a zkoncentrován. Získaná sloučenina byla potom přečištěna chromatografickým způsobem na silikagelu (eluční činidlo : 95 % chloroform/5 % methanol), čímž byl získán požadovaný 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-N,N-diethylamino-5-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin ve formě oranžového oleje.

20 Výtěžek: 5 gramů.

Sloučeniny uvedené v následujících příkladech 54 až 58 byly připraveny reakcí jednoho z derivátů popsaných v příkladech 44 nebo 45 se vhodnými aminy jedním nebo dvěma způsoby popsanými v příkladech 52 a 53.

25

Příklad 54

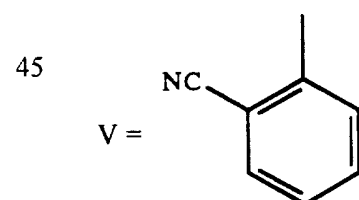
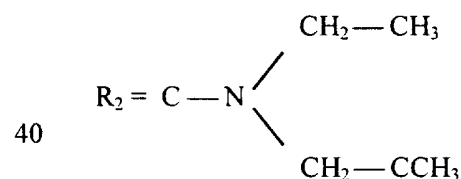
- 30 Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-N,N-diethylamino-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce IX:

R₁ = n-propylová skupina,

X = dusík,

- 35 Y = skupina CH,



50

Získaný produkt byl krystalován z horkého isopropyletheru.

Teplota tání: 133 °C.

Příklad 55

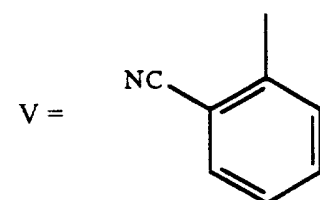
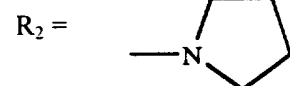
Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-propyl-5-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce IX:

R_1 = n-propylová skupina,

X = dusík,

Y = skupina CH,



Získaný produkt byl krystalován z horkého isopropyletheru.

Teplota tání: 166 °C.

Příklad 56

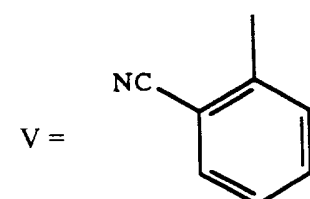
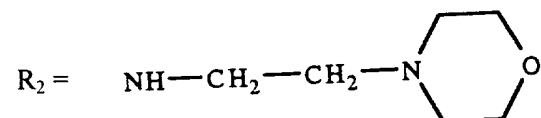
Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-propyl-5-(morfolin-4-ylethylamino)-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce IX:

R_1 = n-propylová skupina,

X = dusík,

Y = skupina CH,



Získaný olejový produkt byl přečištěn chromatografickým způsobem na silikagelu (eluční činidlo : 95 % chloroform/5 % methanol).

5 Příklad 57

Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-(piperidin-1-yl)-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

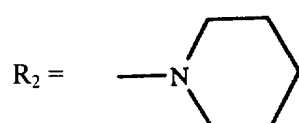
10 Sloučenina obecného vzorce IX:

R_2 = n-propylová skupina,

X = dusík,

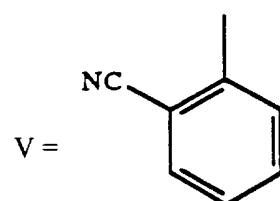
Y = skupina CH,

15



20

25



30

Získaná sloučenina byla přečištěna rekrystalizací z 2-methoxyethanolu.

Teplota tání: 266 °C.

35

Příklad 58

Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-hydrazin-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

40

Sloučenina obecného vzorce IX:

R_1 = n-propylová skupina,

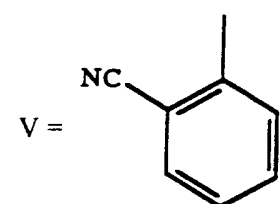
X = dusík,

Y = skupina CH,

45

R_2 = NH-NH₂,

50



Získaná sloučenina byla přečištěna krystalizací z etheru.

Teplota tání: 161 °C.

5

Příklad 59

Postup přípravy 5-azido-6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

10

Sloučenina obecného vzorce IX:

R_1 = n-propylová skupina,

X = dusík,

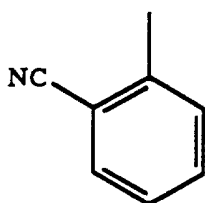
Y = skupina CH,

15

R_2 = N_3 ,

20

V =



Podle tohoto provedení bylo smícháno 10,3 gramu sloučeniny připravené postupem podle příkladu 58, 2,3 mililitru koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 300 mililitrů kyseliny octové. Potom byl k této směsi přidán roztok obsahující 1,9 gramu dusitanu sodného $NaNO_2$ ve 20 mililitrech vody. Takto připravená reakční směs byla potom ponechána po dobu přes noc při teplotě místnosti. V dalším postupu byla přidána voda a tato reakční směs byla extrahována ethylesterem kyseliny octové. Organické fáze byly spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt vodou, usušen a odpařen. Produkt byl potom dvakrát po sobě přečištěn chromatografickým postupem (eluční činidlo : 95 % dichlormethan/5 % methanol a 90 % dichlormethan/10 % methanol), čímž byl získán požadovaný 5-azido-6-[(2' kyanobifenyl-4-yl)methyl]-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin.

35

Výtěžek: 4,3 gramu.

Teplota tání: 134 °C.

40

Stejnou sloučeninu je možno považovat za tricyklický derivát vzhledem ke známé rovnováze azidů na 2-poloze kruhů obsahujících dusík [viz. Temple and Montgomery, J. Org. Chem., 30, 826 (1965)].

Příklad 60

45

Postup přípravy 3-amino-5-hydroxymethyl-1,2,4-triazolu.

Sloučenina obecného vzorce II:

R_7 = skupina $-CH_2OH$.

50

Podle tohoto příkladu byla směs obsahující 136 gramů aminoguanidinhydrogenuhličitanu a 80 gramů kyseliny glykolové zahřáta postupně až na teplotu 120 °C. Reakce potom probíhala při této uvedené teplotě po dobu 5 hodin. Získaná reakční směs byla přidána do 100 mililitrů ethanolu přičemž pevný podíl byl odfiltrován, čímž byl získán požadovaný 3-amino-5-hydroxymethyl-1,2,4-triazol.

přečištěna chromatografickým způsobem na silikagelu (eluční činidlo : 80 % CH_2Cl_2 /20 % methanol). Takto získaná sloučenina byla rozpuštěna v 1 N roztoku hydroxidu sodného NaOH, přičemž nerozpuštěný podíl byl odfiltrován a vzniklý čirý roztok byl okyselen probubláváním plynným oxidem siřičitým, čímž byla získána bílá sraženina požadovaného 7-hydroxy-5-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Výtěžek: 2,4 gramu.

Empirický vzorec: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$:

Teplota tání: 260 - 265 °C za rozkladu.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$):

2,6 (t, 2H, propyl CH_2),

8,2 (s, 1H, H_2).

UV (MeOH): $\lambda_a = 210 \text{ nm}$,
 $\lambda_b = 250 \text{ nm}$.

Příklad 63

Postup přípravy 5-hydroxy-7-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

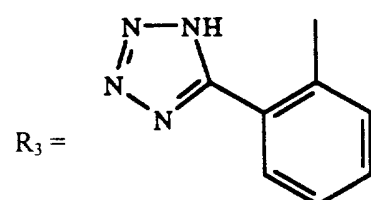
Sloučenina obecného vzorce I:

R_1 = n-propylová skupina,

R_2 = skupina OH.

X = dusík,

Y = skupina CH.



Podle tohoto příkladu byla směs obsahující 25 gramů sloučeniny připravené postupem podle příkladu 19 nebo 23, dále 750 mililitrů xylenu a 34,5 gramu trimethylcínazidu zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu po dobu 50 hodin. Tímto způsobem byla získána bílá sraženina, která byla odfiltrována. Teplota tání této sloučeniny byla 290 °C za rozkladu. Tato sloučenina byla potom suspendována v 500 mililitrech tetrahydrofuranu THF. Tímto roztokem byla potom probublávána plynná kyselina chlorovodíková po dobu 30 minut, čímž byl získán roztok, který byl potom zkoncentrován za použití vakua. Koncentrát byl přemístěn do vody a potom triturován. Získaný gumovitý produkt byl potom krystalován z acetonitrilu. Rekrystalizací z isopropanolu byl získán očekávaný derivát.

Výtěžek: 15,2 gramu.

Teplota tání: 242 °C.

Matečné louhy byly potom zkoncentrovány, koncentrát byl zalkalizován za pomoci 1 N roztoku hydroxidu draselného a tento podíl byl potom extrahován chloroformem, přičemž potom

následovala neutralizace kyselinou octovou. Získaná sraženina byla rekrystalována dvakrát z isopropanolu, čímž bylo získáno 4,5 gramu druhého výtěžku požadované sloučeniny, tzn. 5-hydroxy-7-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

- 5 Empirický vzorec: $C_{22}H_{20}N_9O$.
Teplota tání: 242 - 244 °C.

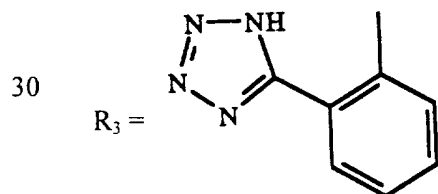
- 1H NMR (DMSO- d_6):
2,91 (t, 2H, propyl CH_2),
10 8,11 (s, 1H, H_2).

Sloučeniny podle následujících příkladů 64 až 95 byly připraveny některou z metod popsanych ve výše uvedených příkladech 62 a 63.

- 15
Příklad 64

- Postup přípravy hemisulfátu 7-hydroxy-2-methyl-5-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

- 20 Sloučenina obecného vzorce I:
 R_1 = skupina OH,
 R_2 = n-propylová skupina,
X = dusík,
25 Y = skupina C- CH_3 ,



- 35 Empirický vzorec: $C_{23}H_{22}N_8O \cdot 0,5 H_2SO_4$.
Teplota tání: 236 - 238 °C.

- 1H NMR (DMSO- d_6):
40 2,6 (t, 2H, propyl CH_2).

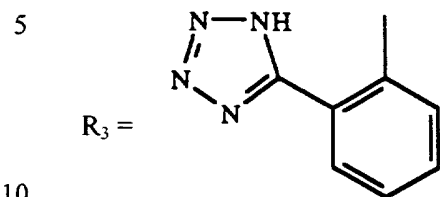
UV (MeOH): $\lambda_a = 212,1$ nm,
 $\lambda_b = 250$ nm.

- 45
Příklad 65

- Postup přípravy 5-hydroxy-7-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[4,3-a]pyrimidinu.

- 50 Sloučenina obecného vzorce I:
 R_1 = skupina OH,
 R_2 = n-propylová skupina,

X = skupina CH,
Y = dusík,



Empirický vzorec: C₂₂H₂₀N₈O.
Teplota tání: 251 °C.

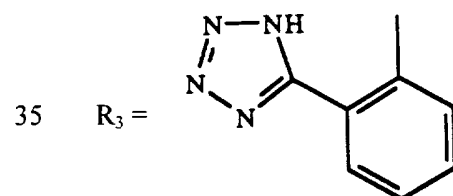
15 ¹H NMR (DMSO-d₆):
2,55 (t, 2H, propyl CH₂),
9 (s, 1H, H₃).

20 Příklad 66

Postup přípravy 5-propyl-7-merkapt-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol-[1,5-a]pyrimidinu.

25 Sloučenina obecného vzorce I:
R₁ = skupina SH,
R₂ = n-propylová skupina,
X = dusík,
Y = skupina CH,

30



40 Empirický vzorec: C₂₂H₂₀N₈S.
Teplota tání: 288 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆):
2,59 (t, 2H, n-propyl CH₂),
45 8,6 (s, 1H, H₂).

Příklad 67

50 Postup přípravy 5,7-dimethyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]-pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce I:
R₁ = skupina CH₃,

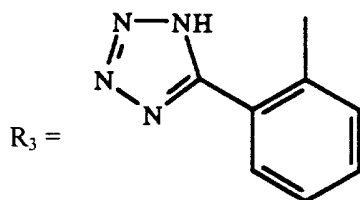
R_2 = skupina CH_3 ,

X = dusík,

Y = skupina CH ,

5

10



Tato sloučenina byla získána postupem podle příkladu 62 za použití 2,4-dioxo-3-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]pentanu, který byl připraven postupem podle příkladu 16.

15

Empirický vzorec: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_8$.

Teplota tání: 264°C .

^1H NMR (DMSO-d_6):

20

2,48 (s, 3H, CH_3),

2,81 (s, 3H, CH_3),

8,56 (s, 1H, H_2).

25

Příklad 68

Postup přípravy 2-ethyl-7-hydroxy-5-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

30

Sloučenina obecného vzorce I:

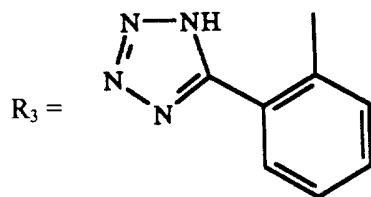
R_1 = skupina OH ,

R_2 = n-propylová skupina,

X = dusík,

Y = skupina $\text{C-CH}_2\text{-CH}_3$,

35



40

Empirický vzorec: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}$.

45

Teplota tání: 246°C .

^1H NMR (DMSO-d_6):

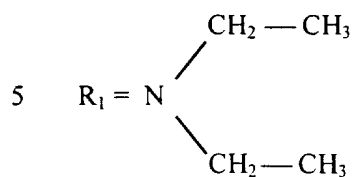
2,57 (m, 2H, propyl CH_2 + DMSO-d_6).

50

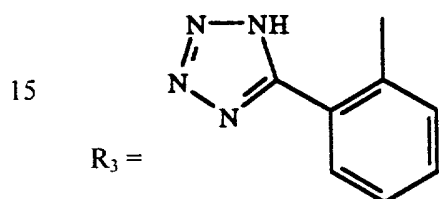
Příklad 69

Postup přípravy 7-N,N-diethylamino-5-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce I:



10 $R_2 = n\text{-propylová skupina,}$
 $X = \text{dusík,}$
 $Y = \text{skupina CH,}$



20 Empirický vzorec: $C_{25}H_{29}N_5$.
 Teplota tání: 192 °C.

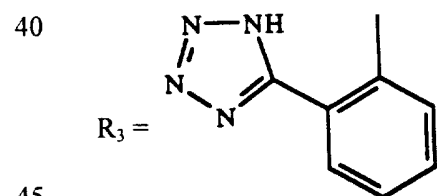
1H NMR (DMSO- d_6):
 2,65 (t, 2H, n-propyl CH_2),
 8,5 (s, 1H, H_2).

Příklad 70

30 Postup přípravy 5-azido-7-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce I:

35 $R_1 = n\text{-propylová skupina,}$
 $R_2 = N_3,$
 $X = \text{dusík,}$
 $Y = \text{skupina CH,}$



45 Empirický vzorec: $C_{22}H_{19}N_{11}$.
 Teplota tání: 212 - 213 °C.

50 1H NMR (DMSO- d_6):
 3,17 (t, 2H, n-propyl CH_2),
 4,06 (s, 2H, benzylo-azid/tetrazolová rovnováha ~ 10 %),

4,47 (s, 2H, benzyl CH₂),
 8,56 (s, 1H, H₂, azid/tetrazolová rovnováha ~ 10 %),
 8,7 (s, 1H, H₂).

5

Příklad 71

Postup přípravy 3,5-dihydroxy-5-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[4,3-a]pyrimidinu.

10

Sloučenina obecného vzorce I:

R₁ = n-propylová skupina,

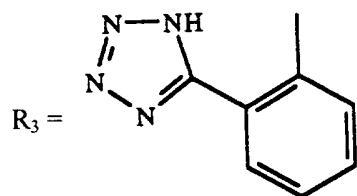
R₂ = skupina OH,

X = skupina COH,

15

Y = dusík,

20



25

Empirický vzorec: C₂₂H₂₀N₈O₂.

Teplota tání: 252 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆):

30

2,93 (t, 2H, n-propyl CH₂),

3,7 (s, 2H, benzyl CH₂).

Příklad 72

35

Postup přípravy 5-hydroxy-2-methyl-7-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[4,3-a] pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce I:

40

R₁ = n-propylová skupina,

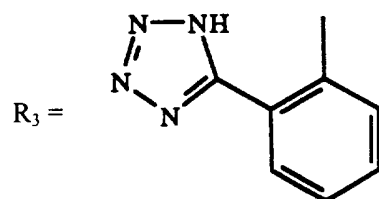
R₂ = skupina OH,

X = dusík,

Y = skupina C-CH₃,

45

50



Empirický vzorec: $C_{23}H_{22}N_8O$.

Teplota tání: 286 °C.

1H NMR (DMSO- d_6):

- 5 2,85 (t, 2H, n-propyl CH_2),
3,84 (s, 2H, benzyl CH_2).

Příklad 73

10

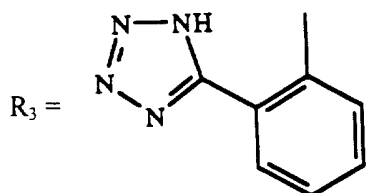
Postup přípravy 2-ethyl-5-hydroxy-7-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[4,3-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce I:

- 15 R_1 = n-propylová skupina,
 R_2 = skupina OH,
X = dusík,
Y = skupina C- CH_2CH_3 ,

20

25



Empirický vzorec: $C_{24}H_{24}N_8O$.

- 30 Teplota tání: 260 °C.

1H NMR (DMSO- d_6):

- 2,86 (t, 2H, n-propyl CH_2),
3,85 (s, 2H, benzyl CH_2).

35

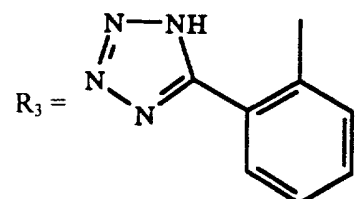
Příklad 74

- 40 Postup přípravy 7-butyl-5-hydroxy-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol-[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce I:

- 45 R_1 = n-butylová skupina,
 R_2 = skupina OH,
X = dusík,
Y = skupina CH,

50



Empirický vzorec: $C_{23}H_{22}N_8O$.
Teplota tání: 255 °C.

1H NMR (DMSO- d_6):

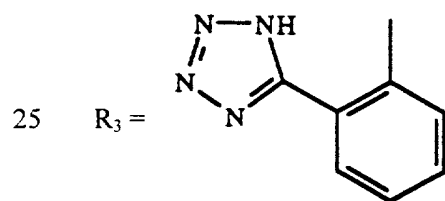
- 5 2,92 (t, 2H, n-propyl CH_2),
3,86 (s, 2H, benzyl CH_2),
8,11 (s, 1H, H_2).

10 Příklad 75

Postup přípravy 2-amino-5-hydroxy-7-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a] pyrimidinu.

- 15 Sloučenina obecného vzorce I:
 R_1 = n-propylová skupina,
 R_2 = skupina OH,
X = dusík,
Y = skupina C-NH₂,

20



- 30 Empirický vzorec: $C_{22}H_{21}N_9O$.
Teplota tání: 282 °C.

1H NMR (DMSO- d_6):

- 35 2,76 (t, 2H, n-propyl CH_2),
3,8 (s, 2H, benzyl CH_2).

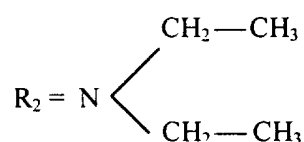
Příklad 76

- 40 Postup přípravy 5-N,N-diethylamino-7-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a] pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce I:

R_1 = n-propylová skupina,

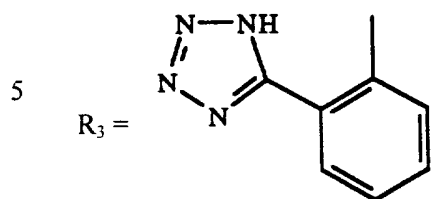
45



50

X = dusík,

Y = skupina CH,



10

Empirický vzorec: $C_{26}H_{29}N_9$.
Teplota tání: 140 °C, potom 205 °C.

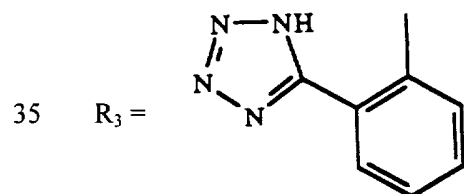
15 1H NMR (DMSO- d_6):
2,91 (t, 2H, propyl CH_2),
4,07 (s, 2H, benzyl CH_2),
8,32 (s, 1H, H_2).

20 Příklad 77

Postup přípravy 5-amino-7-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol-[1,5-a]pyrimidinu

25 Sloučenina obecného vzorce I:
 R_1 = n-propylová skupina,
 R_2 = skupina $-NH_2$,
X = dusík,
Y = skupina CH,

30



40 Empirický vzorec: $C_{22}H_{21}N_9$.
Teplota tání: 276 °C.

45 1H NMR (DMSO- d_6):
2,98 (t, 2H, propyl CH_2),
4,03 (s, 2H, benzyl CH_2),
8,1 (s, 1H, H_2).

50 Příklad 78

Postup přípravy 5-hydroxy-2-merkaptomethyl-7-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

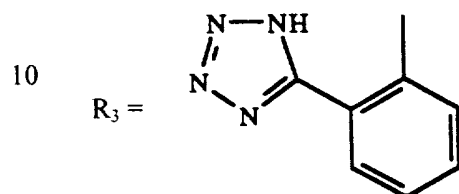
Sloučenina obecného vzorce I:

R_1 = n-propylová skupina,

R_2 = skupina OH,

X = dusík,

5 Y = skupina C-SCH₃,



15

Empirický vzorec: C₂₃H₂₂N₈OS.

Teplota tání: 260 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆):

20 2,85 (t, 2H, n-propyl CH₂),

3,84 (s, 2H, benzyl CH₂).

Příklad 79

25

Postup přípravy 5-hydroxy-7-propyl-6-[4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-2-thienyl]benzyl]-1,2,4-triazol-[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce I:

30 R_1 = n-propylová skupina,

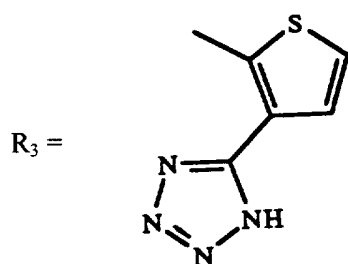
R_2 = skupina OH,

X = dusík,

Y = skupina CH,

35

40



45

Empirický vzorec: C₂₀H₁₈N₈OS.

Teplota tání: 275 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆):

2,95 (t, 2H, n-propyl CH₂),

50

3,91 (s, 2H, benzyl CH₂),

8,12 (s, 1H, H₂).

Příklad 80

Postup přípravy 5-hydroxy-7-propyl-6-[4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-2-pyridyl]benzyl]-1,2,4-triazol-[1,5-a]pyrimidinu.

5

Sloučenina obecného vzorce I:

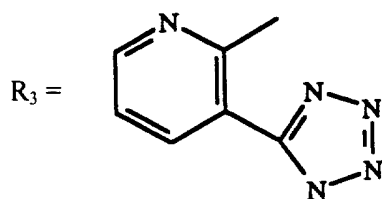
R_1 = n-propylová skupina,

R_2 = skupina OH,

X = dusík,

10 Y = skupina CH,

15



20

Empirický vzorec: $C_{21}H_{19}N_9O$.

Teplota tání: 244 °C.

25

1H NMR (DMSO- d_6):

2,91 (t, 2H, n-propyl CH_2),

3,89 (s, 2H, benzyl CH_2),

8,11 (s, 1H, H_2 s pyridinovým H_4).

30

Příklad 81

Postup přípravy 5-hydroxy-2-methyl-7-propyl-6-[4-[3-(1H tetrazol-5-yl)-2-thienyl]benzyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

35

Sloučenina obecného vzorce I:

R_1 = n-propylová skupina,

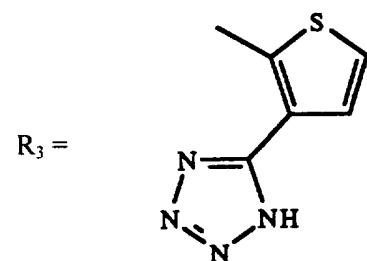
R_2 = skupina OH,

X = dusík,

40

Y = skupina C- CH_3 ,

45



50

Empirický vzorec: $C_{21}H_{20}N_8OS$.

Teplota tání: 287 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6):
 2,9 (t, 2H, n-propyl CH_2),
 3,89 (s, 2H, benzyl CH_2).

5

Příklad 82

Postup přípravy 7-butyl-5-hydroxy-2-methyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a] pyrimidinu.

10

Sloučenina obecného vzorce I:

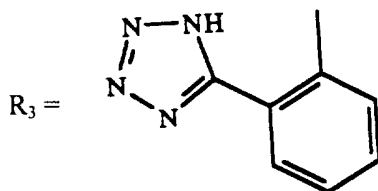
R_1 = n-butylová skupina,

R_2 = skupina OH,

X = dusík,

15 Y = skupina C- CH_3 ,

20



25

Empirický vzorec: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}$.
 Teplota tání: 275 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6):
 2,87 (t, 2H, n-butyl CH_2),
 30 3,84 (s, 2H, benzyl CH_2).

Příklad 83

35 Postup přípravy 5-hydroxy-2-hydroxymethyl-7-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce I:

R_1 = n-propylová skupina,

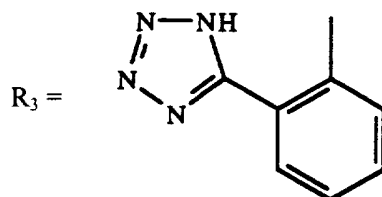
40

R_2 = skupina OH,

X = dusík,

Y = skupina C- CH_2OH ,

45



50

Empirický vzorec: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2$.
 Teplota tání: 274 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6):
 2,88 (t, 2H, n-propyl CH_2),
 3,86 (s, 2H, benzyl CH_2).

5

Příklad 84

10

Postup přípravy 5-merkpto-7-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol-
 [1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce I:

R_1 = n-propylová skupina,

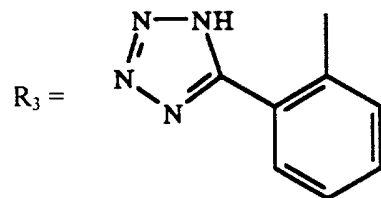
R_2 = skupina SH,

X = dusík,

15

Y = skupina CH,

20



25

Empirický vzorec: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{S}$.
 Teplota tání: 278 °C.

30

^1H NMR (DMSO- d_6):
 2,87 (t, 2H, n-propyl CH_2),
 3,37 (s, 2H, benzyl CH_2),
 8,29 (s, 1H, H₂).

35

Příklad 85

Postup přípravy 5-hydroxy-7-methoxymethyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-
 triazol[1,5-a] pyrimidinu.

40

Sloučenina obecného vzorce I:

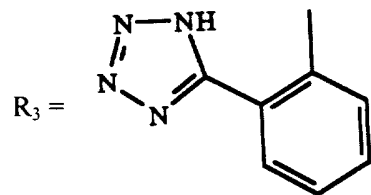
R_1 = skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$,

R_2 = skupina OH,

X = dusík,

Y = skupina CH,

45



50

Empirický vzorec: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_2$.
 Teplota tání: 264 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6):
 3,91 (t, 2H, benzyl CH_2),
 4,79 (s, 2H, O- CH_2),
 8,12 (s, 1H, H_2).

5

Příklad 86

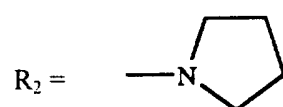
Postup přípravy 7-propyl-5-(pyrrolidin-1-yl)-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

10

Sloučenina obecného vzorce I:

R_1 = n-propylová skupina,

15

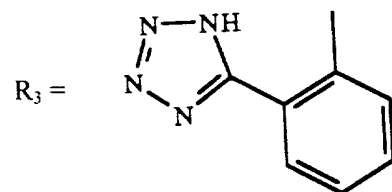


20

X = dusík,

Y = skupina CH,

25



30

Empirický vzorec: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_8$.

Teplota tání: 280 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6):
 2,94 (t, 2H, propyl CH_2),
 4,22 (s, 2H, benzyl CH_2),
 8,18 (s, 1H, H_2).

40

Příklad 87

Postup přípravy 5-hydroxy-7-methyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

45

Sloučenina obecného vzorce I:

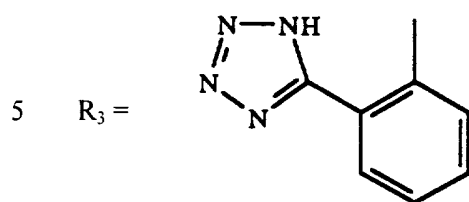
R_1 = skupina $-\text{CH}_3$,

R_2 = skupina OH,

X = dusík,

Y = skupina CH,

50



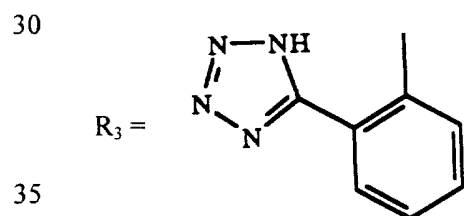
10 Empirický vzorec: $C_{20}H_{16}N_8O$.
Teplota tání: 248 °C.

1H NMR (DMSO- d_6):
2,56 (s, 3H, CH_3),
15 3,86 (s, 2H, benzyl CH_2),
8,11 (s, 1H, H_2).

Příklad 88

20 Postup přípravy 7-ethyl-5-hydroxy-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol-[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce I:
25 R_1 = skupina $-CH_2-CH_3$,
 R_2 = skupina OH,
 X = dusík,
 Y = skupina CH,



Empirický vzorec: $C_{21}H_{18}N_8O$.
Teplota tání: 245 °C.

40 1H NMR (DMSO- d_6):
2,94 (q, 2H, ethyl CH_2),
3,87 (s, 2H, benzyl CH_2),
8,12 (s, 1H, H_2).

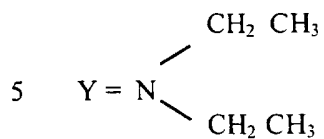
45

Příklad 89

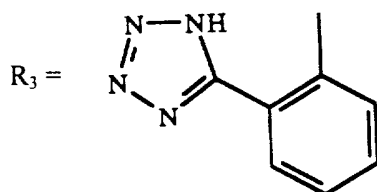
50 Postup přípravy 2-N,N-diethylamino-5-hydroxy-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce I:
 R_1 = n-propylová skupina,
 R_2 = skupina OH,

X = dusík,



10



15

Empirický vzorec: C₂₆H₂₉N₉O.
Teplota tání: 207 °C.

20

¹H NMR (DMSO-d₆):
2,79 (t, 2H, n-propyl CH₂),
3,80 (s, 2H, benzylovo CH₂).

25

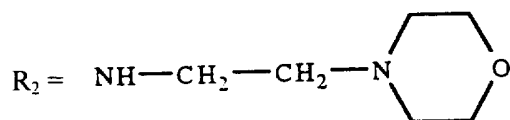
Příklad 90

Postup přípravy 5-(morfolin-4-ylethylamino)-7-propyl 6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

30

Sloučenina obecného vzorce I:
R₁ = n-propylová skupina,

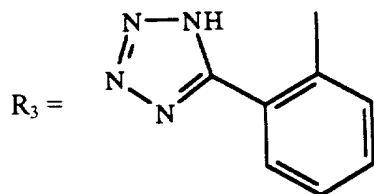
35



40

X = dusík,
Y = skupina CH,

45



Empirický vzorec: C₂₈H₃₂N₁₀O.
Teplota tání: 236 °C.

50

¹H NMR (DMSO-d₆):
2,99 (t, 2H, n-propyl CH₂),
4,02 (s, 2H, benzylovo CH₂),
8,13 (s, 1H, H₂).

Příklad 91

Postup přípravy 5,7-dipropyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]-pyrimidinu.

5

Sloučenina obecného vzorce I:

R_1 = n-propylová skupina,

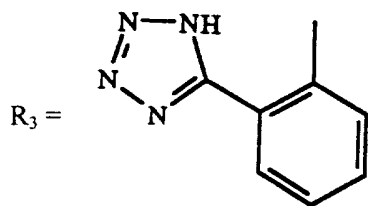
R_2 = n-propylová skupina,

X = dusík,

10

Y = skupina CH,

15



20

Empirický vzorec: $C_{25}H_{26}N_8$.

Teplota tání: 226 °C.

25

1H NMR (DMSO- d_6):

2,66 (t, 2H, n-propyl CH_2),

3,15 (t, 2H, n-propyl CH_2),

4,14 (s, 2H, benzyl CH_2),

8,26 (s, 1H, H_2).

30

Příklad 92

Postup přípravy 7-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

35

Sloučenina obecného vzorce I:

R_1 = n-propylová skupina,

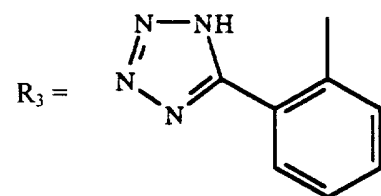
R_2 = vodík,

X = dusík,

Y = skupina CH,

40

45



50

Empirický vzorec: $C_{22}H_{20}N_8$.

Teplota tání: 238 °C.

1H NMR (DMSO- d_6):

3,16 (t, 2H, n-propyl CH_2),

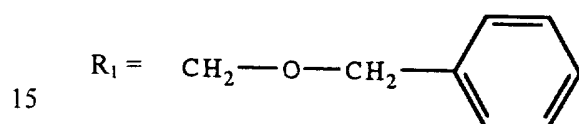
4,21 (s, 2H, benzyl CH_2),

8,65 (s, 1H),
8,82 (s, 1H).

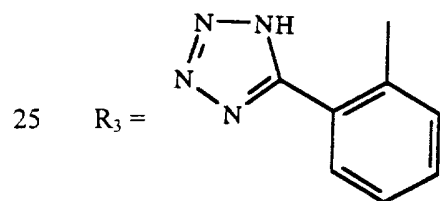
5 Příklad 93

Postup přípravy 7-benzyloxymethyl-5-hydroxy-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

10 Sloučenina obecného vzorce I:



$R_2 =$ skupina OH,
X = dusík,
20 Y = skupina CH,



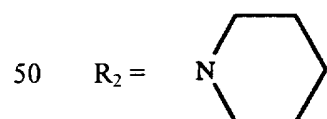
30 Empirický vzorec: $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2$.
Teplota tání: 270 - 275 °C (za rozkladu).

^1H NMR (DMSO- d_6):
3,86 (s, 2H, benzylo- CH_2),
35 4,62 (s, 2H, O- CH_2),
4,88 (s, 2H, O- CH_2),
8,11 (s, 1H, H_2).

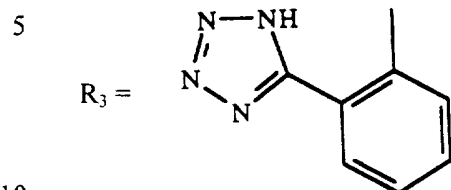
40 Příklad 94

Postup přípravy 5-(piperidin-1-yl)-7-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

45 Sloučenina obecného vzorce I:
 $R_1 =$ n-propylová skupina,



X = dusík,
Y = skupina CH,



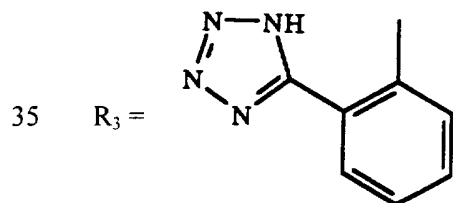
Empirický vzorec: C₂₇H₂₉N₉.
Teplota tání: 266 °C.

15 ¹H NMR (DMSO-d₆):
2,88 (t, 2H, n-propyl CH₂),
4,09 (s, 2H, benzyl CH₂),
8,35 (s, 1H, H₂).

20
Příklad 95

Postup přípravy [7-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin-5-yl] 2-methoxyethyletheru.

25
Sloučenina obecného vzorce I:
R₁ = n-propylová skupina,
R₂ = skupina O-CH₂-CH₂-O-CH₃,
X = dusík,
30 Y = skupina CH,



40
Empirický vzorec: C₂₅H₂₆N₈O₂.
Teplota tání: 224 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆):
3,14 (t, 2H, n-propyl CH₂),
45 4,04 (s, 2H, benzyl CH₂),
8,41 (s, 1H, H₂).

50
Příklad 96

Postup přípravy 5-chlor-7-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

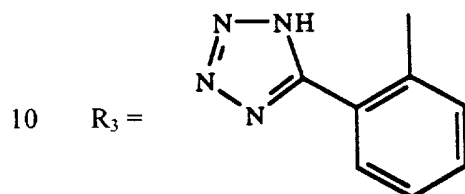
Sloučenina obecného vzorce I:

R_1 = n-propylová skupina,

R_2 = chlor,

X = dusík,

5 Y = skupina CH,



15 Tato sloučenina byla získána diazotací derivátu získaného postupem podle příkladu 77 a zpracováním diazoniové soli chloridem měďným, přičemž se postupovalo podle klasické Sandmeyerovy reakce.

20 Příklad 97

Postup přípravy 6-[(2'-aminokarbonylbifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[4,3-a]pyrimidinu.

25 Sloučenina obecného vzorce I:

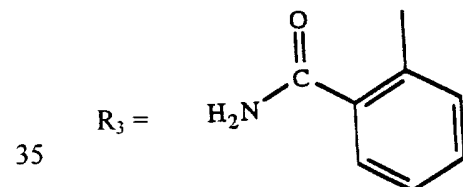
R_1 = n-propylová skupina,

R_2 = skupina OH,

X = skupina CH,

Y = dusík,

30



40 Podle tohoto příkladu byla směs obsahující 2 gramy sloučeniny připravená postupem podle příkladu 20 (d) ve 200 mililitrech 1 N roztoku hydroxidu sodného zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom zkoncentrována za použití vakua a koncentrát byl okyselen 200 mililitry 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vzniklé krystaly byly vyčištěny rekrystalizací z 2-methoxyethanolu, čímž byl získán požadovaný 6-[(2'-aminokarbonylbifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[4,3-a]pyrimidin.

Výtěžek: 1,6 gramu.

Empirický vzorec: $C_{22}H_{21}N_5O_2$.

Teplota tání: 258 °C.

50

1H NMR (DMSO- d_6):

2,61 (t, 2H, n-propyl CH_2),

3,9 (s, 2H, benzyl CH_2),

9 (s, 1H, H_3).

Příklad 98

5 Postup přípravy 6-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce I:

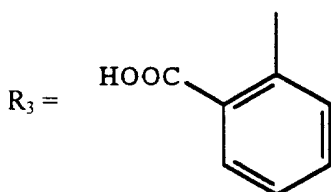
R_1 = n-propylová skupina,

R_2 = skupina OH,

10 X = dusík,

Y = skupina CH.

15



20

Podle tohoto příkladu byla směs obsahující 9,4 gramu produktu získaného postupem podle shora uvedeného příkladu 97, dále 200 mililitrů ethylenglykolu a 20 mililitrů koncentrovaného hydroxidu sodného NaOH zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 10 hodin. V dalším postupu byl ethylenglykol oddestilován, k reakční směsi bylo přidáno 200 mililitrů vody a tato směs byla potom okyselena roztokem kyseliny chlorovodíkové. Takto připravené krystalky byly přečištěny rekrystalizací z 2-methoxyethanolu, čímž byl získán požadovaný 6-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin.

Výtěžek: 5,8 gramu.

30 Empirický vzorec: $C_{22}H_{20}N_4O_3$.

Teplota tání: 265 °C.

1H NMR (DMSO- d_6):

2,96 (t, 2H, n-propyl CH_2),

35 3,92 (s, 2H, benzylové CH_2),

8,12 (s, 1H, H_2).

Sloučenina podle následujícího příkladu 99 byla připravena stejným postupem jako je uvedeno v příkladu 23.

40

Příklad 99

45 Postup přípravy 6-[4-(5-brom-3-kyano-2-furyl)benzyl]-5-hydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]-pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce VII-b:

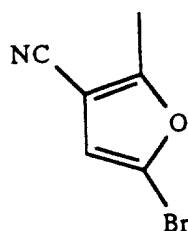
R'_1 = n-propylová skupina,

X = dusík,

50 Y = skupina CH,

R_{10} = skupina OH,

5 V =



10 Teplota tání: 262 °C.

Příklad 100

15 Postup přípravy 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-7-hydroxymethyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

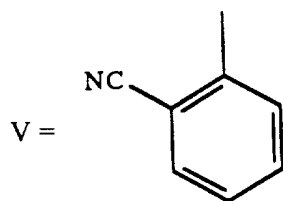
Sloučenina obecného vzorce VII-b:

20 R'_1 = skupina CH_2OH ,

X = dusík,

Y = skupina CH , R_{10} = skupina OH ,

25



V =

30

Podle tohoto příkladu byl roztok obsahující 9 gramů sloučeniny připravené postupem podle příkladu 43 ve 360 mililitrech kyseliny octové redukován katalytickou hydrogenací v přítomnosti 1,8 gramu 5% paládía na aktivním uhlí. Tato reakce byla provedena při atmosférickém tlaku a při teplotě 50 °C. Potom byl použitý katalyzátor odfiltrován na Célite 545 a promyt kyselinou octovou, přičemž filtrát byl zkoncentrován a potom přečištěn chromatografickým postupem na silikagelu (eluční činidlo : 95 % chloroform/5 % methanol), čímž bylo získáno 4,5 gramu výchozího materiálu a 2,2 gramu požadovaného 6-[(2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxy-7-hydroxymethyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

40

Teplota tání: 262 °C.

Stejnou uvedenou sloučeninu je rovněž možno získat reakcí s bromidem boritým BBr_3 v chloroformu.

45

Následující deriváty podle příkladů 101 a 102 byly připraveny stejným způsobem jako je uveden v příkladu 63.

50 Příklad 101

Postup přípravy 5-hydroxy-7-hydroxymethyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

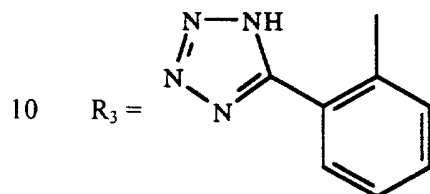
Sloučenina obecného vzorce I:

R_1 = skupina CH_2OH ,

R_2 = skupina OH ,

X = dusík,

5 Y = skupina CH ,



15 Empirický vzorec: $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$.
Teplota tání: $> 360^\circ\text{C}$ (za rozkladu).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$):
3,93 (s, 2H, benzylové CH_2),
20 4,82 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$),
8,06 (s, 1H, H_2).

Příklad 102

25

Postup přípravy 6-[4-[5-brom-3-(1H-tetrazol-5-yl) 2-furyl]benzyl]-5-hydroxy-7-propyl-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidinu.

Sloučenina obecného vzorce I:

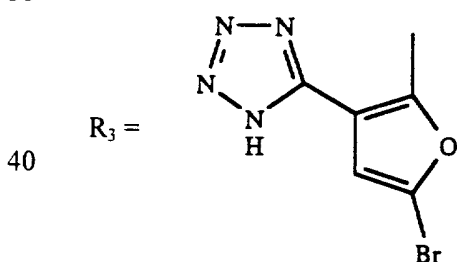
30 R_1 = n-propylová skupina,

R_2 = skupina OH ,

X = dusík,

Y = skupina CH ,

35



45 Empirický vzorec: $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_8\text{O}_2$.
Teplota tání: $> 360^\circ\text{C}$.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$):
2,93 (t, 2H, n-propyl CH_2),
3,92 (s, 2H, benzylové CH_2),
50 6,9 (s, 1H, furanový proton),
8,03 (s, 1H, H_2).

Farmakologické testy účinnosti

A: Pokusy s adrenálními receptory angiotensinu II.

5 (I) Princip metody

Afinita látek podle shora uvedených příkladů na receptory angiotensinu II byla vyhodnocena pomocí metody nahrazování radioaktivně značených ligandů specificky vázaných na adrenální receptory angiotensinu II u krys.

10

(II) Postup

Alikvótní podíly homogenátu nadledviny krys byly inkubovány za použití jedné koncentrace [¹²⁵I]-SIIAII (Sar¹, Tyr⁴, Ile⁸-angiotensin II), což je antagonist receptoru angiotensinu II, a dvou koncentrací konkurenčních činidel (10⁻⁵ M, 10⁻⁷ M) po dobu 60 minut při teplotě 25 °C.

15

Reakce byla dokončena přidavkem pufru, přičemž potom následovala rychlá filtrace za pomoci skleněných filtrů. Nespecifické vazby byly stanoveny v přítomnosti angiotensinu II.

20 (III) Vyhodnocení výsledků

Získané výsledky byly vyjádřeny u každé z testovaných koncentrací jako procentuální nahrazení radioaktivně značených ligandů specificky vázaných na adrenální receptory angiotensinu II.

25 (IV) Výsledky

Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

Produkt podle příkladu	% nahrazení označených ligandů	
	1 E-5 M	1 E-7 M
příklad 62	65	52
příklad 63	61	52
příklad 65	63	47
příklad 68	69	59
příklad 69	69	19
příklad 75	61	60
příklad 76	63	28
příklad 77	63	31
příklad 79	58	26
příklad 82	58	11

30 B: Měření inhibování proliferace buněk vyvolané růstovým faktorem (příklad: růstový faktor pocházející z destiček, neboli PDGF) za použití buněk hladkého svalstva aorty u krys.

(I) Princip metody

35 Inhibování proliferace buněk, které bylo vyvoláno růstovým faktorem (příklad: PDGF), bylo vyhodnoceno pomocí měření inkorporování ³H-thymidinu do buněk hladkého svalstva aorty u krys (VSMC).

40

(II) Postup

VSMC byly kultivovány při teplotě 37 °C v 5 % CO₂ do dosažení nesouvislého stavu a potom byly přemístěny na 24 hodin v klidu do média chudého na sérum. Potom byly předběžně
 5 zpracovávány po dobu jedné hodiny testovanými molekulami (10⁻⁴ M) a potom byly stimulovány v intervalu 22 hodin růstovým faktorem (příklad: PDGF). ³H-Thymidin byl inkorporován během posledních 4 hodin. Všechny tyto stupně byly provedeny při teplotě 37 °C v 5 % CO₂.

10 Reakce byla zakončena odsátím reakčního média, oddělením buněk a potom zfiltrováním lýzovaných buněk přes filtry ze skleněných vláken.

(III) Vyhodnocení výsledků

15 Získané výsledky byly vyjádřeny jako procentuální inhibice stimulace inkorporování ³H-thymidinu vzhledem k účinku růstového faktoru.

(IV) Získané výsledky

20 Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

Produkt podle příkladu	% inhibování inkorporování ³ H-thymidinu vyvolané PDGF 1E-4M
příklad 69	100

Toxikologické vyhodnocení

25 Všechny produkty podle výše uvedených příkladů projevovaly vynikající toleranci po perorálním podání.

Při provádění těchto testů bylo zjištěno, že 50% lethální dávka těchto sloučenin u krys byla větší než 300 mg/kg.

30 Závěrečné zhodnocení

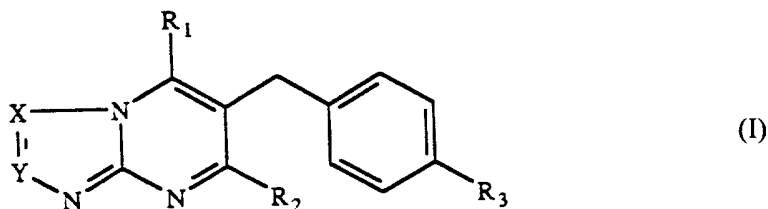
Všechny sloučeniny podle výše uvedených příkladů projevovaly dobrou afinitu na receptory angiotensinu II. Z tohoto důvodu je možno tyto sloučeniny výhodně použít pro léčení různých patologických stavů, na kterých se zúčastňuje angiotensin II, zejména pro léčení arteriální
 35 hypertenze a srdeční insuficience, v dávkách pohybujících se v rozmezí od 1 do 400 miligramů v případě perorálního podávání a v rozmezí od 0,01 do 50 miligramů v případě intravenózního podávání, ve formě jedné nebo více dávkových jednotek za den. Kromě toho je nutno uvést, že některé z těchto sloučenin mají rovněž antiproliferační účinnost a z tohoto důvodu mají značný význam při léčení proliferčních nemocí, jako je například ateroskleróza.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Triazolopyrimidinové deriváty obecného vzorce I:

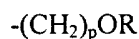
10



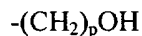
15

ve kterém znamená:

- 20 - jeden ze zbytků R_1 a R_2 :
 - nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
 - eterový zbytek vzorce:



- 25 ve kterém p znamená celé číslo od 1 do 6 a R znamená nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu, nebo
 - alkoholový zbytek vzorce:



30

ve kterém má p stejný význam jako bylo uvedeno shora, a

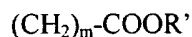
- druhý ze zbytků R_1 nebo R_2 znamená:
- 35 - atom vodíku,
 - atom halogenu,
 - nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo
 - zbytek vybraný ze souboru zahrnujícího skupiny N_3 , OR_4 , SR_4 , NR_5R_6 a $NH(CH_2)_n-NR_5R_6$, ve kterých:

40

R_4 znamená:

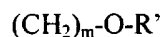
- atom vodíku,
 - nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku,
 - zbytek vzorce:

45



- 50 ve kterém m znamená celé číslo od 1 do 4 a R' znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo

- zbytek vzorce:



5 ve kterém mají m a R' stejný význam jako bylo uvedeno shora,

R_5 a R_6 , které mohou být stejné nebo rozdílné, představují:

- 10 - atom vodíku, nebo
- nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, nebo

15 R_5 a R_6 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří heterocyklickou skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího morfolinovou skupinu, pyrrolidinovou skupinu nebo piperidinovou skupinu, a

n znamená celé číslo od 1 do 4,

X a Y, které jsou rozdílné, představují:

20

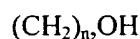
- v jednom případě atom dusíku, a
- v druhém případě skupinu:



25

ve které R_7 znamená:

- atom vodíku,
- nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku,
30 - zbytek vzorce:



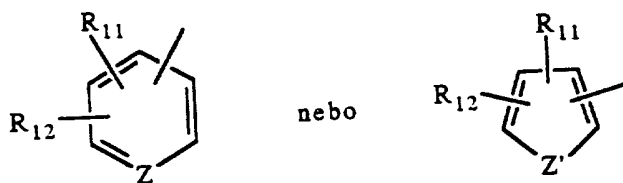
35 ve kterém n' je celé číslo od 0 do 4,

- zbytek SR' , kde R' má stejný význam jako bylo uvedeno shora, nebo
- zbytek NR_5R_6 , ve kterém R_5 a R_6 , které mohou být stejné nebo rozdílné, představují atom vodíku, nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, a

40

R_3 znamená zbytek obecného vzorce:

45



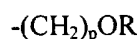
50

ve kterém znamená:

Z skupinu CH nebo N a zbytek Z' znamená síru nebo kyslík,
 R₁₁ představuje atom vodíku nebo atom halogenu, a
 R₁₂ představuje tetrazolový zbytek, skupinu CN, COOH nebo CONH₂.
 a tautomerní formy a adiční soli odvozené od těchto sloučenin, zejména farmaceuticky přijatelné
 5 adiční soli.

2. Triazolopyrimidinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterých znamená:

- 10 - jeden ze zbytků R₁ a R₂:
 - nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
 - etherovou skupinu vzorce:



- 15 ve kterém p znamená celé číslo od 1 do 6 a R představuje nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu, nebo
 - alkoholovou skupinu vzorce:



ve kterém p má stejný význam jako bylo uvedeno shora, a

- 25 - druhý ze zbytků R₁ nebo R₂ znamená:
 - atom vodíku,
 - atom halogenu,
 - nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo
 - zbytek vybraný ze souboru zahrnujícího skupiny N₃, OR₄, SR₄, NR₅R₆ a NH(CH₂)_n-NR₅R₆, ve kterých:

30 R₄ znamená:

- atom vodíku, nebo
 - skupinu vzorce:



ve kterém m je celé číslo od 1 do 4 a R' představuje nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

40 R₅ a R₆, které mohou být stejné nebo rozdílné, představují:

- 45 - atom vodíku, nebo
 - nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo

R₅ a R₆ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří heterocyklickou skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího morfolinovou skupinu, pyrrolidinovou skupinu a piperidinovou skupinu, a

50 n znamená celé číslo od 1 do 4,

X a Y, které jsou rozdílné, znamenají:

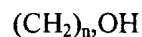
- v jednom případě atom dusíku, a
- ve druhém případě skupinu:



5

ve které R_7 představuje:

- atom vodíku,
- nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
- 10 - zbytek vzorce:



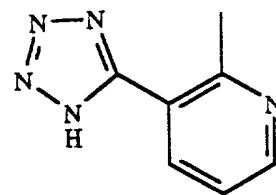
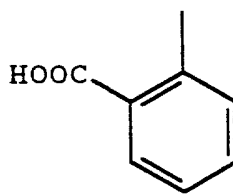
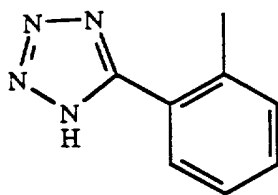
15

ve kterém n je celé číslo od 0 do 4,

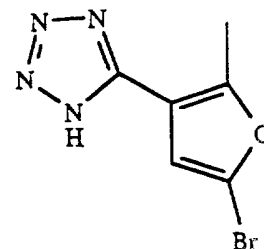
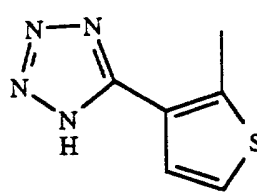
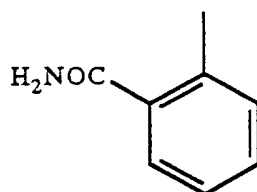
- zbytek SR' , kde R' má stejný význam jako bylo uvedeno shora, nebo
- zbytek NR_5R_6 , ve kterém R_5 a R_6 , které jsou stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

20 R_3 znamená jeden z následujících zbytků:

25



30



35

40

3. Triazolopyrimidinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém:

45

- jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená:

- nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a
- druhý ze zbytků R_1 nebo R_2 znamená:
- atom vodíku,
- atom halogenu, nebo

50

- zbytek vybraný ze souboru zahrnujícího skupiny OR_4 , SR_4 , NR_5R_6 a $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-NR}_5\text{R}_6$, ve kterých:

R_4 znamená:

- atom vodíku,
- nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku,

5 R_5 a R_6 , které mohou být stejné nebo rozdílné, představují:

- atom vodíku, nebo
- nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, nebo

10

R_5 a R_6 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří heterocyklickou skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího morfolinovou skupinu, pyrrolidinovou skupinu nebo piperidinovou skupinu, a

15 n znamená celé číslo od 1 do 4,

X a Y , které jsou rozdílné, představují:

- v jednom případě atom dusíku, a
- v druhém případě skupinu:

20

$C-R_7$

ve které R_7 znamená:

25

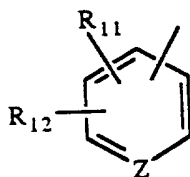
- atom vodíku,
- nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku,
- zbytek $-OH$,

30

- zbytek SR' , kde R' má stejný význam jako bylo uvedeno shora, nebo
- zbytek NR_5R_6 , ve kterém R_5 a R_6 , které mohou být stejné nebo rozdílné, představují atom vodíku, nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, a

35 R_3 znamená zbytek obecného vzorce:

40



ve kterém znamená:

45

Z skupinu CH ,

R_{11} představuje atom vodíku, a

R_{12} představuje tetrazolový zbytek nebo $COOH$, a tautomerní formy a adiční soli odvozené od těchto sloučenin, zejména farmaceuticky přijatelné adiční soli.

50

4. Triazolopyrimidinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 2, ve kterých znamená:

- jeden ze zbytků R_1 nebo R_2 :

- nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

5

- druhý ze zbytků R_1 nebo R_2 znamená:

- atom vodíku,

- atom halogenu, nebo

10 - zbytek vybraný ze souboru zahrnujícího skupiny OR_4 , SR_4 , NR_5R_6 a $NH(CH_2)_n-NR_5R_6$, ve kterých:

R_4 znamená:

- atom vodíku,

15 R_5 a R_6 , které mohou být stejné nebo rozdílné, představují:

- atom vodíku, nebo

- nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo

20 R_5 a R_6 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří heterocyklickou skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího morfolinovou skupinu, pyrrolidinovou skupinu a piperidinovou skupinu, a

n znamená celé číslo od 1 do 4,

25 X a Y, které jsou rozdílné, znamenají:

- v jednom případě atom dusíku, a

- ve druhém případě skupinu:

30

C- R_7

ve které R_7 představuje:

- atom vodíku,

- nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

35

- zbytek OH,

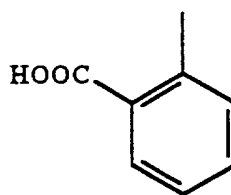
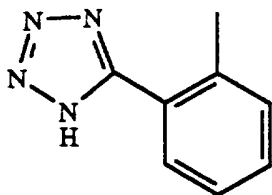
- zbytek SR' , kde R' má stejný význam jako bylo uvedeno shora, nebo

- zbytek NR_5R_6 , ve kterém R_5 a R_6 , které jsou stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

40

R_3 znamená zbytky:

45



50

5. Triazolopyrimidinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterých:

- jeden ze substituentů R_1 a R_2 má stejný význam jako v nároku 1, a

- druhý ze zbytků R_1 nebo R_2 znamená:
- nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

přičemž ostatní symboly mají stejný význam jako v nároku 1.

5

6. Triazolopyrimidinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 2, ve kterých znamená:

- jeden ze substituentů R_1 a R_2 má stejný význam jako v nároku 2, a
- druhý ze zbytků R_1 nebo R_2 znamená:
- nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

10

přičemž ostatní symboly mají stejný význam jako v nároku 2.

15

7. Deriváty podle nároků 3 nebo 4, ve kterých R_1 představuje n-propylovou skupinu, n-butylovou nebo N-diethylaminovou skupinu.

20 8. Deriváty podle některého z nároků 3, 4 nebo 7, ve kterých R_2 představuje hydroxylovou skupinu, n-propylovou skupinu nebo N-diethylaminovou skupinu.

25 9. Deriváty podle některého z nároků 3, 4, 7 nebo 8 ve kterých R_3 představuje 2-(1H-tetrazol-5-yl)fenylovou skupinu.

10. Deriváty podle některého z nároků 3, 4, 7-9, ve kterých X představuje atom dusíku.

30

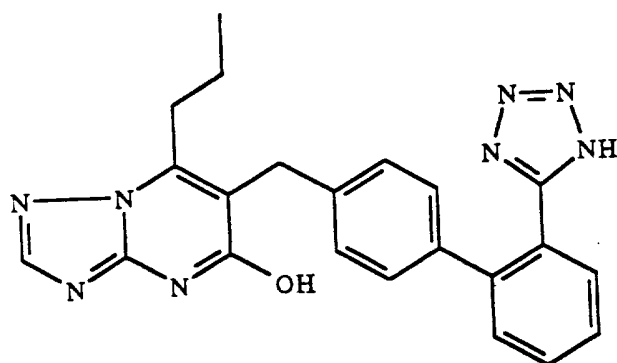
11. Deriváty podle některého z nároků 3, 4, 7-10, ve kterých Y představuje skupinu CH, C-CH₃ nebo C-NH₂.

35 12. Deriváty podle některého z nároků 3, 4, 7-11, ve kterých R_1 představuje nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, R_2 představuje hydroxylovou skupinu, R_3 představuje 2-(1H-tetrazol-5-yl)fenylovou skupinu, X znamená atom dusíku a Y je skupina CH nebo C-CH₃.

40 13. Derivát podle nároků 3 nebo 4, kterým je 5-hydroxy-7-propyl-6-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifeny-4-yl)methyl]-1,2,4-triazol[1,5-a]pyrimidin obecného vzorce C:

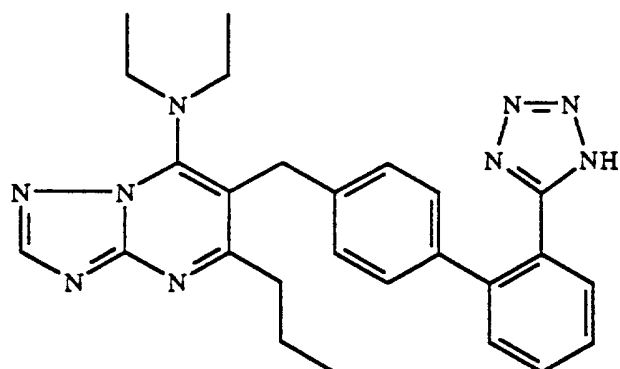
45

50

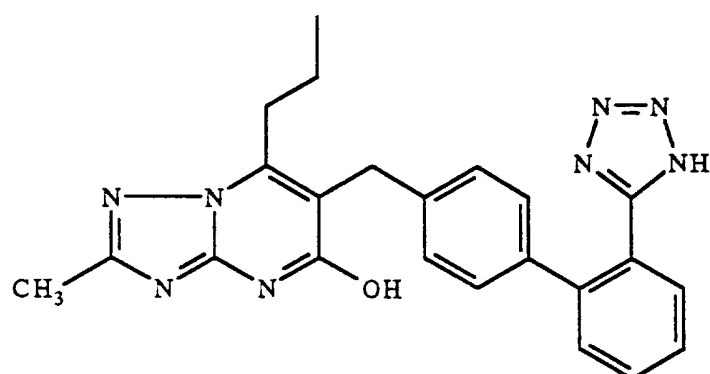


(C)

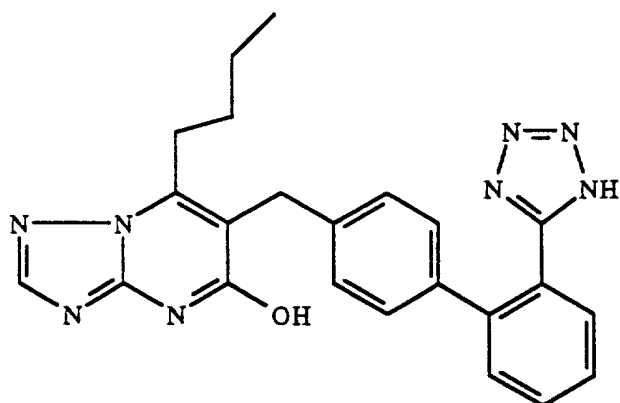
14. Deriváty podle nároků 3 nebo 4, které jsou vybrány ze skupiny zahrnující deriváty následujících vzorců D až H:



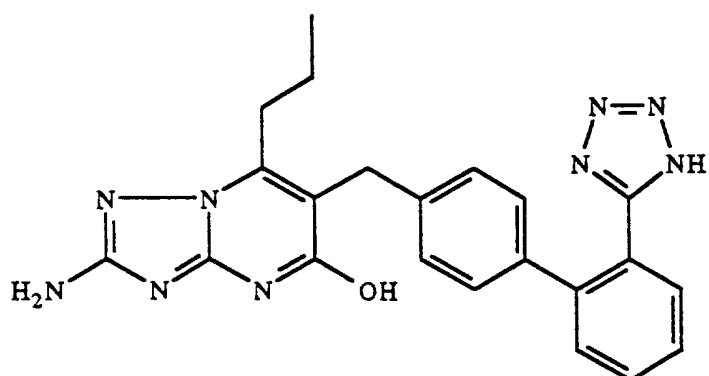
(D)



(E)



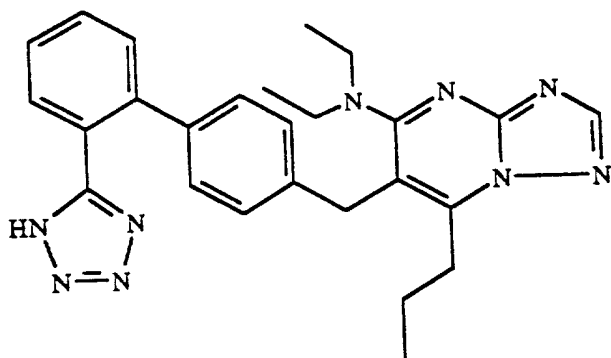
(F)



(G)

5

10



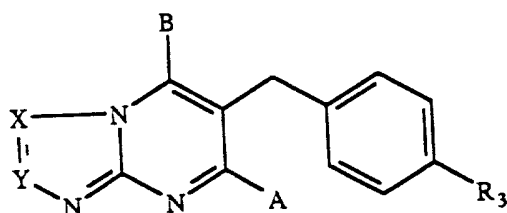
(H)

15 15. Způsob přípravy triazolopyrimidinových derivátů obecného vzorce I, podle nároků 1 nebo 2, vyznačující se tím, že zahrnuje následující stupně:

(a) připraví se sloučenina obecného vzorce I-A:

20

25



(I-A)

30

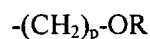
ve kterém:

X, Y a R_3 mají stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 1, a

A a B představují podle jedné varianty hydroxylovou skupinu nebo nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

35

a podle druhé varianty nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo etherový zbytek obecného vzorce:



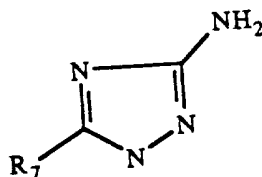
40

ve kterém p znamená celé číslo od 1 do 6 a R představuje nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu,

přičemž tento postup se provádí kondenzací 3-amino-1,2,4-triazolu obecného vzorce II:

45

50

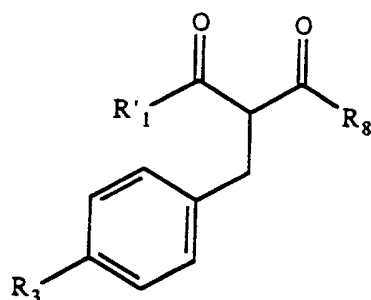


(II)

ve kterém R_7 má stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 1, s derivátem obecného vzorce I-B:

5

10

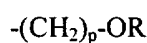


(I-B)

15

ve kterém:

R'₁ představuje nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo etherický zbytek obecného vzorce:



20

ve kterém p znamená celé číslo od 1 do 6 a R představuje nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu,

25

R₈ znamená nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo nižší O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, ve výhodném provedení methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, a

30

R₃ má stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 1, v aprotickém rozpouštědle, jako je například dichlorbenzen nebo trichlorbenzen, nebo v kyselém rozpouštědle, jako je například kyselina octová, nebo podle jiného provedení v alkoholu v přítomnosti odpovídajícího alkoholátu sodného nebo draselného, nebo podle jiného provedení v pyridinu nebo v 2-methyl-5-ethylpyridinu v přítomnosti nebo v nepřítomnosti 4-dimethylaminopyridinu, a při teplotě pohybující se v rozmezí od 50 °C do 200 °C,

35

(b) v případě potřeby se do této sloučeniny zavede na substituent R₃ chránicí skupina, přičemž se použije všeobecně známých metod,

40

(c) takto získaný derivát připravený z derivátu obecného vzorce I-B, v případě, že touto sloučeninou je ketoester, se zahřívá ve vhodném reakčním činidle, jako je například POCl₃, za účelem převedení hydroxylové skupiny reprezentované skupinou A nebo B na atom chloru,

45

(d) takto získaný chlorovaný derivát se zahřívá v přítomnosti nukleofilního činidla obsahujícího dusík, kyslík nebo síru při teplotě varu pod zpětným chladičem v alkoholu nebo v autoklávu při teplotě 100 °C v přítomnosti nebo v nepřítomnosti bazické látky, jako je například uhličitan sodný Na₂CO₃, čímž se získá derivát obecného vzorce I-A, ve kterém mají A a B stejný význam jako R₁ a R₂,

50

(e) v případě potřeby se odstraní chránicí skupina připojená na R₃,

(e₁) tato skupina se převede na kyselinovou skupinu, například hydrolyzou v případě, kdy je touto skupinou nitrilová skupina, nebo

(e₂) se tato skupina převede na tetrazolovou skupinu, například v případě, kdy je touto skupinou nitrilová skupina, reakcí s trialkylcínazidem za současného zahřívání v toluenu nebo xylenu, přičemž potom následuje zpracování s plynnou kyselinou chlorovodíkovou v tetrahydrofuranu, nebo

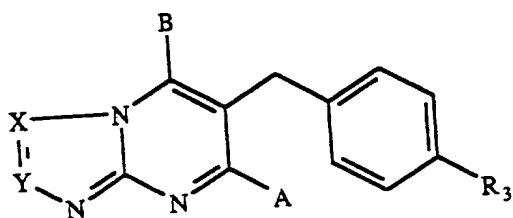
(e₃) se tato skupina převede na amidovou skupinu, například v případě, kdy je touto skupinou nitrilová skupina, reakcí s kyselinou sírovou nebo reakcí s peroxidem vodíku, nebo podle jiného provedení reakcí s polyfosforečnou kyselinou, a

- 5 (f) v případě potřeby se převede takto získaný derivát na adiční sůl, ve výhodném provedení na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl.

16. Způsob přípravy triazolopyrimidinových derivátů obecného vzorce I, podle nároků 3 nebo 4,
10 **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje následující stupně:

- (a) připraví se sloučenina obecného vzorce I-A:

15



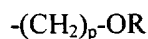
(I-A)

20

ve kterém:

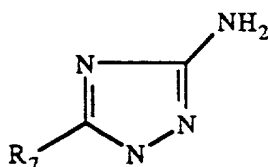
- 25 X, Y a R₃ mají stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 3, a
A a B představují podle jedné varianty hydroxylovou skupinu nebo nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
a podle druhé varianty nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo etherový zbytek obecného vzorce

30



ve kterém p znamená celé číslo od 1 do 6 a R představuje nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu, přičemž tento postup se provádí kondenzací
35 3-amino-1,2,4-triazolu obecného vzorce II:

40

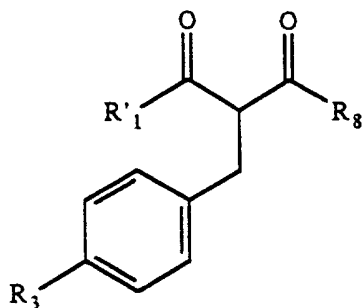


(II)

45

ve kterém R₇ má stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 3, s derivátem obecného vzorce I-B:

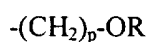
50



(I-B)

ve kterém:

R'_1 představuje nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo etherický zbytek obecného vzorce:



ve kterém p znamená celé číslo od 1 do 6 a R představuje nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu,

R_8 znamená nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo nižší O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, ve výhodném provedení methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, a

R_3 má stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 3, v aprotickém rozpouštědle, jako je například dichlorbenzen nebo trichlorbenzen, nebo v kyselém rozpouštědle, jako je například kyselina octová, nebo podle jiného provedení v alkoholu v přítomnosti odpovídajícího alkoholátu sodného nebo draselného, nebo podle jiného provedení v pyridinu nebo v 2-methyl-5-ethylpyridinu v přítomnosti nebo v nepřítomnosti 4-dimethylaminopyridinu, a při teplotě pohybující se v rozmezí od 50 °C do 200 °C,

(b) v případě potřeby se do této sloučeniny zavede na substituent R_3 chránící skupina, přičemž se použije všeobecně známých metod,

(c) takto získaný derivát připravený z derivátu obecného vzorce I-B, v případě, že touto sloučeninou je ketoester, se zahřívá ve vhodném reakčním činidle, jako je například $POCl_3$, za účelem převedení hydroxylové skupiny reprezentované skupinou A nebo B na atom chloru,

(d) takto získaný chlorovaný derivát se zahřívá v přítomnosti nukleofilního činidla obsahujícího dusík, kyslík nebo síru při teplotě varu pod zpětným chladičem v alkoholu nebo v autoklávu při teplotě 100 °C v přítomnosti nebo v nepřítomnosti bazické látky, jako je například uhličitan sodný Na_2CO_3 , čímž se získá derivát obecného vzorce I-A, ve kterém mají A a B stejný význam jako R_1 a R_2 ,

(e) v případě potřeby se odstraní chránící skupina připojená na R_3 ,

(e₁) tato skupina se převede na kyselinovou skupinu, například hydrolýzou v případě, kdy je touto skupinou nitrilová skupina, nebo

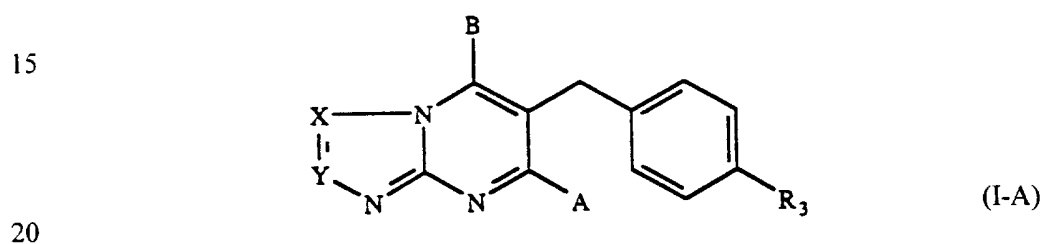
(e₂) se tato skupina převede na tetrazolovou skupinu, například v případě, kdy je touto skupinou nitrilová skupina, reakcí s trialkylcínazidem za současného zahřívání v toluenu nebo xyleny, přičemž potom následuje zpracování s plynnou kyselinou chlorovodíkovou v tetrahydrofuranu, nebo

(e₃) se tato skupina převede na amidovou skupinu, například v případě, kdy je touto skupinou nitrilová skupina, reakcí s kyselinou sírovou nebo reakcí s peroxidem vodíku, nebo podle jiného provedení reakcí s polyfosforečnou kyselinou, a

- 5 (f) v případě potřeby se převede takto získaný derivát na adiční sůl, ve výhodném provedení na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl.

10 17. Způsob přípravy triazolopyrimidinových derivátů obecného vzorce I, podle nároků 5 nebo 6, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje následující stupně:

- (a) připraví se sloučenina obecného vzorce I-A:

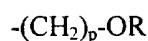


ve kterém:

25 X, Y a R₃ mají stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 5, a

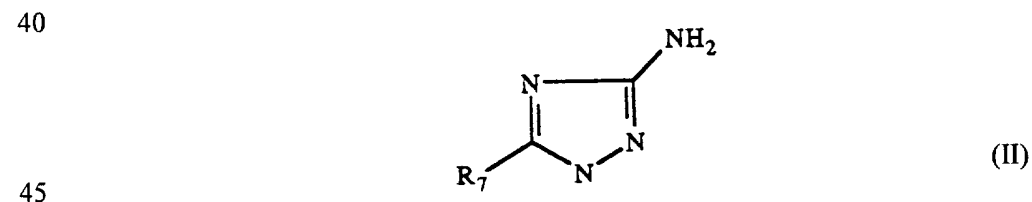
A a B představují podle jedné varianty hydroxylovou skupinu nebo nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

30 a podle druhé varianty nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo etherový zbytek obecného vzorce



35 ve kterém p znamená celé číslo od 1 do 6 a R představuje nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu,

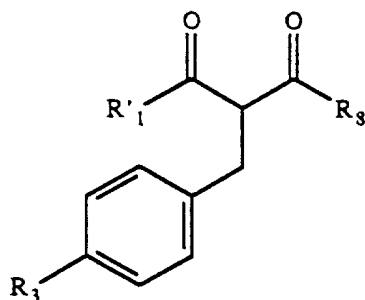
přičemž tento postup se provádí kondenzací 3-amino-1,2,4-triazolu obecného vzorce II:



ve kterém R₇ má stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 5, s derivátem obecného vzorce I-B:

50

5



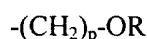
(I-B)

10

ve kterém:

R₁' představuje nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo etherický zbytek obecného vzorce:

15



ve kterém p znamená celé číslo od 1 do 6 a R představuje nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu,

20

R₈ znamená nižší alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo nižší O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, ve výhodném provedení methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, a

25

R₃ má stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 5, v aprotickém rozpouštědle, jako je například dichlorbenzen nebo trichlorbenzen, nebo v kyselém rozpouštědle, jako je například kyselina octová, nebo podle jiného provedení v alkoholu v přítomnosti odpovídajícího alkoholátu sodného nebo draselného, nebo podle jiného provedení v pyridinu nebo v 2-methyl-5-ethylpyridinu v přítomnosti nebo v nepřítomnosti 4-dimethylaminopyridinu, a při teplotě pohybující se v rozmezí od 50 °C do 200 °C,

30

(b) v případě potřeby se do této sloučeniny zavede na substituent R₃ chránící skupina, přičemž se použije všeobecně známých metod,

35

(c) takto získaný derivát připravený z derivátu obecného vzorce I-B, v případě, že touto sloučeninou je ketoester, se zahřívá ve vhodném reakčním činidle, jako je například POCl₃, za účelem převedení hydroxylové skupiny reprezentované skupinou A nebo B na atom chloru,

40

(d) takto získaný chlorovaný derivát se zahřívá v přítomnosti nukleofilního činidla obsahujícího dusík, kyslík nebo síru při teplotě varu pod zpětným chladičem v alkoholu nebo v autoklávu při teplotě 100 °C v přítomnosti nebo v nepřítomnosti bazické látky, jako je například uhličitan sodný Na₂CO₃, čímž se získá derivát obecného vzorce I-A, ve kterém mají A a B stejný význam jako R₁ a R₂,

45

(e) v případě potřeby se odstraní chránící skupina připojená na R₃,

(e₁) tato skupina se převede na kyselinovou skupinu, například hydrolýzou v případě, kdy je touto skupinou nitrilová skupina, nebo

50

(e₂) se tato skupina převede na tetrazolovou skupinu, například v případě, kdy je touto skupinou nitrilová skupina, reakcí s trialkylcínazidem za současného zahřívání v toluenu nebo xyleny, přičemž potom následuje zpracování s plynnou kyselinou chlorovodíkovou v tetrahydrofuranu, nebo

(e₃) se tato skupina převede na amidovou skupinu, například v případě, kdy je touto skupinou nitrilová skupina, reakcí s kyselinou sírovou nebo reakcí s peroxidem vodíku, nebo podle jiného provedení reakcí s polyfosforečnou kyselinou, a

- 5 (f) v případě potřeby se převede takto získaný derivát na adiční sůl, ve výhodném provedení na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl.

10 18. Farmaceutický prostředek, zejména s antagonistickou účinností na receptory angiotensinu II, pomocí kterého je možno úspěšně dosáhnout léčení nebo prevence kardiovaskulárních onemocnění, zejména hypertenze, srdeční insuficience a onemocnění arteriálních stěn, **vyznačující se tím**, že obsahuje jako účinnou látku přinejmenším jeden triazolo-pyrimidinový derivát obecného vzorce I, definovaný v nároku 1 nebo 2, nebo přinejmenším jednu farmaceuticky přijatelnou adiční sůl odvozenou od těchto sloučenin, která může být nebo
15 nemusí vpravena nebo kombinována s farmaceuticky přijatelným vehikulem, pomocnou látkou nebo nosičovým materiálem.

20 19. Farmaceutický prostředek, zejména s antagonistickou účinností na receptory angiotensinu II, pomocí kterého je možno úspěšně dosáhnout léčení nebo prevence kardiovaskulárních onemocnění, zejména hypertenze, srdeční insuficience a onemocnění arteriálních stěn, **vyznačující se tím**, že obsahuje jako účinnou látku přinejmenším jeden triazolo-pyrimidinový derivát obecného vzorce I, definovaný v některém z nároků 3, 4, 7-14, nebo přinejmenším jednu farmaceuticky přijatelnou adiční sůl odvozenou od těchto sloučenin, která
25 může být nebo nemusí vpravena nebo kombinována s farmaceuticky přijatelným vehikulem, pomocnou látkou nebo nosičovým materiálem.

30 20. Farmaceutický prostředek, zejména s antagonistickou účinností na receptory angiotensinu II, pomocí kterého je možno úspěšně dosáhnout léčení nebo prevence kardiovaskulárních onemocnění, zejména hypertenze, srdeční insuficience a onemocnění arteriálních stěn, **vyznačující se tím**, že obsahuje jako účinnou látku přinejmenším jeden triazolo-pyrimidinový derivát obecného vzorce I, definovaný v nároku 5 nebo 6, nebo přinejmenším jednu farmaceuticky přijatelnou adiční sůl odvozenou od těchto sloučenin, která může být nebo
35 nemusí vpravena nebo kombinována s farmaceuticky přijatelným vehikulem, pomocnou látkou nebo nosičovým materiálem.

40 21. Farmaceutický prostředek, zejména s antiproliferační účinností, pomocí kterého je možno úspěšně dosáhnout léčení nebo prevence onemocnění arteriálních stěn, zejména aterosklerózy, **vyznačující se tím**, že obsahuje jako účinnou látku přinejmenším jeden triazolo-pyrimidinový derivát obecného vzorce I, definovaný v nároku 1 nebo 2, nebo přinejmenším jednu farmaceuticky přijatelnou adiční sůl odvozenou od těchto sloučenin, která může být nebo
45 nemusí vpravena nebo kombinována s farmaceuticky přijatelným vehikulem, pomocnou látkou nebo nosičovým materiálem.

50 22. Farmaceutický prostředek, zejména s antiproliferační účinností, pomocí kterého je možno úspěšně dosáhnout léčení nebo prevence onemocnění arteriálních stěn, zejména aterosklerózy, **vyznačující se tím**, že obsahuje jako účinnou látku přinejmenším jeden triazolo-pyrimidinový derivát obecného vzorce I, definovaný v libovolném z nároků 3, 4, 7-14, nebo přinejmenším jednu farmaceuticky přijatelnou adiční sůl odvozenou od těchto sloučenin, která může být nebo nemusí vpravena nebo kombinována s farmaceuticky přijatelným vehikulem,

pomocnou látkou nebo nosičovým materiálem.

- 5 **23.** Farmaceutický prostředek, zejména s antiproliferační účinností, pomocí kterého je možno
úspěšně dosáhnout léčení nebo prevence onemocnění arteriálních stěn, zejména aterosklerózy,
v y z n a ě u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou látku přinejmenším jeden triazolo-
pyrimidinový derivát obecného vzorce I, definovaný v nároku 5 nebo 6, nebo přinejmenším
jednu farmaceuticky přijatelnou adiční sůl odvozenou od těchto sloučenin, která může být nebo
10 nemusí vpravena nebo kombinována s farmaceuticky přijatelným vehikulem, pomocnou látkou
nebo nosičovým materiálem.

15

Konec dokumentu
