

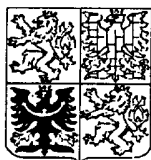
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285 030

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **426-96**

(22) Přihlášeno: **15. 08. 94**

(30) Právo přednosti:
19. 08. 93 US 93/109300

(40) Zveřejněno: **13. 11. 96**
(Věstník č. 11/96)

(47) Uděleno: **03. 03. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **12. 05. 99**
(Věstník č. 5/99)

(86) PCT číslo: **PCT/DK94/00305**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/05174**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/44

A 61 K 31/41

// (A 61 K 31/44,

A 61 K 31:42, A 61 K 31:425)

(73) Majitel patentu:

NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, DK;

(72) Původce vynálezu:

Bymaster Franklin Porter, Brownsburg, IN,
US;

Shannon Harlan E., Carmel, IN, US;

(74) Zástupce:

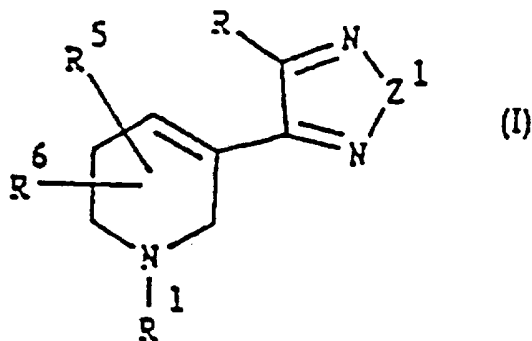
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273,
Praha 4, 14021;

(54) Název vynálezu:

**Použití thiadiazolových a oxadiazolových
sloučenin pro výrobu farmaceutického
prostředku pro léčení schizofrenie nebo
schizofrenních nemocí**

(57) Anotace:

Je popsáno použití thiadiazolových a oxadiazolových sloučenin obecného vzorce I, v němž Z¹ znamená kyslík nebo síru, a jejich farmaceuticky použitelných solí pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení schizofrenie nebo schizofrenních nemocí. Je popsán také farmaceutický prostředek pro léčení schizofrenie a schizofrenních nemocí, který jako účinnou složku obsahuje thiadiazolovou nebo oxadiazolovou sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.



Použití thiadiazolových a oxadiazolových sloučenin pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení schizofrenie nebo schizofrenních nemocí

5 Oblast techniky

Vynález se týká použití thiadiazolových a oxadiazolových sloučenin pro výrobu farmaceutického prostředku a farmaceutického prostředku pro léčení schizofrenie nebo schizofrenních nemocí. Podrobněji se tento vynález týká farmaceutického prostředku pro léčení schizofrenie nebo schizofrenních nemocí, jako je katatonická schizofrenie, paranoidní schizofrenie, zbytková schizofrenie, schizoidní poruchy osobnosti, paranoidní poruchy osobnosti, deluzionální paranoidní poruchy a jiných schizofrenních nemocí.

15 Dosavadní stav techniky

V současné době je k dispozici řada léčiv vhodných pro léčbu centrálního nervového systému. Mezi těmito léčivy je kategorie známá jako antipsychotika, která se používají pro léčení vážných mentálních stavů jako je schizofrenie a schizofrenii podobné nemoci. Léčiva jsou často doprovázena vážnými nežádoucími vedlejšími účinky, zahrnujícími tardivní diskensii, pohybové poruchy a ostatní nežádoucí extrapyramidální účinky.

Je proto třeba připravit lepší produkty, které regulují nebo eliminují tyto příznaky bezpečnějším a účinnějším způsobem. Navíc řada pacientů nereaguje nebo reaguje pouze částečně na léčbu současnými léčivy. Odhaduje se, že se tato nulová nebo částečná reaktivita pohybuje v intervalu 40 až 80 % léčených pacientů.

Od doby, kdy byla antipsychotika zavedena, bylo pozorováno, že pacienti často trpí extrapyramidálními příznaky, které zahrnují lékem vyvolaný Parkinsonismus, akutní distonické reakce, akatisii, tardivní diskensii a tardivní distonii. Simpson Angusova stupnice, Barnesova stupnice a stupnice pro abnormální negativní pohyb (AIMS), jsou velmi dobře známé stupnice pro určení extrapyramidálních příznaků. Velká většina léčiv, dostupných pro léčení schizofrenie má tendenci vyvolávat tyto vedlejší extrapyramidální účinky, pokud jsou použity v dávkách, které poskytují užitečný efekt na příznaky choroby. Stupeň nežádoucích případů a/nebo nedostatek účinnosti u významného počtu pacientů má často za následek špatné výsledky nebo ukončení léčby.

Řada léčiv je doprovázena sedativním účinkem a může mít také nežádoucí vliv na emoční příznaky nemoci, způsobující depresi. V některých případech vede dlouhodobé používání léčiv k nevratným stavům, jako jsou tardivní diskinesie a tardivní distonie uvedené výše.

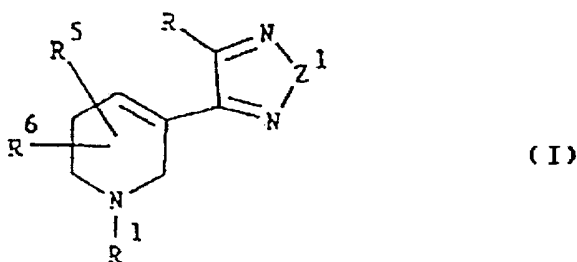
Široce používané antipsychotikum, haloperidol, je jedním z těch léčiv, o kterém se uvádí, že způsobuje vysoký výskyt extrapyramidálních příznaků a může také způsobit tardivní diskensii. Mnohem později bylo o jednom z velké skupiny tricyklických antipsychotik klozapinu uváděno, že nemá extrapyramidální účinky. Nicméně, u této sloučeniny bylo zjištěno, že způsobuje u některých pacientů agranulocytosu a stav vedoucí ke snížení bílých krevních buněk, což může být životu nebezpečné. Tento lék může být v současné době aplikován pouze pod přímým lékařským dohledem.

Další skupina antipsychotických sloučenin je popsána v patentovém spisu Velké Británie č. 1 533 235. Tyto sloučeniny jsou thienobenzodiazepiny. Jedna ze sloučenin této skupiny, flumezapin (7-fluor-2-methyl-10-(4-methyl-1-piperaziny)-4H-thieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin, byla dovedena do stádia klinického podávání pacientům trpícím schizofrenií. Celkem 17 pacientů bylo léčeno flumezapinem, dříve než byly zakončeny klinické zkoušky po konzultaci

s U.S Food and Drug Administration, protože došlo k neočekávaně vysokému výskytu zvýšené úrovně enzymu u léčených pacientů. Enzym, kreatinin fosfokináza (CPK) a jaterní enzymy serová glutamo-oxaloctová transamináza (SGOT) a serová glutamo-pyruvátová transamináza (SGPT), stanovené ve vzorcích krve odebrané pacientům se nacházely v podstatném přebytku vůči normálním hodnotám a indikovaly možnost toxicity. S ohledem na tendenci zvyšovat úrovně jaterních enzymů, flumazapin je podobný chlorpromazinu, antipsychotiku, které bylo používáno dlouhou dobu a které bylo, s ohledem na bezpečnost znovu zpochybněno.

10 Podstata vynálezu

Vynález se týká použití thiadiazolových a oxadiazolových sloučenin obecného vzorce I



15

ve kterém

Z^1 znamená kyslík nebo síru,

R znamená vodík, halogen, amino, $-NHCO-R^2$, C_{3-7} -cykloalkyl, C_{4-10} -(cykloalkylalkyl), $-Z^2-C_{3-7}$ -cykloalkyl, případně substituovaný skupinou C_{1-6} -alkyl, $-Z^2-C_{4-10}$ -(cykloalkylalkyl), $-Z^2-C_{4-10}$ -(cykloalkenylalkyl), $-Z^2$ -(metylen- C_{4-10} -cykloalkylalkyl), $-NH-R^2$, $-NR^2R^3$, $-NH-OR^2$, fenyly, fenoxi benzoyl, benzyloxykarbonyl, tetrahydronaftyl, indenyl, X, R^2 , $-Z^2R^2$, $-SOR^2$, $-SO_2R^2$, $-Z^2-R^2-Z^3-R^3$, $-Z^2-R^2-Z^3-R^3-Z^4-R^4$, $-Z^2-R^2-CO-R^3$, $-Z^2-R^2-CO_2-R^3$, $-Z^2-R^2-O_2-C-R^3$, $-Z^2-R^2-CONH-R^3$, $-Z^2-R^2-NHCOR^3$, $-Z^2-R^2-X$, $-Z^2-R^2-Z^3-X$, kde Z^2 , Z^3 a Z^4 znamenají nezávisle kyslík nebo síru a R^2 , R^3 a R^4 znamenají nezávisle přímý nebo rozvětvený C_{1-15} -alkyl, přímý nebo rozvětvený C_{2-15} -alkenyl, přímý nebo rozvětvený C_{2-15} -alkinyl, přičemž každý z nich je případně substituován atomy halogenu, $-OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-SH$, $-COOH$, $-NH-R^2$, $-NR^2R^3$, C_{1-6} -alkylesterem, jedním nebo dvěma skupinami vybranými ze souboru který zahrnuje fenyly, fenoxi, benzoyl nebo benzyloxykarbonyl, kde každá aromatická skupina je případně substituována jedním nebo dvěma atomy halogenu, skupinou $-CN$, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy a X znamená 5 nebo 6 člennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden až čtyři atomy N, O nebo S nebo jejich kombinace, přičemž heterocyklická skupina je případně substituována na atomu uhlíku nebo na atomech dusíku substituenty zahrnující přímý nebo rozvětvený C_{1-6} -alkyl, fenyly, benzyl nebo pyridyl nebo atom uhlíku v heterocyklické skupině tvoří společně s atomem kyslíku karbonylovou skupinu, nebo heterocyklická skupina je případně kondenzována s fenylyskupinou a R^5 a R^6 se nacházejí v kterékoliv poloze, včetně místa připojení thiadiazolového nebo oxadiazolového kruhu a znamenají nezávisle vodík, přímý nebo rozvětvený C_{1-5} -alkyl, přímý nebo rozvětvený C_{2-5} -alkenyl, přímý nebo rozvětvený C_{2-5} -alkinyl, přímý nebo rozvětvený C_{1-10} -alkoxy, přímý nebo rozvětvený C_{1-5} -alkyl substituovaný $-OH$, nebo R^5 a R^6 znamenají nezávisle hydroxyhalogen, $-NH_2$ nebo karboxy; R^1 znamená vodík, přímý nebo rozvětvený C_{1-5} -alkyl, přímý nebo rozvětvený C_{2-5} -alkenyl nebo přímý nebo rozvětvený C_{2-5} alkinyl a jejich farmaceuticky použitelných solí pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení schizofrenie nebo schizofrenních nemocí.

45

Zvláště se vynález týká použití thiadiazolových a oxadiazolových sloučenin obecného vzorce I, v němž Z_1 znamená síru, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, nebo použití thiadiazolo-

vých a oxadiazolových sloučenin, sloučenin obecného vzorce I, v němž Z_1 znamená síru, R_1 znamená vodík nebo přímý nebo rozvětvený C_{1-5} alkyl, R_5 a R_6 znamenají nezávisle vodík, methyl, methoxy, hydroxy, halogen, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, nebo použití thiadiazolových a oxadiazolových sloučenin obecného vzorce I, v němž Z^1 znamená síru, R^1 znamená vodík nebo přímý nebo rozvětvený C_{1-5} -alkyl, R^5 a R^6 znamenají nezávisle vodík, methyl, methoxy, hydroxy, halogen, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, nebo použití thiadiazolových a oxadiazolových sloučenin obecného vzorce I, v němž Z^1 znamená síru, R^1 znamená vodík nebo methyl, R^5 a R^6 znamenají vodík, R znamená $-Z^2R^2$, kde Z^2 znamená kyslík nebo síru a R^2 znamená přímý nebo rozvětvený C_{1-15} -alkyl, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, nebo použití thiadiazolových a oxadiazolových sloučenin obecného vzorce I, v němž Z^1 znamená síru, R^1 znamená vodík nebo methyl, R^5 a R^6 znamenají vodík, R znamená $-Z^2R^2$, kde Z^2 znamená kyslík nebo síru a R^2 znamená přímý nebo rozvětvený C_{1-15} -alkyl substituovaný atomy halogenu nebo $-CF_3$, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Zvláště výhodné je použití thiadiazolových a oxadiazolových sloučenin obecného vzorce I, kde jsou tyto sloučeniny vybrány ze skupiny, která obsahuje následující sloučeniny:

- 1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-methoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridin,
- 3-(3-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-propoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 3-(3-butoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-isopropoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-pentyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-isobutoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-isopentyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridin,
- 3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-benzyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(3-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(2-butyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin
- 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-propargyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 3-(3-cyklopropylmethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-methoxyethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridin
- 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin,
- 3-(3-butoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin,
- 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-ethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin,

- 3-(3-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-ethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin,
 3-(3-heptyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 5 3-(3-(3-pentinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(3-pentenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 10 3-(3-(2-propenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-oktyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(3-hexinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 15 3-(3-(3-methyl-2-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(3-butenyl-2-oxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(4-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 20 trans-3-(3-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 cis-3-(3-(3-pentenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 25 cis-3-(3-(2-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(5-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 cis-3-(3-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 30 trans-3-(3-(2-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 35 1,2,5,6-terahydro-3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
 3-(3-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-
 pyridin,
 40 3-(3-(3-ethoxy-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(2-ethoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(2-butoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 45 3-(3-(2-(2-butoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 50 3-(3-(4-methylpiperidino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-morfolino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-hexylamino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,

- 3-(3-propylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-butylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 5 3-(3-methylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-amino-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 10 3-(3-acetylamino-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-chlor-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 15 3-(3-hexyloxy-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-butyloxy-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 20 3-(3-(3-hexinyloxy)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-pentyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-heptyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 25 3-(3-(5-hexenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-oktyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 30 3-(3-isobutyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-cyklopropylmethyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-propyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 35 3-(3-oktylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 40 3-(3-pentylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(5-kyanpentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 45 3-(3-(3-chlorpropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(3-kyanpropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 50 3-(3-(3-fenylpropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(2-fenoxyethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(4-kyanbutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,

- 3-(3-(8-hydroxyoktylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(4-chlorbutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 5 3-(3-(4,4-bis-(4-fluorfenyl)-butylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(4-kyanbenzylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 10 3-(3-(2-fenylethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(4-brombenzylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 15 3-(3-(4-methylbenzylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(2-benzoylethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 20 3-(3-(4-oxo-4-(4-fluorfenyl)-butylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-benzyloxykarbonylmethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 25 3-(3-benzylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(4,4,4-trifluorbutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(5,5,5-trifluorpentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 30 3-(3-(6,6,6-trifluorhexylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-ethoxykarbonylpentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 35 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(6,6,6-trifluorhexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-(4-methoxyfenyl)-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 40 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-(4-methoxyfenyl)-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-hydroxy-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 45 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-fenyl-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-hydroxy-1-hexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-fenyl-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 50 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(6-acetamido-1-hexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-acetamido-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,

- 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-propionamido-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-benzylthio-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
 5 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-ureido-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-ethylsulfinyl-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
 1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-(5-oxohexyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridin,
 10 3-(3-(3-phenylpropylthio)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(2-fenoxyethylthio)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 15 3-(3-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)-ethylthio)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-
 pyridin,
 3-(3-(4-pyridylmethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 20 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-(2-thienyl)-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin.
 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-(2-thienyl)-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-(3-thienyl)-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
 25 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-thienylmethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-thienylmethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
 30 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-(2-pyrrolidin-1-yl)-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-
 yl)pyridin,
 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-(2-pyrrolidin-1-yl)-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-
 yl)pyridin,
 35 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-(2-oxazolidin-3-yl)-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-
 yl)pyridin,
 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-(1-pyrrolidyl)-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-
 40 yl)pyridin,
 1-(3-(3-pyridyl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)-4-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-
 1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)butan,
 45 1-(1-methyltetrazol-5-ylthio)-4-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-
 thiadiazol-4-ylthio)butan,
 1-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)-4-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-
 1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)butan,
 50 1-(2-thiazolin-2-ylthio)-4-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-
 ylthio)butan,

- 1-(2-benzoxazolylthio)-4-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)butan,
- 5 1-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)-5-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)pentan,
- 1-(2-benzthiazolylthio)-5-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)pentan,
- 10 1-(1-methyltetrazol-5-ylthio)-5-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)pentan,
- 1-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)-6-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)hexan,
- 15 1-(1-methyltetrazol-5-ylthio)-6-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)hexan,
- 1-(2-thiazolin-2-ylthio)-6-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)hexan,
- 20 3-(3-methylsulfonyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 25 3-(3-(3-(5-methyl-2-thienyl)-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-((5-propyl-2-thienyl)methoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 30 3-(3-(3-(5-pentyl-2-thienyl)-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(3-(2-thienylthio)-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 35 3-(3-(3-(2-thienyl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 40 3-(3-(2-thienylmethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(3-(2-oxazolidin-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 45 3-(3-(3-(2-thiazolidin-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(5-pentyl-2-thienyl)methylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 50 (R)-(+)-3-(3-(3-(4-benzyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,

- (S)-(-) 3-(3-(3-(4-benzyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 5 (4R,5S)-3-(3-(3-(4-methyl-5-fenyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- (S)-3-(3-(3-(4-isopropyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 10 (S)-3-(3-(3-(4-ethyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- (S)-3-(3-(3-(4-(2-butyl)-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 15 3-(3-(3-(4-propyl)-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-methoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,4-dimethylpyridin,
- 20 3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,4-dimethylpyridin,
- 3-(3-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 25 3-(3-pentylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin.
- 3-(3-(4-kyanbenzylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 3-(3-(4-kyanbutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 30 3-(3-butylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 3-(3-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 35 3-(3-(4-pentinythio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 3-(3-(3-fenylpropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 40 3-(3-pentyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 3-(3-butoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 45 3-(3-(4-pentenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 3-(3-(3-hexinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 3-(3-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 50 3-(3-(2,4-dimethylfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,

Dále se tento vynález týká farmaceutického prostředku pro léčení schizofrenie nebo schizofrenních nemocí, který jako účinnou složku obsahuje thiadiazolové a oxadiazolové sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

5 Thiadiazolové a oxadiazolové sloučeniny používané podle tohoto vynálezu jsou popsány a nárokovány v US patentech č. 5 041 455, 5 043 345, v Evropské patentové přihlášce 384 288, PCT/DK91/00234 a PCT/DK91/00235. Thiadiazolové a oxadiazolové deriváty jsou známá cholinergní muskarinová činidla užitečná při léčení předsenilní a senilní demence. Má se za to, že sloučeniny jsou užitečné pro léčení Alzheimerovy nemoci, glaukomu a bolestivých stavů. Podle
10 jiných zjištění thiadiazolové sloučeniny mohou být užitečné pro léčbu nemocí, jejichž klinické projevy jsou způsobeny cholinergní nedostatečností (Evropská patentová přihláška 307 142). Tyto nemoci zahrnují Hungtintosovu choreu, triviální diskinesii, hyperkinesii, manii a Tourettův syndrom.

15 Thiadiazolové a oxadiazolové deriváty obecného vzorce I používané podle vynálezu se vyznačují význačnou účinností ve zkoušce podmíněného vyhýbání se. Tato zkouška je osvědčeným testem pro předvídání užitečnosti sloučenin pro léčení schizofrenie a podobných stavů.

Má se za to, že schizofrenní stavy jsou způsobeny přebytkem dopaminu. Přihlašovatelé zjistili, že thiadiazolové a oxadiazolové sloučeniny používané podle vynálezu vykazují nízkou afinitu
20 vůči receptorům dopaminu. Žádné činidlo selektivní vůči muskarinovým receptorům nebylo dosud klinicky používáno při léčbě schizofrenie. Použití thiadiazolových a oxadiazolových sloučenin obecného vzorce I pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení schizofrenie nebo schizofrenních nemocí představuje neočekávané zjištění, na základě kterého mohou být
25 dlouhodobě léčeny schizofrenie a stavy podobné schizofrenii.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu, který obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, se používá k léčení schizofrenie a schizofrenních onemocnění. Tato aktivita je demonstrována v modelech používajících osvědčených postupů. Například sloučenina může být hodnocena
30 podle modelu podmíněného vyhýbání se, což je standardní test chování, který může předvídat antipsychotickou aktivitu. Davidson, A. B. a Weidley, E. Diferential Effects of Neuroleptic and other Psychotropic Agents on Acquisition of Avoidance in Rats, 18 Life Sci. 1279-1284 (1976). Navíc u sloučenin podle vynálezu bylo zjištěno příznivé spektrum účinku v řadě zkoušek in vitro, určených ke stanovení stupně vazby k neurálním receptorům.

35 Sloučeniny podle vynálezu mají úroveň IC_{50} menší než 1 μM při zkoušce vazby ^3H -oxotremorinu-M, což indikuje, že sloučeniny podle vynálezu mají afinitu k muskarinovému receptoru.

40 Profil účinku ve zkouškách vazby na receptor in vitro, podobně jako zjištění týkající se chování při zkušebních testech, ukazuje, že sloučeniny podle vynálezu jsou účinné při léčbě psychotických stavů, přičemž je méně pravděpodobné, že způsobí extrapyramidální vedlejší účinky.

Podmíněné vyhýbání se u krys

45 Úvod

Jedna z hlavních farmakologických vlastností běžných klinických antipsychotických léčiv u
50 živočichů spočívá v jejich schopnosti blokovat podmíněné vyhýbání se (Cook and Davidson, 1978; Davidson and Weidley, 1976).

Existuje silná korelace mezi jejich aktivitou a účinností na test podmíněného vyhýbání se a jejich klinickou účinností jako antipsychotická léčiva (Creese a kol., 1976).

V průběhu zkoušky podmíněného vyhýbání se, zvířata se učí reagovat na podmíněné stimuly, aby se vyhnuli mírným šokům. Odpověď během podmíněných stimulů se nazývá podmíněná odpověď, odpověď během šoků se nazývá úniková odpověď; selhání spočívá v tom, když zvíře nereaguje během podmíněného stimulu nebo během šoku, což svědčí o motorickém selhání. Zvířata rychle dosáhnou hodnoty ve vyhýbání se 99 %. Antipsychotika snižují procento podmíněného vyhýbání se, aniž dojde k narušení schopnosti zvířete reagovat, poněvadž reagují únikovým způsobem. Procento selhání je považováno za míru motorického oslabení.

10 Postup

Od krys bylo vyžadováno, aby stlačovaly odpovědní páku v experimentální komoře, aby se vyhnuly nebo unikly šoku do nožiček. Každý experiment se skládal z 50 pokusů. Během každého pokusu byla komora osvětlena a byl vysílán tón po dobu minimálně 10 sekund. Pokud krysa odpověděla během trvání tónu, zvuk a světlo se zhaslo a tím pokus skončil. Pokud nedošlo k odpovědi během trvání tónu, byl aplikován tón v kombinaci s elektrickým šokem (2,0 mA) po dobu maximálně 10 sekund. Odpověď během aplikace šoku ukončila tón i světlo a tím ukončila pokus.

20 Za účelem screeningu léčiv byla dávka 3 mg/kg aplikována podkožně 30 minut před začátkem pokusu. Léčivo bylo považováno za aktivní pokud snížilo procento vyhýbání se alespoň na 50 %. Pro aktivní léčiva byly sestrojeny křivky udávající závislost odpovědi na dávce.

Odkazy

25 Cook, L. a Davidson, A.B.: Behavioral pharmacology: Animal models involving aversive control of behaviour. In Psychopharmacology, A Generation of Progress, edit. M.A. Lipton, A. Dimascio a K. Killam, str. 563-567, Raven Press, New York, 1978.

30 Davidson, A.B. a Weidley, E: Differential effects of neuroleptic and other psychotropic agents on acquisition of avoidance in rats. Life Sci. 18: 1279-1284, 1976.

35 Creese, I, Burt, D.R. a Snyder, S.H: Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological properties of antischizophrenic drugs. Science. (Wash. DC) 192: 481-483, 1976.

40 Afinita sloučenin k muskarinovým receptorům se stanovuje za použití neselektivní agonistové ligandy, ³H-oxotremorinu-M Birdsall N.J.M., Hulme E.C., Burgen A.S.V. "The Character of Muscarinic Receptors in Different Regions of the Rat Brain", 207, Proc. Roy. Soc. 1 (Londýn, serie B, 1980). Výsledky této zkoušky jsou popsány v tabulce 1 dále. U každé sloučeniny byla stanovena afinita sloučeniny k muskarinovým receptorům za použití následujícího postupu.

45 Pro každou in vitro vazbu byli použiti samečci krys Sprague-Dawley (Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN) o hmotnosti 100 až 150 g, kteří byli usmrceni dekapitací. Mozky byly rychle odstraněny a mozkový kortex byl vyřezán. Cerebrální mozková tkáň byla homogenizována v 10 objemech 0,32 M sacharózy a homogenizována 10 minut při 1 000 x g. Plovoucí zbytek byl centrifugován při 12 000 x g po dobu 10 minut a vzniklá peleta se znovu suspendovala v 20 mM tris-Cl, pH 7,4. Resuspendovaná peleta byla opět centrifugována 10 minut při 50 000 x g. Vzniklý homogenát byl znovu inkubován 10 minut při 25 °C a potom byl opět centrifugován 10 minut při 50 000 x g. Peleta byla resuspendována v poměru 1 g pelety na 3 ml pufru a zmrazena na -80 °C až do použití.

Inhibice vazby ³H-oxotremorinu-M k muskarinovým receptorům byla stanovena smícháním sloučeniny z příkladu, 3 nM ³H-oxotremorinu-M (okolo 87 Ci/mmol. New England Nuclear,

Boston MA) a cerebrálních kortikoidních membrán ekvivalentu do 10 mg hmotnosti, což je asi 100 µg kortikoidního membránového proteinu v 1 ml celkového objemu 20 nM tris-Cl pufru, pH 7,4, obsahující 1 mM MnCl₂. Výše uvedená homogenátová směs se inkubovala 15 minut při teplotě 25 °C a potom se homogenáty filtrovaly přes skleněné filtry (Whatman GF/C) ve vakuu. Filtry se 3x promyly 2 ml studeného tris-Cl pufru a potom se umístily do scintilačních lahvíček, obsahujících 10 ml scintilační kapaliny (Ready Protein+, Beckman, Fullerton, CA). Stupeň radioaktivity na filtru se měřil kapalným scintilačním spektrometrem. Nespecifické vazby byly stanoveny za použití 1 µM atropinu. Koncentrace sloučeniny, nutná k inhibici specifické vazby o 50 % (IC₅₀) se stanovila za pomoci standartních počítačových výpočtů. DeLean, A a kol., Am. J. Psychol., 235, (1978).

Výsledky získané při testování několika vybraných sloučenin podle uvedeného vynálezu jsou uvedeny v následující tabulce 1.

Tabulka 1

Sloučenina č.	Inhibice ³ H-oxo (nM)	Podmíněné vyhýbání se % odpovědi vyhýbání se
1	22	97
2	5,7	70
3	1,6	71
4	2,0	74
47	0,90	49
48	1,7	57
49	2,3	37
65	1,9	69
66	4,8	87
215	10,5	61
216	6,5	12
217	1,2	30
218	3,5	39
219	5,8	79
220	3,0	88
222	0,42	0
223	7,4	31
228	0,60	92

Sloučeniny používané podle vynálezu jsou účinné v širokém rozsahu dávek. Například při léčení dospělých lidí se pohybuje vhodná denní dávka v rozmezí od 0,05 do 100 mg, výhodně v rozmezí od 0,1 do 100 mg, zejména je výhodná dávka v rozmezí 10 až 70 mg denně. Při výběru režimu pro pacienty trpícími psychickými nemocemi je často nezbytné začít s dávkou v rozmezí od 30 do 70 mg denně a po kontrole stavu pacienta snížit dávku na rozmezí 1 až 10 mg denně. Přesná dávka závisí na způsobu podání, na podávané formě, na subjektu kterému se daná látka podává a na tělesné hmotnosti tohoto subjektu, přičemž vhodné dávky určí podle svých zkušeností příslušný odborný lékař nebo veterinář.

Cesta podání může být jakákoliv cesta, která účinně zavede aktivní sloučeninu na vhodné nebo žádané místo působení, jako je orální nebo parenterální, například rektální, transdermální, subkutánní, intravenózní, intramuskulární nebo intranasální, přičemž orální podání je používáno přednostně.

Typické přípravky obsahují sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky použitelnou kyselou adiční sůl, společně s farmaceuticky použitelným nosičem. Při přípravě přípravků se používá obvyklých technik, například aktivní sloučenina se smíchá s nosičem nebo zředí s nosičem nebo se společně s nosičem upraví do formy ampulí, kapslí, váčků, papíru nebo jiného tvaru. Jestliže nosič slouží jako ředidlo může být v pevné, polopevné nebo kapalně formě a působí jako vehikulum, excipient nebo médium pro aktivní sloučeninu. Aktivní sloučenina může být adsorbována na zrnitém pevném zásobníčku, například v sáčku. Jako příklad vhodných nosičů lze uvést vodu, solné roztoky, alkoholy, polyethylenglykoly, polyhydroxyethoxylovaný ricinový olej, želatinu, laktózu, amylozu, stearat hořečnatý, mastek, kyselinu křemičitou, monoglyceridy a diglyceridy mastných kyselin, estery pentaerythritolu a mastných kyselin, hydroxymethylcelulózu a polyvinylpyrrolidon.

Příklady vhodných solí pro použití podle vynálezu zahrnují anorganické a organické adiční sole, jako jsou hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, fosfát, acetát, fumarát, maleát, citrát, laktát, tartarát, oxalát nebo podobné anorganické nebo organické adiční sole. Zvláště výhodné sole jsou tartarát, oxalát a hydrochlorid.

Farmaceutické prostředky je možno sterilizovat a smíchávat podle potřeby s pomocnými činidly, emulgátory, solemi k ovlivnění osmotického tlaku, pufrů a/nebo odbarvovacími látkami a podobnými dalšími látkami, které nereagují nepříznivým způsobem s účinnými sloučeninami.

V případě parenterálního podání jsou zejména výhodné roztoky nebo suspenze pro injekce, ve výhodném provedení vodné roztoky obsahující účinnou sloučeninu rozpuštěnou v polyhydroxylovaném ricinovém oleji.

Pro orální aplikaci jsou zejména vhodné tablety, dražé nebo kapsle, které obsahují mastek a/nebo uhlohydrátovou nosičovou nebo pojivovou látku. Ve výhodném provedení nosiče pro tablety, dražé nebo kapsle zahrnují laktózu, kukuřičný škrob a/nebo bramborový škrob. V případě, že je používáno sladké vehikulum, je možno aplikovat různé sirupy nebo elixýry.

Obvykle jsou sloučeniny podle uvedeného vynálezu formulovány do jednotkové dávkovací formy obsahující 1 až 100 mg této účinné látky společně s farmaceuticky použitelným nosičem na jednotkovou dávkovací formu.

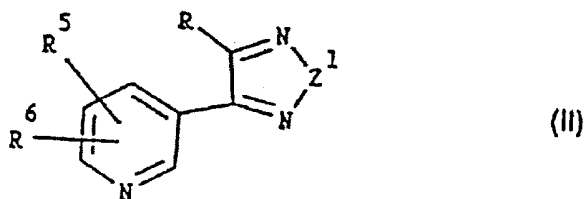
Obvyklá tableta připravovaná běžnou tabletovací technikou obsahuje:

aktivní sloučeninu	5,0 mg
laktózu	67,8 mg Ph. Eur.
Avicel	31,4 mg
Amberlit	1,0 mg
stearát hořečnatý	0,25 mg Ph. Eur.

Sloučeniny, které se používají podle vynálezu, se připraví obvyklými známými chemickými metodami. Většina sloučenin se může připravit podle postupů popsanych v US patentech č. 5 041 455, 5 043 345, v Evropské patentové přihlášce č. 384 288, PCT/DK91/00234 a PCT/DK91/0235, které jsou zde uvedeny jako odkaz. Následující popis ilustruje možné způsoby přípravy sloučenin používaných v metodě podle vynálezu.

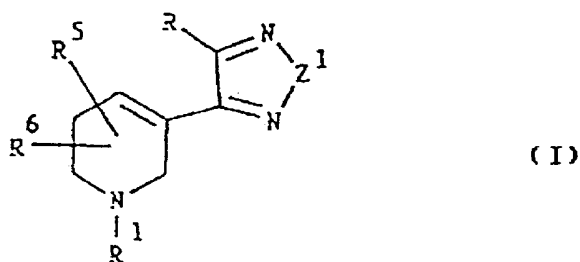
Sloučeniny podle vynálezu se připraví

a) alkylací sloučeniny obecného vzorce II



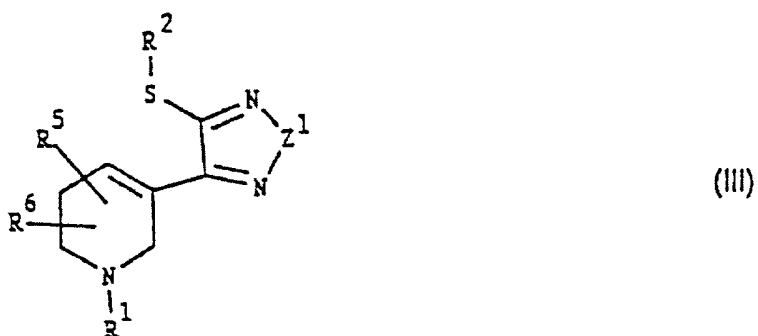
ve kterém Z^1 , R, R^5 a R^6 mají význam uvedený výše, s alkylhalogenidem a redukcí takto vzniklé sloučeniny s hydridovými ionty za vzniku sloučeniny obecného vzorce I

5



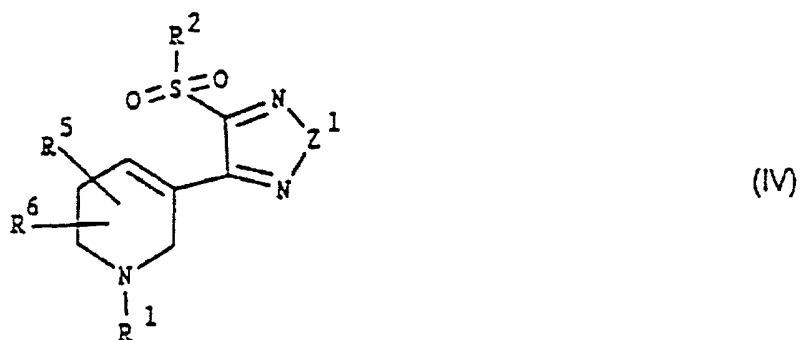
kde Z^1 , R, R^1 , R^5 a R^6 mají význam uvedený výše, nebo

10 b) oxidací sloučeniny obecného vzorce III



ve kterém Z^1 , R^1 , R^5 a R^6 mají význam uvedený výše, obvyklými způsoby, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV

15



a následujícím vytěsněním skupiny $-SO_2-R^2$ příslušným nukleofilem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

20

Vynález zahrnuje rovněž stereoisomerní formy sloučenin obecného vzorce I a také racemáty.

V dalším jsou uvedeny konkrétní příklady přípravy sloučenin podle vynálezu, které rozsah vynálezu nijak neomezuje, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter.

5 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

10 A. 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku chloridu siřného (2,4 ml, 30 mmol) v N,N-dimethylformamidu (5 ml) se pomalu přidá alfa-aminoalfa-(3-pyridyl)acetonitril (Archive de Pharmazie 289 (4) 1956)) (1,70 g, 10 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Přidá se voda (20 ml) a vodná fáze se
15 extrahuje etherem a etherová fáze se odebere. K vodné fázi se přidá 50% roztok hydroxidu sodného tak, aby pH bylo větší než 9. Vodná fáze se několikrát extrahuje etherem a etherová fáze se suší a odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methylenchloridu (1:1)). Sloučenina uvedená v názvu se získá v 45 % (880 mg) výtěžku. M⁺: 197.

20 B. 3-(3-methoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku sodíku (460 mg, 20 mmol) v methanolu (10 ml) se přidá 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin (750 mg, 3,8 mmol). Směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu 1 hodiny a potom se
25 odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje se methylenchloridem. Spojené organické fáze se suší a odpaří a získá se sloučenina uvedená v názvu, která krystaluje z petroletheru v 630 mg (86 %) výtěžku.

30 C. 3-(3-methoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,37 ml, 6 mmol) a 3-(3-methoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (500 mg, 2,5 mmol) v acetonu (10 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 1,0 g (100 %).

35 D. Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-methoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (460 mg, 12 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-methoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (1,0 g, 3 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se
40 míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se methylenchloridem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 390 mg (teplota tání 150 °C, M⁺: 211, sloučenina 1).

45 Příklad 2

A. 3-(3-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku sodíku (440 mg, 17 mmol) v ethanolu (10 ml) se přidá 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin (540 mg, 3,3 mmol). Směs se míchá při teplotě 40 °C po dobu 10 hodin a potom se
50 odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje se methylenchloridem. Spojené organické fáze se suší a odpaří a získá se 520 mg (76 %) sloučeniny uvedené v názvu.

B. 3-(3-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,3 ml, 5 mmol) a 3-(3-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (520 mg, 2,5 mmol) v acetonu (10 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,72 g (83 %).

C. Oxalát 3-(3-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (300 mg, 8 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,72 g, 2 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se methylenchloridem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO_2 , eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu a rekrystalizuje se z methanolu. Výtěžek: 190 mg (teplota tání 137 °C, M^+ : 225, sloučenina 2).

Příklad 3

A. 3-(3-propoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku sodíku (440 mg, 17 mmol) v 1-propanolu (10 ml) se přidá 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin (650 mg, 3,3 mmol). Směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu 2 hodin a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje se methylenchloridem. Spojené organické fáze se suší a odpaří a získá se 700 mg (96 %) sloučeniny uvedené v názvu.

B. 3-(3-propoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,37 ml, 6 mmol) a 3-(3-propoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (700 mg, 3,1 mmol) v acetonu (10 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,98 g (88 %)

C. Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-propoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (380 mg, 10 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-propoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (980 mg, 2,7 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C 1 hodinu. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO_2 , eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 440 mg (teplota tání 148 °C, M^+ : 239, sloučenina 3).

Příklad 4

A. 3-(3-butoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku sodíku (290 mg, 12,5 mmol) v n-butanolu (10 ml) se přidá 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin (490 mg, 2,5 mmol). Směs se míchá při teplotě 25 °C po dobu 18 hodin a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje se methylenchloridem. Spojené organické fáze se suší a odpaří a získá se 580 mg (100 %) sloučeniny uvedené v názvu.

B. 3-(3-butoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,3 ml, 5 mmol) a 3-(3-butoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (580 mg, 2,5 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,60 g (64 %)

5

C. Oxalát 3-(3-butoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (240 mg, 6,4 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-butoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,6 g, 1,6 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C 1 hodinu. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 280 mg (teplota tání 158 °C, M⁺: 253, sloučenina 4).

15

Příklad 5

A. 3-(3-isopropoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku sodíku (290 mg, 12,5 mmol) v isopropanolu (10 ml) se přidá 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin (490 mg, 2,5 mmol). Směs se míchá při teplotě 25 °C po dobu 18 hodin a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Spojené organické fáze se suší a odpaří a získá se 540 mg (98 %) sloučeniny uvedené v názvu.

B. 3-(3-isopropoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,3 ml, 5 mmol) a 3-(3-isopropoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (540 mg, 2,4 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,68 g (77 %).

30

C. Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-isopropoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (280 mg, 7,2 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-isopropoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (650 mg, 1,8 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C 1 hodinu. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 280 mg (teplota tání 164 °C, M⁺: 253, sloučenina 5).

40

Příklad 6

A. 3-(3-pentyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

45

K roztoku sodíku (230 mg, 10 mmol) v 1-pentanolu (20 ml) se přidá 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin (490 mg, 2,5 mmol). Směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu 3 hodin a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje se methylenchloridem. Spojené organické fáze se suší a odpaří a získá se požadovaná sloučenina.

B. 3-(3-pentyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,3 ml, 5 mmol) a 3-(3-pentyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (620 mg, 2,5 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,81 g (84 %).

C. Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-pentyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (300 mg, 8 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-pentyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,81 g, 2 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C 1 hodinu. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se etherem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu a rekrystaluje se z methanolu. Výtěžek: 220 mg (teplota tání 150 °C, M⁺: 267, sloučenina 6).

Příklad 7

A. 3-(3-isobutoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku sodíku (230 mg, 10 mmol) v isobutanolu (10 ml) se přidá 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin (490 mg, 2,5 mmol). Směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu 3 hodin a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje se methylenchloridem. Spojené organické fáze se suší a odpaří a získá se požadovaná sloučenina.

B. 3-(3-isobutoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,6 ml, 10 mmol) a 3-(3-isobutoxy-1,2-thiadiazol-4-yl)pyridinu (588 mg, 2,5 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,88 g (87 %).

C. Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-isobutoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (160 mg, 4,3 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-isobutoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,82 g, 2,2 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C 1 hodinu. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 400 mg (teplota tání 135 °C, M⁺: 253, sloučenina 7).

Příklad 8

A. 3-(3-isopentyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku sodíku (230 mg, 10 mmol) v isopentanolu (20 ml) se přidá 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin (490 mg, 2,5 mmol). Směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu 2 hodin a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje se etherem. Spojené organické fáze se suší a odpaří a získá se požadovaná sloučenina.

B. 3-(3-isopentyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,5 ml, 10 mmol) a 3-(3-isopentyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (622 mg, 2,5 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,78 g (81 %).

C. Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-isopentyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (150 mg, 4 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-isopentyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (780 mg, 2 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C 1 hodinu. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 350 mg (teplota tání 152 °C, M⁺: 267, sloučenina 8).

Příklad 9

A. 3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku sodíku (230 mg, 10 mmol) v 1-hexanolu (15 ml) se přidá 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin (490 mg, 2,5 mmol). Směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu 2 hodin a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje se etherem. Spojené organické fáze se suší a odpaří a získá se požadovaná sloučenina.

B. 3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,5 ml, 7,5 mmol) a 3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (688 mg, 2,5 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,81 g (80 %).

C. Oxalát 3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (230 mg, 6 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (810 mg, 2 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 350 mg (teplota tání 148 °C, M⁺: 281, sloučenina 9).

Příklad 10

A. 3-(3-benzyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku sodíku (490 mg, 2,5 mmol) v benzylalkoholu (15 ml) se přidá 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin (490 mg, 2,5 mmol). Směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu 2 hodin a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje se etherem. Spojené organické fáze se suší a odpaří a získá se požadovaná sloučenina.

B. 3-(3-benzyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,5 ml, 7,5 mmol) a 3-(3-benzyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (673 mg, 2,5 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,75 g (73 %).

C. Oxalát 3-(3-benzyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (230 mg, 6 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-benzyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (750 mg, 1,8 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 340 mg (teplota tání 149 °C, M⁺: 287, sloučenina 10).

Příklad 11

A. 3-(3-(3-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku 3-buten-1-olu (540 mg, 7,5 mmol) a hydridu sodného (180 mg, 7,5 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (490 mg, 2,5 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Přidá se voda a směs se extrahuje ethyletherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá 650 mg sloučeniny uvedené v názvu.

B. 3-(3-(3-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,5 ml, 7,5 mmol) a 3-(3-(3-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (583 mg, 2,5 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 890 mg (96 %).

C. Oxalát 3-(3-(3-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (210 mg, 5,5 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(3-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (1,03 g, 2,8 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 380 mg (teplota tání 141 °C, M⁺: 251, sloučenina 11).

Příklad 12

A. 3-(3-(2-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku 2-buten-1-olu (530 mg, 7,5 mmol) a hydridu sodného (180 mg, 7,5 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (490 mg, 2,5 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

B. 3-(3-(2-butinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,5 ml, 7,5 mmol) a 3-(3-(2-butinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (578 mg, 2,5 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,88 g (95 %).

C. Oxalát 3-(3-(2-butinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (180 mg, 4,7 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(2-butinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,88 g, 2,35 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu a rekrystalizací z methanolu se získá sloučenina uvedená v názvu. Výtěžek: 140 mg (teplota tání 158 °C, M⁺: 249, sloučenina 12).

Příklad 13

A. 3-(3-propargyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku propargylalkoholu (420 mg, 7,5 mmol) a hydridu sodného (180 mg, 7,5 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (490 mg, 2,5 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá 530 mg (98 %) sloučeniny uvedené v názvu.

B. 3-(3-propargyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,45 ml, 7,2 mmol) a 3-(3-propargyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (430 mg, 2,4 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,58 g (67 %).

C. Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-propargyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (230 mg, 6 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-propargyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,68 g, 1,9 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 200 mg (teplota tání 155 °C, M⁺: 235, sloučenina 13).

Příklad 14

A. 3-(3-cyklopropylmethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku cyklopropylmethanolu (360 mg, 5 mmol) a hydridu sodného (110 mg, 5 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (490 mg, 2,5 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá 400 mg (69 %) sloučeniny uvedené v názvu.

B. 3-(3-cyklopropylmethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,25 ml, 4 mmol) a 3-(3-cyklopropylmethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (400 mg, 1,7 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 36 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,41 g (65 %).

C. Oxalát 3-(3-cyklopropylmethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (170 mg, 4,4 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-cyklopropylmethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methyl pyridiniumjodidu (410 mg, 1,1 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 130 mg (teplota tání 153 °C, M⁺: 251, sloučenina 14).

Příklad 15

A. 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (1,98 g, 10 mmol) a methyljodidu (4,25 g, 30 mmol) v acetonu (10 ml) se míchá při teplotě místnosti 16 hodin. Sraženina se odfiltruje a získá se 3,40 g (100 %) sloučeniny uvedené v názvu.

B. Oxalát 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

K suspenzi tetrahydroboritanu sodného (330 mg, 8,6 mmol) v ethanolu (20 ml) se přidá při teplotě 0 °C 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid (1,46 g, 4,3 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Přidá voda a směs extrahuje ethylacetátem. Po vysušení se ethylacetátová fáze odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 880 mg (95 %) (teplota tání 124 °C, M⁺: 215 a 217, sloučenina 16).

C. Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-(3-methoxyethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridinu

K roztoku sodíku (120 mg, 5 mmol) v 2-methoxyethanolu (10 ml) se přidá oxalát 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (310 mg, 1 mmol). Směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu 18 hodin a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Spojené organické fáze se suší a odpaří. Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 270 mg (teplota tání 152,1 °C, M⁺: 253, sloučenina 15).

D. Hydrochlorid 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridinu

K roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (670 mg, 3,1 mmol) v 1,2-dichlorethanu (20 ml) se přidá při teplotě 0 °C roztok 1-chlorethylchlorformiátu (440 mg, 3,1 mmol) v 1,2-dichlorethanu. Reakční směs se zahřívá na teplotu 40 °C po dobu 2 hodin a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí v methanolu a zahřívá se při refluxu 1 hodinu. Po ochlazení na teplotu místnosti se sraženina odfiltruje. Výtěžek 320 mg (41 %) (teplota tání 224 °C, M⁺: 201 a 203, sloučenina 17).

E. Oxalát 3-(3-butoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridinu

K roztoku sodíku (150 mg, 6,5 mmol) v 1-butanolu (15 ml) se přidá hydrochlorid 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridinu (240 mg, 1 mmol). Směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu 1 hodiny a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Ethylacetátová fáze se suší a odpaří a získá se olej (200 mg). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 170 mg (52 %) (teplota tání 173-174 °C, M^+ : 239, sloučenina 18).

10

Příklad 16

A. 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-ethylpyridiniumjodid

Roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (1,13 g, 5,7 mmol) a ethyljodidu (22,65 g, 17 mmol) v acetonu (15 ml) se míchá při teplotě 40 °C po dobu 16 hodin. Sraženina se odfiltruje a získá se 510 g (26 %) sloučeniny uvedené v názvu.

20

B. Oxalát 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-ethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinu.

K suspenzi tetrahydroboritanu sodného (170 mg, 4,5 mmol) v ethanolu (10 ml) se přidá při teplotě 0 °C 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-ethylpyridiniumjodid (510 mg, 1,5 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Přidá se voda a směs extrahuje ethylacetátem. Po vysušení se ethylacetátová fáze odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO_2 , eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 70 mg (teplota tání 143 °C, M^+ : 229 a 231, sloučenina 19).

30

Příklad 17

A. 3-(3-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-ethylpyridiniumjodid

Roztok 3-(3-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (0,90 g, 4,3 mmol) a ethyljodidu (2,03 g, 13 mmol) v acetonu (4 ml) se míchá při teplotě 40 °C po dobu 16 hodin. Sraženina se odfiltruje a získá se 1,34 g (86 %) sloučeniny uvedené v názvu.

B. Oxalát 3-(3-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-ethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinu.

K suspenzi tetrahydroboritanu sodného (410 mg, 10,8 mmol) v ethanolu (10 ml) se přidá při teplotě 0 °C 3-(3-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-ethylpyridiniumjodid (1,32 g, 3,6 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Přidá se voda a směs extrahuje ethylacetátem. Po vysušení se ethylacetátová fáze odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO_2 , eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 0,49 g (teplota tání 120-122 °C, M^+ : 239, sloučenina 20).

Přesně stejným způsobem se připraví následující sloučeniny:

Oxalát 3-(3-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-ethylpyridinu z 3-(3-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 134-135 °C. Sloučenina 209.

Oxalát 3-(3-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-ethylpyridinu z 3-(3-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 151-152 °C. Sloučenina 210.

Oxalát 3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-ethylpyridinu z 3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 138-139 °C. Sloučenina 211.

5

Příklad 18

Oxalát 3-(3-heptyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridinu

- 10 K roztoku sodíku (120 mg, 5 mmol) v 1-heptanolu (10 ml) se přidá oxalát 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (310 mg, 1 mmol). Reakční směs s míchá při teplotě 50 °C po dobu 18 hodin a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Ethylacetátová fáze se suší a odpaří a získá se olej. Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 270 mg (70 %) (teplota tání 152 °C, M^+ : 239, sloučenina 21).
- 15

Příklad 19

- 20 A. 3-(3-(3-pentinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku 3-pentin-1-olu (750 mg, 9 mmol a hydridu sodného (310 mg, 9 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (590 mg, 3 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

25

B. 3-(3-(3-pentinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

- 30 Směs methyljodidu (0,6 ml, 9 mmol) a 3-(3-(3-pentinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) v acetonu (10 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,68 g (59 %).

C. Oxalát 3-(3-(3-pentinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

35

- Tetrahydroboritan sodný (150 mg, 4 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(3-pentinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,68 g, 1,7 mmol) v ethanolu (99,9 %, 15 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO_2 , eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 240 mg (teplota tání 166-167 °C, M^+ : 263, sloučenina 22).
- 40

45 Příklad 20

A. 3-(3-(4-pentenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

- 50 K roztoku 4-penten-1-olu (640 mg, 7,5 mmol a hydridu sodného (260 mg, 7,5 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (490 mg, 2,5 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

B. 3-(3-(4-pentenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,5 ml, 7,5 mmol) a 3-(3-(4-pentenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (2,5 mmol) v acetonu (10 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,67 g (69 %).

C. Oxalát 3-(3-(4-pentenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (150 mg, 4 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(4-pentenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,67 g, 1,7 mmol) v ethanolu (99,9 %, 15 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 150 mg (teplota tání 141-142 °C, M⁺: 265, sloučenina 23).

Příklad 21

A. 3-(3-(2-propenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku allylalkoholu (650 mg, 9 mmol) a hydridu sodného (310 mg, 9 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (590 mg, 3 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

B. 3-(3-(2-propenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,4 ml, 6 mmol) a 3-(3-(2-propenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,96 g (88 %).

C. Oxalát 3-(3-(2-propenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (210 mg, 5,5 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(2-propenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,96 g, 2,6 mmol) v ethanolu (99,9 %, 25 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 270 mg (teplota tání 136-137 °C, M⁺: 237, sloučenina 24).

Příklad 22

A. 3-(3-oktyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku sodíku (350 mg, 15 mmol) v 1-oktanolu (10 ml) se přidá 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin (590 mg, 3 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu 1 hodiny a odpaří se. Zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje se methylenchloridem. Spojené organické fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

B. 3-(3-oktyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (1 ml, 15 mmol) a 3-(3-oktyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,81 g (62 %).

C. Oxalát 3-(3-(2-oktyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (210 mg, 5,6 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-oktyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,81 g, 1,87 mmol) v ethanolu (99,9 %, 10 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 330 mg (teplota tání 144-145 °C, M⁺: 309, sloučenina 25).

Příklad 23

A. 3-(3-(3-hexinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku 3-hexin-1-olu (880 mg, 9 mmol) a hydridu sodného (310 mg, 9 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (590 mg, 3 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

B. 3-(3-(3-hexinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (1 ml, 15 mmol) a 3-(3-(3-hexinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,85 g (71 %).

C. Oxalát 3-(3-(3-hexinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (190 mg, 5 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(2-hexinyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,85 g, 2,1 mmol) v ethanolu (99,9 %, 10 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 350 mg (teplota tání 174-175 °C, M⁺: 277, sloučenina 26).

Příklad 24

A. 3-(3-(3-methyl-2-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku 3-methyl-2-buten-1-olu (780 mg, 9 mmol) a hydridu sodného (310 mg, 9 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (590 mg, 3 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 0,3 hodiny. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

B. 3-(3-(3-methyl-2-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (1 ml, 15 mmol) a 3-(3-(3-methyl-2-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) v acetonu (3 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,92 g (79 %).

C. Oxalát 3-(3-(3-methyl-2-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (220 mg, 6 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(3-methyl-2-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,92 g, 2,3 mmol) v ethanolu (99,9 %, 15 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 0,5 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 380 mg (teplota tání 150-151 °C, M⁺: 265, sloučenina 27).

Příklad 25

A. 3-(3-(3-butenyl-2-oxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku 3-buten-2-olu (650 mg, 9 mmol) a hydridu sodného (310 mg, 9 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (590 mg, 3 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

B. 3-(3-(3-butenyl-2-oxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (1 ml, 15 mmol) a 3-(3-(3-butenyl-2-oxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) v acetonu (3 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,73 g (65 %).

C. Oxalát 3-(3-(3-butenyl-2-oxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (190 mg, 5 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(3-butenyl-2-oxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,73 g, 1,9 mmol) v ethanolu (99,9 %, 15 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 0,5 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 270 mg (teplota tání 134-135 °C, M⁺: 251, sloučenina 28).

Příklad 26

A. 3-(3-(4-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku 4-hexen-1-olu (900 mg, 9 mmol) a hydridu sodného (310 mg, 9 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (590 mg, 3 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Přidá

se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

B. 3-(3-(4-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (1 ml, 15 mmol) a 3-(3-(4-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,54 g (45 %).

C. Oxalát 3-(3-(4-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (150 mg, 4 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(4-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,54 g, 1,3 mmol) v ethanolu (99,9 %, 15 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 0,5 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 190 mg (teplota tání 151-152 °C, M⁺: 279, sloučenina 29).

Příklad 27

A. trans-3-(3-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku trans-3-hexen-1-olu (900 mg, 9 mmol) a hydridu sodného (310 mg, 9 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (590 mg, 3 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

B. trans-3-(3-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (1 ml, 15 mmol) a trans-3-(3-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,90 g (75 %).

C. Oxalát trans-3-(3-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (190 mg, 5 mmol) se přidá k roztoku trans-3-(3-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,90 g, 2,2 mmol) v ethanolu (99,9 %, 15 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 0,5 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 420 mg (teplota tání 163-164 °C, M⁺: 279, sloučenina 30).

Příklad 28

A. cis-3-(3-(2-pentenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku cis-2-penten-1-olu (780 mg, 9 mmol) a hydridu sodného (310 mg, 9 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (590 mg, 3 mmol)

v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

5 B. cis-3-(3-(2-pentenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (1 ml, 15 mmol) a cis-3-(3-(2-pentenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,53 g (46 %).

10

C. Oxalát cis-3-(3-(2-pentenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

15 Tetrahydroboritan sodný (150 mg, 4 mmol) se přidá k roztoku cis-3-(3-(2-pentenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,53 g, 1,3 mmol) v ethanolu (99,9 %, 15 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 0,5 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 210 mg (teplota tání 143-144 °C, M⁺: 265, sloučenina 31).

20

Příklad 29

25 A. cis-3-(3-(2-hexenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku cis-2-hexen-1-olu (900 mg, 9 mmol) a hydridu sodného (310 mg, 9 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (590 mg, 3 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

30

B. cis-3-(3-(2-hexenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

35 Směs methyljodidu (0,5 ml, 7,5 mmol) a cis-3-(3-(2-hexenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) v acetonu (4 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se.

40 C. Oxalát cis-3-(3-(2-hexenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

45 Tetrahydroboritan sodný (150 mg, 4 mmol) se přidá k roztoku cis-3-(3-(2-hexenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,6 g, 1 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 0,5 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 150 mg (teplota tání 122-123 °C, M⁺: 279, sloučenina 32).

Příklad 30

A. 3-(3-(5-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

- 5 K roztoku 5-hexen-1-olu (900 mg, 9 mmol) a hydridu sodného (310 mg, 9 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (590 mg, 3 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

10

B. 3-(3-(5-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

- Směs methyljodidu (0,5 ml, 7,5 mmol) a 3-(3-(5-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,75 g (62 %).

15

C. Oxalát 3-(3-(5-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

- 20 Tetrahydroboritan sodný (150 mg, 4 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(5-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,75 g, 1,8 mmol) v ethanolu (99,9 %, 15 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 0,5 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 250 mg (teplota tání 137-138 °C, M⁺: 279, sloučenina 33).

25

Příklad 31

30 A. cis-3-(3-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

- K roztoku cis-3-hexen-1-olu (900 mg, 9 mmol) a hydridu sodného (310 mg, 9 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (590 mg, 3 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

35

B. cis-3-(3-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

- 40 Směs methyljodidu (0,5 ml, 7,5 mmol) a cis-3-(3-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,9 g (46 %).

45 C. Oxalát cis-3-(3-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

- Tetrahydroboritan sodný (230 mg, 6 mmol) se přidá k roztoku cis-3-(3-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,90 g, 2,2 mmol) v ethanolu (99,9 %, 15 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 0,5 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 300 mg (teplota tání 149-150 °C, M⁺: 279, sloučenina 34).

50

Příklad 32

A. trans-3-(3-(2-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

- 5 K roztoku trans-2-hexen-1-olu (900 mg, 9 mmol) a hydridu sodného (310 mg, 9 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (590 mg, 3 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

10

B. trans-3-(3-(2-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

- Směs methyljodidu (0,5 ml, 7,5 mmol) a trans-3-(3-(2-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina
15 uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 1,09 g (90 %).

C. Oxalát trans-3-(3-(2-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

- 20 Tetrahydroboritan sodný (270 mg, 4 mmol) se přidá k roztoku trans-3-(3-(2-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (1,09 g, 2,7 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 0,5 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)).
25 Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 400 mg (teplota tání 130-131 °C, M⁺: 279, sloučenina 35).

Příklad 33

30

A. 3-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

- K roztoku 1-butanthiolu (2,7 g, 30 mmol) a hydridu sodného (1,2 g, 30 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (1,2 g, 6 mmol)
35 v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 0,5 hodiny. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluent: směs ethylacetátu a methylenchloridu (1:1)) a získá sloučenina uvedená v názvu.

40

B. 3-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridiniumjodid

- Směs methyljodidu (1 ml, 15 mmol) a 3-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridinu (6 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 1,2 g (74 %).

45

C. Oxalát 3-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

- Tetrahydroboritan sodný (380 mg, 10 mmol) se přidá k roztoku 3-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (1,2 g, 4,4 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá
50 při teplotě -10 °C po dobu 0,5 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 430 mg (teplota tání 189-190 °C, M⁺: 181, sloučenina 36).

Příklad 34

Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu

- 5 K roztoku 3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (0,70 g, 2,4 mmol) v 1,2-dichlorethanu (20 ml) se přidá při teplotě 0 °C roztok 1-chlorethyl-chlorformiátu (0,35 g, 2,4 mmol). Reakční směs se zahřívá na teplotu 40 °C po dobu 2 hodin a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí v methanolu a zahřívá se při refluxu 1 hodinu a odpaří se. Zbytek se rozpustí ve zředěném hydroxidu sodném a extrahuje se etherem. Spojené organické
- 10 fáze se suší a odpaří. Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 620 mg (72 %). (Teplota tání 157-159 °C, M⁺: 267, sloučenina 37).

Přesně stejným způsobem se připraví následující sloučeniny:

- 15 Hydrochlorid 3-(3-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridinu. Teplota tání 217-218 °C. Sloučenina 215.

Hydrochlorid 3-(3-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridinu. Teplota tání 181-182 °C. Sloučenina 216.

- 20 Oxalát 3-(3-propylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridinu. Teplota tání 190-191 °C. Sloučenina 217.

25 Oxalát 3-(3-butylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridinu. Teplota tání 182-183 °C. Sloučenina 218.

Oxalát 3-(3-pentylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridinu. Teplota tání 181-182 °C. Sloučenina 219.

- 30 Oxalát 3-(3-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridinu. Teplota tání 173-175 °C. Sloučenina 220.

Oxalát 3-(3-(4-pentynylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridinu. Teplota tání 140-142 °C. Sloučenina 221.

- 35 Hydrochlorid 3-(3-(2,2,2-trifluorethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridinu. Teplota tání 105-110 °C. Sloučenina 222.

40 Hydrochlorid 3-(3-(2,2,2-trifluorethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridinu. Teplota tání 149-151 °C. Sloučenina 223.

Oxalát 3-(3-(2-fenoxyethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridinu. Teplota tání 191-192 °C. Sloučenina 224.

45 Příklad 35

A. 3-(3-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-pyridin

- 50 K roztoku sodíku (210 mg, 9 mmol) v 2-(2-methoxyethoxy)ethanolu (10 ml) se přidá 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin (590 mg, 3 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu 4 hodin a odpaří se. Zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje etherem. Spojené etherové fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

B. 3-(3-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,5 ml, 9 mmol) a 3-(3-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) v acetonu (10 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 0,76 g (60 %).

C. Oxalát 3-(3-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (150 mg, 4 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,76 g, 1,8 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 70 mg (teplota tání 142-143 °C, M⁺: 299, sloučenina 38).

Příklad 36

A. 3-(3-(3-ethoxy-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku 3-ethoxy-1-propanolu (940 mg, 9 mmol) a hydridu sodného (310 mg, 9 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (590 mg, 3 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

B. 3-(3-(3-ethoxy-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,5 ml, 9 mmol) a 3-(3-(3-ethoxy-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se.

C. Oxalát 3-(3-(3-ethoxy-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (190 mg, 5 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(3-ethoxy-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (3 mmol) v ethanolu (99,9 %, 15 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 210 mg (teplota tání 149-150 °C, M⁺: 283, sloučenina 39).

Příklad 37

A. 3-(3-(2-ethoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku 2-ethoxyethanolu (1,08 g, 12 mmol) a hydridu sodného (410 mg, 12 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (790 mg, 4 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Přidá

se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

B. 3-(3-(2-ethoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,5 ml, 9 mmol) a 3-(3-(2-ethoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (4 mmol) v acetonu (3 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 1,45 g (92 %)

C. Oxalát 3-(3-(2-ethoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (350 mg, 9 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(2-ethoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (1,45 g, 3,7 mmol) v ethanolu (99,9 %, 15 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 640 mg (teplota tání 153-156 °C, M⁺: 269, sloučenina 40).

Příklad 38

A. 3-(3-(2-butoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku 2-butoxyethanolu (1,06 g, 9 mmol) a hydridu sodného (310 mg, 9 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (590 mg, 3 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

B. 3-(3-(2-butoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,5 ml, 9 mmol) a 3-(3-(2-butoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) v acetonu (4 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 1,07 g (85 %)

C. Oxalát 3-(3-(2-butoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

Tetrahydroboritan sodný (230 mg, 6 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(2-butoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (1,07 g, 2,5 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 490 mg (teplota tání 152-153 °C, M⁺: 297, sloučenina 41).

Příklad 39

A. 3-(3-(2-(2-butoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

5 K roztoku 2-(2-butoxyethoxy)ethanolu (1,46 g, 9 mmol) a hydridu sodného (310 mg, 9 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (590 mg, 3 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

10

B. 3-(3-(2-(2-butoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,5 ml, 9 mmol) a 3-(3-(2-(2-butoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina
15 uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se.

C. Oxalát 3-(3-(2-(2-butoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

20 Tetrahydroboritan sodný (230 mg, 6 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(2-(2-butoxyethoxy)-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (3 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená
25 v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 340 mg (teplota tání 90-91 °C, M⁺: 341, sloučenina 42).

Příklad 40

30

A. 3-(3-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku 2-(2-ethoxyethoxy)ethanolu (1,21 g, 9 mmol) a hydridu sodného (310 mg, 9 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (590 mg,
35 3 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

B. 3-(3-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

40

Směs methyljodidu (0,5 ml, 9 mmol) a 3-(3-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina
uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se.

C. Oxalát 3-(3-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

45 Tetrahydroboritan sodný (230 mg, 6 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(2-(2-ethoxyethoxy)-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (3 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená
50 v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 290 mg (teplota tání 115-116 °C, M⁺: 313, sloučenina 43).

Příklad 41

A. 3-(3-(4-methylpiperidino)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

- 5 Roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (10,80 g, 4 mmol) a 4-methylpiperidinu (1,96 g, 20 mmol) v DMF (10 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 3 hodin. Po odpaření se ke zbytku přidá voda a extrahuje se etherem. Spojené a vysušené organické fáze se odpaří a zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluent: směs ethylacetátu a methylenchloridu (1:2)). Výtěžek 0,8 g (77 %).

10

B. 3-(3-(4-methylpiperidino)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

- Směs methyljodidu (0,5 ml, 8 mmol) a 3-(3-(4-methylpiperidino)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (0,8 g, 3,1 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 1,14 g (92 %).

15

C. Oxalát 3-(3-(4-methylpiperidino)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

- 20 Tetrahydroboritan sodný (270 mg, 7 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(4-methylpiperidino)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (1,14 g, 2,8 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená
- 25 v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 450 mg (teplota tání 106-107 °C, M⁺: 278, sloučenina 44).

Příklad 42

30

A. 3-(3-morfolino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

- Roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (0,59 g, 3 mmol) a morfolinu (1,3 g, 15 mmol) v DMF (5 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 3 hodin. Po odpaření se ke zbytku přidá voda a extrahuje se etherem. Spojené a vysušené organické fáze se odpaří a zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluent: směs ethylacetátu a methylenchloridu (1:1)). Výtěžek 0,68 g (91 %).

35

B. 3-(3-morfolino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

40

- Směs methyljodidu (0,5 ml, 8 mmol) a 3-(3-morfolino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (680 mg, 2,7 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se srazí z roztoku a odfiltruje se. Výtěžek 1,0 g (94 %).

45

C. Oxalát 3-(3-morfolino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

- Tetrahydroboritan sodný (380 mg, 10 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-morfolino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (1,53 g, 3,9 mmol) v ethanolu (99,9 %, 30 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená
- 50 v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 470 mg (teplota tání 177-178 °C, M⁺: 266, sloučenina 45).

Příklad 43

A. 3-(3-hexylamino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

- 5 Roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (0,59 g, 3 mmol) a hexylaminu (1,52 g, 15 mmol) v DMF (5 ml) zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 48 hodin. Po odpaření se ke zbytku přidá voda a extrahuje se etherem. Spojené a vysušené organické fáze se odpaří získá se sloučenina uvedená v názvu.

10 B. 3-(3-hexylamino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,6 ml, 9,6 mmol) a 3-(3-hexylamino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3,2 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin a odpaří se.

15 C. Oxalát 3-(3-hexylamino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

- Tetrahydroboritan sodný (380 mg, 10 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-hexylamino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (4,2 mmol) v ethanolu (99,9 %, 25 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 490 mg (teplota tání 102-103 °C, M⁺: 280, sloučenina 46).

25 Příklad 44

A. 3-(3-propylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

- 30 Hydrogensulfid sodný (220 mg, 3 mmol) se přidá během 30 minut při teplotě místnosti k roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (0,59 g, 3 mmol) v DMF (20 ml). Přidá se uhličitán draselný (1,24 g, 9 mmol) a jodproan (0,76 g, 4,5 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 30 minut. Přidá se voda a směs se extrahuje se etherem. Spojené a vysušené organické fáze se odpaří a získá se sloučenina uvedená v názvu. Výtěžek 0,63 g (89 %)

35 B. 3-(3-propylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Směs methyljodidu (0,5 ml, 8 mmol) a 3-(3-propylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (0,63 g, 2,6 mmol) v acetonu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin a odpaří se.

40 C. Oxalát 3-(3-propylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

- 45 Tetrahydroboritan sodný (200 mg, 5 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-propylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (2,6 mmol) v ethanolu (99,9 %, 15 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 310 mg (teplota tání 138-139 °C, M⁺: 255, sloučenina 47).

Příklad 45

A. 3-(3-butylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

5 Hydrogensulfid sodný (0,5 g, 6,8 mmol) se přidá během 30 minut při teplotě místnosti k roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (0,5 g, 2,5 mmol) v DMF (20 ml). Přidá s uhličitan draselný (2 g, 14,5 mmol) a butyljodid (1 ml, 8,8 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 10 minut. Přidá se voda (50 ml) a směs se extrahuje etherem. Spojené a vysušené organické fáze se odpaří získá se sloučenina uvedená v názvu. Výtěžek 0,6 g.

10

B. 3-(3-butylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Methyljodid (1 ml, 15 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-butylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (0,6 g, 2,3 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 48 hodin a odpaří se.

15

C. Oxalát 3-(3-butylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

20 Tetrahydroboritan sodný (250 mg, 6,2 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-butylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (2,3 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 300 mg (teplota tání 148-150 °C, M⁺: 269, sloučenina 48).

25

Příklad 46

A. 3-(3-methylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

30

Hydrogensulfid sodný (0,5 g, 6,8 mmol) se přidá během 30 minut při teplotě místnosti k roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (0,5 g, 2,5 mmol) v DMF (20 ml). Přidá s uhličitan draselný (2 g, 14,5 mmol) a methyljodid (1 ml, 15 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 10 minut. Přidá se voda (50 ml) a směs se extrahuje se etherem. Spojené a vysušené organické fáze se odpaří a získá se sloučenina uvedená v názvu. Výtěžek 0,5 g.

35

B. 3-(3-methylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

40 Methyljodid (1 ml, 15 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-methylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (0,5 g, 2,3 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 48 hodin a odpaří se.

40

C. Oxalát 3-(3-methylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

45 Tetrahydroboritan sodný (250 mg, 6,2 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-methylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (2,3 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek: 300 mg (teplota tání 169-170 °C, M⁺: 227, sloučenina 49).

50

Příklad 47

A. Alfa-oximido-3-pyridylacetonitril

- 5 3-pyridylacetonitril (47,2 g, 400 mmol) se rozpustí v roztoku hydroxidu sodného (16 g, 400 mmol) v methanolu (100 ml). Přes pyridylacetonitrilový roztok se při teplotě 0 °C probublává methylnitrit vznikající přikapáváním roztoku koncentrované kyseliny sírové (12,8 ml) a vody (26 ml) do roztoku dusitanu sodného (33,2 g, 480 mmol) ve vodě (20 ml) methanolu (20 ml). Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny a sraženina se
 10 odfiltruje. Sraženina se promyje malým množstvím methanolu a získá se žádaná sloučenina. Výtěžek 41,1 g (70 %). M^+ : 147.

B. Alfa-oximido-3-pyridylacetamidoxim

- 15 Směs alfa-oximino-3-pyridylacetonitrilu (41,0 g, 279 mmol), hydroxylaminhydrochloridu (21,5 g, 310 mmol) a octanu sodného (50,8 g, 620 mmol) v ethanolu (99,9 %, 500 ml) se refluxuje 4 hodiny. Po ochlazení se sraženina odfiltruje a suší. Sraženina obsahuje žádaný produkt a octan sodný (85 g, 168 %), M^+ : 180.

20 C. 3-(3-amino-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridin

- Surový alfa-oximino-3-pyridylacetamidoxim (5 g) a chlorid fosforečný (5 g) se refluxuje v suchém etheru (250 ml) po dobu 6 hodin. Přidá se voda a uhličitán draselný do alkalického pH a fáze se oddělí. Vodná fáze se extrahuje etherem a spojené etherové fáze se vysuší. Odpařením
 25 etherových fází se získá sloučenina uvedená v názvu. Výtěžek 850 mg. M^+ : 162.

D. 3-(3-amino-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

- K roztoku 3-(3-amino-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridinu (870 mg, 5,3 mmol) v acetonu (20 ml) se
 30 přidá methyljodid (990 μ l, 16 mmol) a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Sloučenina uvedená v názvu se vysráží a odfiltruje. Výtěžek 1,1 g (69 %).

E. Oxalát 3-(3-amino-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu

- 35 Tetrahydroboritan sodný (262 mg, 6,9 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-amino-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (1,05 g, 3,45 mmol) v methanolu (80 ml) při teplotě 0 °C. Po 15 minutách se přidá voda (40 ml) a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší, odpaří a čistí sloupcovou chromatografií (eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (2:1)). Sloučenina uvedená v názvu se získá krystalizací s kyselinou šťavelovou z acetonu. Výtěžek
 40 310 mg (50 %). (Teplota tání 181-183 °C, M^+ : 180, sloučenina 50).

Příklad 48

45 A. 3-(3-acetylamino-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridin

- Surový hydroximino-3-pyridylmethylamidoxim (4,5 g) a kyselina polyfosforečná (49 g) se míchají při teplotě 100 °C po dobu 18 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se pomalu do
 50 pH > 9, přidá vodný amoniak (25%) a sraženina se odfiltruje. Sraženina se rozpustí ve vodě a extrahuje se methylenchloridem. Organické fáze se suší a odpařením se získá sloučenina uvedená v názvu. Výtěžek 430 mg.

B. 3-(3-acetylamino-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Methyljodid (450 µl, 7,2 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-acetylamino-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridinu (490 mg, 2,4 mmol) v acetonu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin a sraženina se odfiltruje. Výtěžek 640 mg (77 %).

C. Oxalát 3-(3-acetylamino-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu

Tetrahydroboritan sodný (140 mg, 3,7 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-acetylamino-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (640 mg, 1,85 mmol) v methanolu (15 ml) při teplotě 0 °C. Po 15 minutách se přidá voda (10 ml) a reakční směs se extrahuje etherem. Spojené etherové fáze se suší a odpaří. Sloučenina uvedená v názvu se získá krystalizací s kyselinou šťavelovou z acetonu. Výtěžek 140 mg. (Teplota tání 180-184 °C, M⁺: 222, sloučenina 51).

15

Příklad 49

A. 3-(1,2,5-oxadiazol-3-yl)pyridin a 3-(3-chlor-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku 3-(3-amino-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridinu (1,0 g, 6,2 mmol) v ledové kyselině octové (16 ml) a koncentrované kyselině chlorovodíkové (5,2 ml) se při teplotě 0 °C přidá CuCl₂ (938 mg, 7 mmol) a měděné spirálky (100 mg). Po 10 minutách se přidá po kapkách při teplotě 5 °C roztok dusitanu sodného (483 mg, 7 mmol) ve vodě (3 ml). Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C dalších 30 minut. Přidá se vodný hydroxid sodný (2 N) do alkalického pH a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a odpaří a získá se směs sloučenin uvedených v názvu. Separací sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: ethylacetát) se získá chlorovaná sloučenina jako horní spot v 230 mg výtěžku a nesubstituovaný produkt, spodní spot, v 60 mg výtěžku.

30

B. 3-(3-chlor-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Methyljodid (1 ml, 15 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridinu (230 mg, 1,2 mmol) v acetonu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin a odpařením se získá sloučenina uvedená v názvu.

35

C. Oxalát 3-(3-chlor-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu

Tetrahydroboritan sodný (119 mg, 3,2 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (1,2 mmol) v methanolu (5 ml) při teplotě 0 °C. Po 15 minutách se přidá voda a reakční směs se extrahuje etherem. Spojené etherové fáze se suší a odpaří. Sloučenina uvedená v názvu se získá krystalizací s kyselinou šťavelovou z acetonu a rekrystalizací z acetonu. Výtěžek 60 mg. (Teplota tání 126-129 °C, M⁺: 198 a 200, sloučenina 52).

45

Příklad 50

B. 3-(1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Methyljodid (1 ml, 15 mmol) se přidá k roztoku 3-(1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridinu (430 mg, 2,9 mmol) v acetonu (20 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Produkt se vysráží z roztoku a sloučenina uvedená v názvu se odfiltruje. Výtěžek 700 mg (82 %).

50

C. Oxalát 3-(1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu

Tetrahydroboritan sodný (168 mg, 4,4 mmol) se přidá k roztoku 3-(1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (640 mg, 2,2 mmol) v methanolu (15 ml) a vodě (2 ml) při teplotě 0 °C. Po 15 minutách se přidá voda a reakční směs se extrahuje etherem. Spojené etherové fáze se suší a odpaří. Sloučenina uvedená v názvu se získá krystalizací s kyselinou šťavelovou z acetonu. Výtěžek 100 mg. (Teplota tání 238-240 °C, M^+ : 165, sloučenina 53).

10 Příklad 51

A. 3-(3-hexyloxy-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku sodíku (100 mg, 4,3 mmol) v 1-hexanolu (10 ml) se přidá 3-(3-chlor-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridin (180 mg, 1 mmol). Směs se míchá při teplotě 25 °C po dobu 18 hodin a odpaří se. Zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje se etherem. Spojené organické fáze se suší a odpařením se získá sloučenina uvedená v názvu.

B. 3-(3-hexyloxy-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Methyljodid (1 ml, 15 mmol) a 3-(3-hexyloxy-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridin (1 mmol) v acetonu (5 ml) se míchají při teplotě místnosti 18 hodin. Po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

25 C. Oxalát 3-(3-hexyloxy-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu

Tetrahydroboritan sodný (76 mg, 2 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-hexyloxy-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (1 mmol) v methanolu (5 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 15 minut. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se etherem. Spojené organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO_2 , eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 60 mg. (Teplota tání 143-147 °C, M^+ : 265, sloučenina 54).

35 Příklad 52

A. 3-(3-butyloxy-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku sodíku (150 mg, 6,5 mmol) v 1-hexanolu (5 ml) se přidá 3-(3-chlor-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridin (350 mg, 1,9 mmol). Směs se míchá při teplotě 25 °C po dobu 2 hodin a odpaří se. Zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje se etherem. Spojené organické fáze se suší a odpařením se získá sloučenina uvedená v názvu.

B. 3-(3-butyloxy-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Methyljodid (1 ml, 15 mmol) a 3-(3-butyloxy-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridin (1,9 mmol) v acetonu (10 ml) se míchají při teplotě místnosti 18 hodin. Po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

50 C. Oxalát 3-(3-butyloxy-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu

Tetrahydroboritan sodný (148 mg, 3,8 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-butyloxy-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (1,9 mmol) v methanolu (20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 15 minut. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se

etherem. Spojené organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 120 mg. (Teplota tání 132-135 °C, M⁺: 237, sloučenina 55).

5

Příklad 53

A. 3-(3-(3-hexinyloxy)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridin

10 K roztoku 3-hexin-1-olu (980 mg, 10 mmol) a hydridu sodného (230 mg, 10 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá roztok 3-(3-chlor-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridinu (450 mg, 2,5 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se suší a po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

15

B. 3-(3-(3-hexinyloxy)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Methyljodid (1,5 ml, 22 mmol) a 3-(3-(3-hexinyloxy)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridin (2,5 mmol) v acetonu (20 ml) se míchají při teplotě místnosti 18 hodin. Po odpaření se získá sloučenina uvedená v názvu.

20

C. Oxalát 3-(3-(3-hexinyloxy)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu

25 Tetrahydroboritan sodný (190 mg, 5 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(3-hexinyloxy)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (2,5 mmol) v methanolu (20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 15 minut. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se etherem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 50 mg. (Teplota tání 159-161 °C, M⁺: 261, sloučenina 56).

30

Příklad 54

3-(3-pentyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridiniumoxalát

35

K roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (450 mg, 1,5 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se pomalu přidává při teplotě 0 °C roztok pentylmagnesiumbromidu (1,5 mmol) v tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 10 minut a přidá se voda (20 ml). Produkt se extrahuje etherem (3 x 100 ml) a suché etherové fáze se odpaří. Zbytek krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 300 mg (58 %). Rekrystalizací z methanolu se získá sloučenina uvedená v názvu. Výtěžek 125 mg (24 %). (Teplota tání 156-157 °C, M⁺: 251, sloučenina 57).

40

45 Příklad 55

3-(3-heptyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridiniumoxalát

K roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (450 mg, 1,5 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se pomalu přidává při teplotě 0 °C roztok heptylmagnesiumbromidu (1,5 mmol) v tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 10 minut a přidá se voda (20 ml). Produkt se extrahuje etherem (3 x 100 ml) a suché etherové fáze se odpaří. Zbytek krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 400 mg (73 %). (Teplota tání 151-152 °C, M⁺: 251, sloučenina 58).

50

Příklad 56

3-(3-(5-hexenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridiniumoxalát

- 5 K roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (450 mg, 1,5 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se pomalu přidává při teplotě 0 °C roztok 5-hexenylmagnesiumbromidu (1,5 mmol) v tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 10 minut a přidá se voda (20 ml). Produkt se extrahuje etherem (3 x 100 ml) a suché etherové fáze se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)).
- 10 Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 340 mg (64 %). (Teplota tání 113-115 °C, M⁺: 263, sloučenina 59).

Příklad 57

3-(3-oktyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridiniumoxalát

- 15 K roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (450 mg, 1,5 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se pomalu přidává při teplotě 0 °C roztok oktylmagnesiumbromidu (1,5 mmol) v tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 10 minut a přidá se voda (20 ml). Produkt se extrahuje etherem (3 x 100 ml) a suché etherové fáze se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)).
- 20 Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 430 mg (75 %). (Teplota tání 157-158 °C, M⁺: 293, sloučenina 60).

Příklad 58

3-(3-isobutyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridiniumoxalát

- 30 K roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (300 mg, 1,5 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se pomalu přidává při teplotě 0 °C roztok isobutylmagnesiumbromidu (1,5 mmol) v tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 10 minut a přidá se voda (20 ml). Produkt se extrahuje etherem (3 x 100 ml) a suché etherové fáze se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)).
- 35 Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 350 mg (76 %). (Teplota tání 148-149 °C, M⁺: 237, sloučenina 61).

Příklad 59

3-(3-cyklopropylmethyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridiniumoxalát

- 45 K roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (300 mg, 1,4 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se pomalu přidává při teplotě 0 °C roztok cyklopropylmethylmagnesiumbromidu (1,5 mmol) v tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 10 minut a přidá se voda (20 ml). Produkt se extrahuje etherem (3 x 100 ml) a suché etherové fáze se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)).
- 50 Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 380 mg (83 %). (Teplota tání 147-148 °C, M⁺: 235, sloučenina 62).

Příklad 60

3-(3-propyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridiniumoxalát

- 5 K roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (450 mg, 1,5 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se pomalu přidává při teplotě 0 °C roztok propylmagnesiumbromidu (1,5 mmol) v tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 10 minut a přidá se voda (20 ml). Produkt se extrahuje etherem (3 x 100 ml) a suché etherové fáze se odpaří. Zbytek krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 350 mg (75 %). (Teplota tání 141-142 °C, M⁺: 223, sloučenina 63).
- 10

Příklad 61

- 15 A. 3-(3-oktylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

- Hydrogensulfid sodný (0,25 g, 3,3 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (0,59 g, 3 mmol) v DMF (20 ml) při teplotě místnosti a reakční směs se míchá 30 minut. Přidá se uhličitan draselný (1,24 g, 9 mmol) a 1-bromoctan (0,80 ml, 4,5 mmol) a reakční směs se míchá dalších 10 minut. Přidá se voda (50 ml) a extrahuje se etherem. Spojené organické fáze se suší a odpařením se získá sloučenina uvedená v názvu.
- 20

B. 3-(3-oktylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

- 25 Methyljodid (0,5 ml, 7,5 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-oktylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 48 hodin a odpaří se.

C. Oxalát 3-(3-oktylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu

- 30 Tetrahydroboritan sodný (270 mg, 7 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-oktylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (3 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 400 mg. (Teplota tání 121-122 °C, M⁺: 325, sloučenina 64).
- 35

Příklad 62

- 40 A. 3-(3-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

- Hydrogensulfid sodný (0,25 g, 3,3 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (0,59 g, 3 mmol) v DMF (20 ml) při teplotě místnosti a reakční směs se míchá 30 minut. Přidá se uhličitan draselný (1,24 g, 9 mmol) a ethyljodid (0,36 ml, 4,5 mmol) a reakční směs se míchá dalších 10 minut. Přidá se voda (50 ml) a extrahuje se etherem. Spojené organické fáze se suší a odpařením se získá sloučenina uvedená v názvu.
- 45

B. 3-(3-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

- 50 Methyljodid (0,5 ml, 7,5 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 48 hodin a odpaří se.

C. Oxalát 3-(3-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu

Tetrahydroboritan sodný (270 mg, 7 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (3 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 490 mg. (Teplota tání 145-146 °C, M⁺: 241, sloučenina 65).

10

Příklad 63

A. 3-(3-pentylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

Hydrogensulfid sodný (0,25 g, 3,3 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (0,59 g, 3 mmol) v DMF (20 ml) při teplotě místnosti a reakční směs se míchá 30 minut. Přidá se uhličitan draselný (1,24 g, 9 mmol) a pentylbromid (700 mg, 4,5 mmol) a reakční směs se míchá dalších 10 minut. Přidá se voda (50 ml) a extrahuje se etherem. Spojené organické fáze se suší a odpařením se získá sloučenina uvedená v názvu.

20

B. 3-(3-pentylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Methyljodid (0,5 ml, 7,5 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-pentylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 48 hodin a odpaří se.

25

C. Oxalát 3-(3-pentylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu

Tetrahydroboritan sodný (300 mg, 8 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-pentylthio-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (3 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 430 mg. (Teplota tání 136-138 °C, M⁻: 283, sloučenina 66).

35

Příklad 64

A. 3-(3-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

Hydrogensulfid sodný (0,25 g, 3,3 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (0,59 g, 3 mmol) v DMF (20 ml) při teplotě místnosti a reakční směs se míchá 30 minut. Přidá se uhličitan draselný (1,24 g, 9 mmol) a hexylbromid (0,63 ml, 4,5 mmol) a reakční směs se míchá dalších 10 minut. Přidá se voda (50 ml) a extrahuje se etherem. Spojené organické fáze se suší a odpařením se získá sloučenina uvedená v názvu.

45

B. 3-(3-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Methyljodid (1 ml, 15 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 48 hodin a odpaří se.

50

C. Oxalát 3-(3-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu

Tetrahydroboritan sodný (230 mg, 6 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (3 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá

při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 350 mg. (Teplota tání 126-127 °C, M⁺: 297, sloučenina 67).

5

Příklad 65

A. 3-(3-(5-kyanpentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

10

Hydrogensulfid sodný (0,25 g, 3,3 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (0,59 g, 3 mmol) v DMF (20 ml) při teplotě místnosti a reakční směs se míchá 30 minut. Přidá se uhličitán draselný (1,24 g, 9 mmol) a 6-bromkapronitril (0,80 g, 4,5 mmol) a reakční směs se míchá dalších 24 hodin. Přidá se voda (50 ml) a extrahuje se etherem. Spojené

15

organické fáze se suší a odpařením se získá sloučenina uvedená v názvu.

B. 3-(3-(5-kyanpentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Methyljodid (1 ml, 15 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(5-kyanpentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (3 mmol) a reakční směs se míchá teplotě místnosti 20 hodin a odpaří se.

20

C. Oxalát 3-(3-(5-kyanpentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu

25

Tetrahydroboritan sodný (290 mg, 7,5 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(5-kyanpentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (3 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu

30

krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 410 mg. (Teplota tání 139-140 °C, M⁺: 297, sloučenina 68).

Následující sloučeniny se připraví přesně stejným způsobem, přičemž se vychází z vhodného halogenidu:

35

Oxalát 3-(3-(chlorpropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 136-138 °C. Sloučenina 69.

Oxalát 3-(3-(3-kyanpropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 117,5-118 °C. Sloučenina 70.

40

Oxalát 3-(3-(3-fenylpropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 110-110,5 °C. Sloučenina 71.

Oxalát 3-(3-(2-fenoxyethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 125,5-126 °C. Sloučenina 72.

45

Oxalát 3-(3-(4-kyanbutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 127-127,5 °C. Sloučenina 73.

50

Oxalát 3-(3-(8-hydroxyoktylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 112,5-113,5 °C. Sloučenina 74.

- Oxalát 3-(3-(4-chlorbutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 136-137 °C. Sloučenina 75.
- 5 Oxalát 3-(3-(4,4-bis(4-fluorfenyl)-butylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 117,5-118 °C. Sloučenina 76.
- Oxalát 3-(3-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 117-118 °C. Sloučenina 77.
- 10 Oxalát 3-(3-(4-kyanbenzylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 138-140 °C. Sloučenina 78.
- Oxalát 3-(3-(2-fenylethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 155-156 °C. Sloučenina 79.
- 15 Oxalát 3-(3-(4-brombenzylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 139-140 °C. Sloučenina 80.
- Oxalát 3-(3-(4-methylbenzylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 162-165 °C. Sloučenina 81.
- 20 Oxalát 3-(3-(4-pyridil methylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 140-142 °C. Sloučenina 82.
- 25 Oxalát 3-(3-(2-benzoylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 99-100 °C. Sloučenina 83.
- Oxalát 3-(3-(4-oxo-4-(4-fluorfenyl)-butylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 131-132 °C. Sloučenina 84.
- 30 Oxalát 3-(3-benzyloxykarbonylmethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 179-180 °C. Sloučenina 85.
- Oxalát 3-(3-benzylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 195-197 °C. Sloučenina 86.
- 35 Oxalát 3-(3-(4,4,4-trifluorbutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 163-165 °C. Sloučenina 87.
- 40 Oxalát 3-(3-(5,5,5-trifluorpentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 134-136 °C. Sloučenina 88.
- Oxalát 3-(3-(6,6,6-trifluorhexylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 128-129 °C. Sloučenina 89.
- 45 Oxalát 3-(3-ethoxykarbonylpentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 78-81 °C. Sloučenina 90.
- Oxalát 3-(3-(2,2,2-trifluorethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 159-163 °C. Sloučenina 225.
- 50 Oxalát 3-(3-isoheptylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 131-134 °C. Sloučenina 226.

- Hydrochlorid 3-(3-ethoxykarbonylpropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 109-111 °C. Sloučenina 227.
- 5 Oxalát 3-(3-(2-(2-thienylthio)ethylthio))-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 112-115 °C. Sloučenina 228.
- Oxalát 3-(3-(5-ethyl-2-thienylmethylthio))-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 106-110 °C. Sloučenina 229.
- 10 Oxalát 3-(3-(6-hydroxyhexylthio))-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 108-110 °C. Sloučenina 230.
- Oxalát 3-(3-(3-methyl-2-thienylmethylthio))-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 184-186 °C. Sloučenina 231.
- 15 Oxalát 3-(3-(2-(2-thienylthio)propylthio))-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 193-196 °C. Sloučenina 232.
- Oxalát 3-(3-(4-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-3-ylthio))-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 173-174 °C. Sloučenina 233.
- 20 Oxalát 3-(3-(5-methyl-2-thienylmethylthio))-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 148-149 °C. Sloučenina 234.
- 25 Oxalát 3-(3-(4-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-3-ylthio))-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 187-189 °C. Sloučenina 235.
- Oxalát 3-(3-(4-butylthio-1,2,5-thiadiazol-3-ylthio))-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 162-164 °C. Sloučenina 236.
- 30 Oxalát 3-(3-(4-propoxy-1,2,5-thiadiazol-3-ylthio))-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 182-183 °C. Sloučenina 237.
- Oxalát cis 3-(3-(3-hexenylthio))-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 101-102 °C. Sloučenina 238.
- 35 Oxalát 3-(3-(1-cyklopropylmethylthio))-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 145-146 °C. Sloučenina 239.
- 40 Oxalát 3-(3-(1-ethoxykarbonylpentylthio))-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 94-95 °C. Sloučenina 240.
- Oxalát 3-(3-(5-hexenylthio))-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 115-116 °C. Sloučenina 241.
- 45 Oxalát 3-(3-(cyklopentylthio))-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 144-145 °C. Sloučenina 242.
- Oxalát 3-(3-(2-methoxyethylthio))-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 150-151 °C. Sloučenina 243.
- 50 Oxalát 3-(3-(2-(2-ethoxymethoxy)-ethylthio))-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 117-118 °C. Sloučenina 244.

Oxalát 3-(3-(4-pentynylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 121-122 °C. Sloučenina 245.

5 Oxalát 3-(3-(heptylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 122-123 °C. Sloučenina 246.

Oxalát 3-(3-(2-ethylbutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 141-142 °C. Sloučenina 247.

10 Oxalát 3-(3-(cyklohexylmethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 153-155 °C. Sloučenina 248.

Oxalát 3-(3-(7-oktenylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 115-116 °C. Sloučenina 249.

15 Oxalát 3-(3-(3-butenylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 140-141 °C. Sloučenina 250.

20 Oxalát 3-(3-(4-pentenylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 137-138 °C. Sloučenina 251.

Oxalát 3-(3-(3,3,3-trifluoropropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 131-135 °C. Sloučenina 252.

25 Oxalát 3-(3-(1-oxo-1-fenylpropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 99-100 °C. Sloučenina 253.

Oxalát 3-(3-(4-fenylthiobutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 97-99 °C. Sloučenina 254.

30 Oxalát 3-(3-(kyanmethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 176-177 °C. Sloučenina 255.

35 Oxalát 3-(3-(6-chlorhexylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 125-126 °C. Sloučenina 256.

Oxalát 3-(3-(5-chlorfenylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 106-107 °C. Sloučenina 257.

40
Příklad 66

A. 3-(3-(6,6,6-trifluorhexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin

45 Ke směsi hydridu sodného (12,8 mmol) a 6,6,6-trifluor-1-hexanolu (3,0 g, 19,2 mmol) v tetrahydrofuranu (40 ml) se přidá 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin (1,3 g, 6,4 mmol). Směs se refluxuje 36 hodin a odpaří. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se diethyletherem. Vysušené organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluční činidlo: směs ethylacetátu a hexanů). Výtěžek 630 mg (31 %) sloučeniny
50 uvedené v názvu.

B. 3-(3-(6,6,6-trifluorhexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Roztok methyljodidu (852 mg, 6,0 mmol) a 3-(3-(6,6,6-trifluorhexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (630 mg, 2,0 mmol) v acetonu (25 ml) se refluxuje 7 hodin. Roztok se odpaří a zbytek se použije přímo v dalším stupni.

C. Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(6,6,6-trifluorhexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu

Tetrahydroboritan sodný (380 mg, 10 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(6,6,6-trifluorhexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (2,0 mmol) v ethanolu (15 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se diethyletherem. Vysušené organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: 25 % ethylacetátu v hexanech). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 180 mg (21 %). (Teplota tání 138-140 °C. Vypočteno % C = 45,17, % H 5,21, % N = 9,88. Nalezeno % C = 45,13, % H = 5,18, % N = 9,62. Sloučenina 91).

Následující sloučeniny se připraví přesně stejným způsobem, přičemž se použije příslušný alkoxyderivát:

Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-(2-thienyl)-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 130-133 °C, M⁺: 321. Sloučenina 92.

Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-(4-methoxyfenyl)-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 166-167 °C, M⁺: 345. Sloučenina 93.

Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-(4-methoxyfenyl)-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 166-167 °C, M⁺: 331. Sloučenina 94.

Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-(2-thienyl)-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 145-146 °C, M⁺: 331. Sloučenina 95.

Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-(3-thienyl)-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 138-140 °C, M⁺: 331. Sloučenina 96.

Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-hydroxy-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 105-107 °C, M⁺: 256. Sloučenina 97.

Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-fenyl-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 146-147 °C, M⁺: 301. Sloučenina 98.

Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-thienylmethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 161-162 °C, M⁺: 301. Sloučenina 99.

Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-hydroxy-1-hexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 147-148 °C, M⁺: 301. Sloučenina 100.

Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-thienylmethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 175-176 °C, M⁺: 293. Sloučenina 101.

Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-fenyl-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 136-138 °C, M⁺: 315. Sloučenina 102.

- Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-pyrrolidon-1-yl)-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 160-161 °C, M^+ : 322. Sloučenina 103.
- 5 Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(6-acetamido-1-hexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 114-116 °C, M^+ : 338. Sloučenina 104.
- Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-acetamido-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 145-148 °C, M^+ : 283. Sloučenina 105.
- 10 Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-(2-pyrrolidon-1-yl)-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 170-171 °C, M^+ : 309. Sloučenina 106.
- Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-propionamido-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 142-143 °C, M^+ : 296. Sloučenina 107.
- 15 Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-(2-oxazolidon-3-yl)-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 157-159 °C, M^+ : 296. Sloučenina 108.
- Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-benzylthiol-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 133-134 °C, M^+ : 347. Sloučenina 109.
- 20 Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-(1-pyrrolidyl)-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 141-142 °C, M^+ : 308. Sloučenina 110.
- 25 Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-ureido-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Teplota tání 200 °C rozklad, M^+ : 265. Sloučenina 111.
- Oxalát 3-(3-(2,4-dimethylfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-(2,4-dimethylfenyl)-3-propanolu. Teplota tání 159-162 °C. Sloučenina 161.
- 30 Oxalát 3-(3-(3,4-dimethylfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-(3,4-dimethylfenyl)-3-propanolu. Teplota tání 119-121 °C. Sloučenina 162.
- 35 Oxalát 3-(3-(5-ethyl-2-thienylmethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-hydroxymethyl-5-ethylthiofenu. Teplota tání 146-148 °C. Sloučenina 163.
- 40 Dioxalát 3-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-pyrrolidin-1-yl-3-propanolu. Teplota tání 141 °C, rozklad. Sloučenina 164.
- Oxalát 3-(3-(4-fluorfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-(4-fluorfenyl)-3-propanolu. Teplota tání 143-146 °C, rozklad. Sloučenina 165.
- 45 Oxalát 3-(3-(4-chlorfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-(4-chlorfenyl)-3-propanolu. Teplota tání 154-155 °C. Sloučenina 166.
- 50 Oxalát 3-(3-(3-methylfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-(3-methylfenyl)-3-propanolu. Teplota tání 138-139 °C. Sloučenina 167.

- Oxalát 3-(3-(2,3-dihydro-1-indenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-hydroxy-2,3-dihydroindenu. Teplota tání 157-159 °C. Sloučenina 168.
- 5 Oxalát 3-(3-(4-methylfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-(4-methylfenyl)-3-propanolu. Teplota tání 155-159 °C. Sloučenina 169.
- 10 Oxalát 3-(3-(1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-(1,2,3,4-tetrahydro-2-naftolu. Teplota tání 100-103 °C. Sloučenina 170.
- 15 Oxalát 3-(3-fenylbutoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-fenyl-4-butanolu. Teplota tání 128-130 °C. Sloučenina 171.
- 20 Oxalát 3-(3-(2-methylfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-(2-methylfenyl)-3-propanolu. Teplota tání 145-148 °C. Sloučenina 172.
- 25 Oxalát 3-(3-(2,5-dimethylfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-(2,5-dimethylfenyl)-3-propanolu. Teplota tání 130-134 °C. Sloučenina 173.
- 30 Oxalát 3-(3-methylthioethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a methylthioethanolu. Teplota tání 146-147 °C. Sloučenina 174.
- 35 Dioxalát 3-(3-dimethylaminoethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a dimethylaminoethanolu. Teplota tání 148-150 °C. Sloučenina 175.
- 40 Oxalát 3-(3-(3,4-dichlorfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-(3,4-dichlorfenyl)-3-propanolu. Teplota tání 149-151 °C. Sloučenina 176.
- 45 Dioxalát 3-(3-dimethylaminopropoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-dimethylamino-3-propanolu. Teplota tání 144-146 °C. Sloučenina 177.
- 50 Oxalát 3-(3-(4-ethylbenzyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-ethyl-4-hydroxymethylbenzenu. Teplota tání 187-190 °C. Sloučenina 178.
- Oxalát 3-(3-(4-methylfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-(4-methylfenyl)-3-propanolu. Teplota tání 147-149 °C. Sloučenina 179.
- Oxalát 3-(3-(4-butylbenzyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-butyl-4-hydroxymethylbenzenu. Teplota tání 187-190 °C. Sloučenina 180.

- Fumarát 3-(3-(1-ethylpentyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 3-oktanolu. Teplota tání 117-120 °C. Sloučenina 181.
- 5 Fumarát 3-(3-(1-ethylbutoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 3-heptanolu. Teplota tání 139-140 °C. Sloučenina 182.
- 10 Fumarát 3-(3-(1-methylpentyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 2-hexanolu. Teplota tání 143-144 °C. Sloučenina 183.
- 15 Oxalát 3-(3-(5-hexinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 6-hydroxy-1-hexinu. Teplota tání 120-122 °C. Sloučenina 184.
- 20 Oxalát 3-(3-(4-cyklohexylbutoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-cyklohexyl-4-butanolu. Teplota tání 145-147 °C. Sloučenina 185.
- Oxalát 3-(3-(5-hydroxyhexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1,5-dihydroxyhexanu. Teplota tání 128-129 °C. Sloučenina 186.
- 25 Oxalát 3-(3-(5-oxyhexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 5-oxo-1-hexanolu. Teplota tání 143-144 °C. Sloučenina 187.
- 30 Oxalát 3-(3-(3-methyl-4-pentenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-hydroxy-3-methyl-4-pentenu. Teplota tání 150-151 °C. Sloučenina 188.
- 35 Oxalát 3-(3-(4-methylcyklohexylmethyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-hydroxymethyl-4-methylcyklohexanu. Teplota tání 160-161 °C. Sloučenina 189.
- 40 Oxalát 3-(3-(2,3-dimethylpentyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-hydroxy-2,3-dimethylpentanu. Teplota tání 160-161 °C. Sloučenina 190.
- Oxalát 3-(3-(3-cyklohexenylmethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-hydroxymethyl-3-cyklohexenu. Teplota tání 138-140 °C. Sloučenina 191.
- 45 Oxalát 3-(3-(isobutylthioethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a isobutylthioethanolu. Teplota tání 138-140 °C. Sloučenina 192.
- 50 Oxalát 3-(3-(cyklopropylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-cyklopropyl-3-propanolu. Teplota tání 151-153 °C. Sloučenina 193.

- Oxalát 3-(3-(2-methylcyklopropylmethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-hydroxymethyl-2-methylcyklopropanu. Teplota tání 121-122 °C. Sloučenina 194.
- 5 Oxalát 3-(3-(3-cyklopentylpropyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-cyklopentyl-3-propanolu. Teplota tání 154-156 °C. Sloučenina 195.
- 10 Oxalát 3-(3-(4-methylhexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 4-methyl-1-hexanolu. Teplota tání 136-139 °C. Sloučenina 196.
- 15 Oxalát 3-(3-(1-methylhexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 2-heptanolu. Teplota tání 118-119 °C. Sloučenina 197.
- 20 Oxalát 3-(3-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 4,4,4-trifluor-1-butanolu. Teplota tání 157-160 °C. Sloučenina 198.
- 25 Fumarát 3-(3-(3-methylpentyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 3-methyl-1-pentanolu. Teplota tání 133-134 °C. Sloučenina 199.
- 30 Oxalát 3-(3-(6,6,6-trifluorhexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 6,6,6-trifluor-1-hexanolu. Teplota tání 144-146 °C. Sloučenina 200.
- 35 Oxalát 3-(3-(3-cyklobutylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 3-cyklobutyl-1-propanolu. Teplota tání 146-148 °C. Sloučenina 201.
- Oxalát 3-(3-(isopropoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a isopropoxyethanolu. Teplota tání 142-143 °C. Sloučenina 202.
- 40 Oxalát 3-(3-(isoheptyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a isoheptanolu. Teplota tání 150-152 °C. Sloučenina 203.
- 45 Maleát 3-(3-(isohexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a isohexanolu. Teplota tání 72-74 °C. Sloučenina 204.
- Fumarát 3-(3-(2,2,2-trifluorethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 2,2,2-trifluorethanolu. Teplota tání 131-133 °C. Sloučenina 205.
- 50 Oxalát 3-(3-(2-chlorfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-(2-chlorfenyl)-3-propanolu. Teplota tání 147-149 °C. Sloučenina 206.
- Fumarát 3-(3-(3-cyklohexylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 1-cyklopropyl-3-propanolu. Teplota tání 89-90 °C. Sloučenina 207.

Oxalát 3-(3-(2-cyklohexyl-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu a 2-cyklopropylethanolu. Teplota tání 134-135 °C. Sloučenina 208.

- 5 Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-(3-(3-(2-ethylsulfinyl-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu.

Oxalát 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-ethylsulfinyl-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu se připraví stejným způsobem za použití 2-(ethylthio)ethanolu jako výchozího
10 alkoholu. Meziprodukt 3-(4-(2-ethylthio-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin se oxiduje 1,1 ekvivalentem NaIO₄ a 1 ekvivalentem MeSO₃H za použití vody jako reakčního rozpouštědla. Po 3,5 hodinové reakci se roztok zalkalizuje 2 N NaOH a extrahuje se ethylacetátem. Spojené extrakty se vysuší přes MgSO₄ a odpaří se ve vakuu. Vzniklý sulfoxid se převede na sloučeninu uvedenou v názvu stejným postupem jak je uvedeno výše. Teplota tání 171-172 °C. M⁺: 302.
15 Sloučenina 112.

1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-(5-oxohexyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridin

1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-(5-hydroxyoxyhexyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridin se připraví stejným způsobem za použití 1,5-hexandiolu. Oxidace této sloučeniny na uvedený keton se provede následovně. K -70 °C roztoku oxalylechloridu (420 µl, 4,8 mmol) v 25 ml CH₂Cl₂ se přidá DMSO (750 µl, 10,6 mmol) takovou rychlostí, aby se reakční teplota udržovala pod
20 teplotou -45 °C. Po 2 minutách se pomalu přidá 1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-(5-hydroxyhexyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridin (1,3 g, 4,4 mmol) v 20 ml CH₂Cl₂, přičemž se teplota udržuje na teplotě pod -45 °C. Po 15 minutách se přidá Et₃N (3 ml, 21,8 mmol) a reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti. Přidá se solanka a směs se extrahuje třikrát 50 ml CH₂Cl₂. Spojené extrakty se suší přes Na₂SO₄ a odpaří se ve vakuu. Vzniklý olej se chromatografuje na silikagelu (eluční činidlo: 90% CHCl₃, 2%OH) a získá se 810 mg oleje, který se rozpustí v MeOH a zpracuje se kyselinou šťavelovou (250 mg, 2,8 mmol). Vzniklá oxalátová sůl rekrystaluje ze
30 směsi methanolu a ethylacetátu a získá se 860 g. Teplota tání 143-144 °C, M⁺: 295. Sloučenina 113.

Příklad 67

- 35 A. 3-(3-chlor-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridin

K roztoku 3-(3-amino-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridinu (1,0 g, 6,2 mmol) v ledové kyselině octové (16 ml) a koncentrované kyselině chlorovodíkové (5,2 ml) se přidá při teplotě 0 °C CuCl₂
40 (938 mg, 7 mmol) a měděné spirálky (100 mg). Po 10 minutách se po kapkách přidá při teplotě 5 °C roztok dusitanu sodného (483 mg, 7 mmol) ve vodě (3 ml) a reakční směs se míchá dalších 30 minut při teplotě 0 °C. Přidá se vodný hydroxid sodný (2 N) do alkalického pH a směs se extrahuje etherem. Etherové fáze se suší a odpaří a získá se směs sloučenin uvedených v názvu. Dělením sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: ethylacetát) se získá chlorovaná
45 sloučenina, spodní spot, výtěžek 230 mg.

B. 3-(3-(3-fenylpropylthio)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridin

Monohydrát hydrogensulfidu sodného (0,74 g, 10,5 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridinu (1,27 g, 7,0 mmol) v DMF (30 ml) při teplotě místnosti a reakční směs se míchá 1 hodinu. Přidá se uhličitán draselný (2,0 g, 14,5 mmol) a 1-brom-3-fenylpropan (2,4 g, 12 mmol) a reakční směs se míchá dalších 24 hodin. Přidá se voda (50 ml) a směs se

extrahuje etherem. Spojené etherové fáze se suší a odpaří. Čištěním sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluent: směs ethylacetátu a methylenchloridu (1:1)) se získá sloučenina uvedená v názvu.

C. 3-(3-(3-fenylpropylthio)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodid

Methyljodid (1 ml, 15 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(3-fenylpropylthio)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridinu (7 mmol) v acetonu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 20 hodin a odpaří se.

D. Oxalát 3-(3-(3-fenylpropylthio)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu

Tetrahydroboritan sodný (650 mg, 17 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-(3-fenylpropylthio)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1-methylpyridiniumjodidu (7 mmol) v ethanolu (99,9 %, 20 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 1 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu a rekrystalizací se získá 170 mg. Teplota tání 106-108 °C. Sloučenina 114.

Následující sloučeniny se připraví přesně stejným způsobem, přičemž se použije příslušný alkyhalogenid.

Oxalát 3-(3-(2-fenoxyethylthio)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 122-124 °C. Sloučenina 115.

Oxalát 3-(3-fenylthio)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu 3-(3-chlor-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridinu, hydrogensulfidu sodného a 1-brompentanu. Teplota tání 123-124 °C. Sloučenina 212.

Oxalát 3-(3-hexylthio)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu 3-(3-chlor-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridinu, hydrogensulfidu sodného a 1-bromhexanu. Teplota tání 111-113 °C. Sloučenina 213.

Oxalát 3-(3-(4-pentynylthio)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu z 3-(3-chlor-1,2,5-oxadiazol-4-yl)pyridinu, hydrogensulfidu sodného a 1-brom-4-pentinu. Teplota tání 119-120 °C. Sloučenina 214.

Příklad 68

Oxalát 1-(3-(3-pyridyl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)-4-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)butanu

K roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinu (0,43 g, 2 mmol) v DMF (30 ml) se přidá hydrogensulfid sodný (0,3 g, 4 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Přidá se uhličitán draselný (1 g) a 3-(3-(4-chlorbutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Přidá se voda (200 ml) a vodní fáze se extrahuje etherem (3 x 100 ml). Etherové extrakty se suší přes síran sodný a odpaří se. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu 9:1). Získaná volná báze krystaluje s kyselinou šťavelovou z acetonu a získá se 0,9 g produktu. (Sloučenina 116). Teplota tání 127-129 °C.

Příklad 69

Oxalát 1-(1-methyltetrazol-5-ylthio)-4-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)butanu

5

K roztoku 3-(3-(4-chlorbutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinu (0,30 g, 1 mmol) v DMF (3 ml) se přidá 1-methyl-5-merkaptotetrazol (0,35 g, 3 mmol) a uhličitán draselný (2 g). Směs se míchá při teplotě místnosti 60 hodin. Přidá se 1 N kyselina chlorovodíková (200 ml) a vodná fáze se extrahuje etherem (2 x 100 ml). Etherové extrakty z alkalických extraktů se spojí a suší se přes síran hořečnatý. Etherová fáze se odpaří a zbytek krystaluje s kyselinou šťavelovou a získá se 0,4 g sloučeniny uvedené v názvu. (Sloučenina 117). Teplota tání 77-79 °C.

10

Následující sloučeniny se připraví přesně stejným způsobem, jak je popsáno v příkladu 69, přičemž se použijí složky, jak je uvedeno.

15

Oxalát 1-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)-4-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)butanu z 3-(3-(4-chlorbutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinu a 2-methyl-5-merkapt-1,3,4-thiadiazolu. (Sloučenina 118). Teplota tání 102-04 °C.

20

Oxalát 1-(2-thiazolin-2-ylthio)-4-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)butanu z 3-(3-(4-chlorbutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinu a 2-thiazolin-2-thiolu. (Sloučenina 119). Teplota tání 116-117 °C.

25

Oxalát 1-(2-benzoxazolylthio)-4-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)butanu z 3-(3-(4-chlorbutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinu a 2-merkaptobenzoxazolu. (Sloučenina 120). Teplota tání 156-158 °C.

30

Oxalát 1-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)-5-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)pentanu z 3-(3-(5-chlorpentythio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinu a 2-methyl-5-merkapt-1,3,4-thiadiazolu. (Sloučenina 121). Teplota tání 69-70 °C.

35

Oxalát 1-(2-benzthiazolylthio)-5-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)-pentanu z 3-(3-(5-chlorpentythio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinu a 2-merkaptobenzthiazolu. (Sloučenina 122). Teplota tání 116-117 °C.

40

Oxalát 1-(1-methyltetrazol-5-ylthio)-5-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)-pentanu z 3-(3-(5-chlorpentythio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinu a 1-methyl-5-merkaptotetrazolu. (Sloučenina 123). Teplota tání 96-97 °C.

45

Oxalát 1-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)-6-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)hexanu z 3-(3-(6-chlorhexylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinu a 2-methyl-5-merkapt-1,3,4-thiadiazolu. (Sloučenina 124). Teplota tání 85-86 °C.

50

Oxalát 1-(1-methyltetrazol-5-ylthio)-6-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)hexanu z 3-(3-(6-chlorhexylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinu a 1-methyl-5-merkaptotetrazolu. (Sloučenina 125). Teplota tání 65-66 °C.

Oxalát 1-(2-thiazolin-2-ylthio)-6-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)hexanu z 3-(3-(6-chlorhexylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinu a 2-thiazolin-2-thiolu. (Sloučenina 126). Teplota tání 61-62 °C.

5

Příklad 71

Oxalát hemiacetonu 3-(3-methylsulfonyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu.

10

Roztok oxalátu 3-(3-methylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridinu (0,25 g, 0,0079 mol) v H₂O (10 ml) se chladí v ledové vodní lázni a po kapkách se přidá roztok oxonu (0,7 g, 0,00114 mol) v H₂O (5 ml). Chladicí lázeň se odstaví a po 5 hodinách se přidá přebytek NaHSO₃. Roztok se ochladí v ledové lázni, zalkalizuje se a směs se extrahuje CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Extrakty se suší, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí radiální chromatografií (5% EtOH-0,5% NH₄OH-CHCl₃), přičemž se získají bílé krystaly (0,2 g). Oxalátová sůl rekrystaluje z acetonu a získají se bezbarvé krystaly. Teplota tání 96-97,5 °C. (sloučenina 127). Analýzou a NMR bylo stanoveno, že sůl obsahuje 0,5 mol acetonu.

15

Analýza C₉H₁₃N₃O₂S-C₂H₂O₄-0,5 C₃H₆O, C, H, N,

20

Vypočteno C, 39,68; H, 4,79; N, 11,10;

Nalezeno C, 39,52; H, 4,85; N, 11,19.

Dioxalát 3-(3-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu

25

Suspenze NaH (0,0075 mol) v THF (25 ml) se zpracuje 2-hydroxyethylpyrrolidinem (1 ml, 0,0086 mol) a po 30 minutách se přidá volná báze sloučeniny 127 (0,6 g, 0,0023 mol). Po další hodině se přidá voda (2 ml) a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se suspenduje ve vodě a extrahuje se CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Extrakty se vysuší, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí radiální chromatografií (20% EtOH-2% NH₄OH-CHCl₃), přičemž se získá slámově zbarvená kapalina (0,4 g). Dioxalátová sůl rekrystaluje z EtOH a získá se bílá pevná látka. Teplota tání 186-188 °C. (Sloučenina 128). Analýza C₁₄H₂₂N₄OS-2C₂H₂O₄, C, H, N;

30

Vypočteno C, 45,57; H, 5,52; N, 11,81;

Nalezeno C, 45,53; H, 5,50; N, 11,61.

35

Příklad 72

Oxalát 3-(3-(3-(5-methyl-2-thienyl)-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin

40

Hydrid sodný (10,2 mmol) se přidá k roztoku 3-(5-methyl-2-thienyl)-1-propanolu (4,0 g, 25,5 mmol) v THF (40 ml). Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se přidá po kapkách roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (1,0 g, 5,1 mmol) v THF (10 ml).

45

Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se reakce ochladí vodou a směs se extrahuje diethyletherem. Organická fáze se suší přes směs NaCl a Na₂SO₄ a po odpaření se získá surový 3-(3-(5-methyl-2-thienyl)propoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin. Roztok 3-(3-(5-methyl-2-thienyl)propoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (1,0 g, 3,2 mmol) a methyljodidu (2,3 g, 16 mmol) se refluxuje přes noc 60 ml acetonu. Roztok se odpaří a získá se 1,5 g kvarternizovaného produktu. K roztoku kvarternizovaného produktu (1,5 g) v ethanolu (30 ml) se přidá opatrně tetrahydroboritan sodný (0,6 g, 16 mmol). Reakční směs se odpaří a zbytek se převede do vody a extrahuje se methylenchloridem (3 x 100 ml). Organická fáze se suší přes směs NaCl a Na₂SO₄ a potom se odpaří. Zbytek se čistí radiální chromatografií za použití elučního činidla

50

obsahujícího 0,5 % NH_4OH , 5,0 % EtOH v CHCl_3 . Získá se oxalátová sůl sloučeniny uvedené v názvu ve výtěžku 337 mg. Teplota tání 134-137 °C. (Sloučenina 129).

- 5 Následující sloučeniny se připraví stejným způsobem jak popsáno výše, za použití příslušného alkoholu místo 3-(5-methyl-2-thienyl)-1-propanolu.

Oxalát 3-(3-((5-propyl-2-thienyl)methoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (sloučenina 130) z (5-propyl-2-thienyl)-methanolu. Teplota tání 134-135 °C.

- 10 Oxalát 3-(3-(3-(5-pentyl-2-thienyl)propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (sloučenina 131) z 3-(5-pentyl-2-thienyl)-1-propanolu. Teplota tání 138-140 °C.

- 15 Oxalát 3-(3-(3-(2-thienylthio)propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (sloučenina 132) z 3-(2-thienylthio)-1-propanolu. Teplota tání 102-110 °C.

Příklad 73

- 20 Oxalát 3-(3-(3-(2-thienyl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu

- 25 Roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu (2,0 g, 10,1 mmol) v DMF (10 ml) se ochladí na teplotu 0 °C a potom se k reakční směsi přidá uhličitán draselný (2,8 g, 20,2 mmol) a monohydrát hydrogensulfidu sodného (1,5 g, 20,2 mmol). Reakční směs se míchá 1 hodinu a potom se přidá uhličitán draselný (1,4 g, 10,1 mmol) a roztok 3-(2-thienyl)-1-chlor-propanu (1,8 g, 11,2 mmol) v DMF (5 ml) a pokračuje se v míchání při teplotě místnosti 1 hodinu. Reakční směs se ochladí vodou a potom se extrahuje methylenchloridem (3 x 75 ml). Organická fáze se suší přes NaCl a Na_2SO_4 a potom se odpaří. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií za
30 použití elučního činidla směsí ethylacetátu a hexanů v poměru 1:1 a získá se 1,0 g 3-(3-(3-(2-thienyl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridinu. Kvarternizace a redukce se provedla jak je uvedeno v příkladu 72. (Sloučenina 133). Teplota tání 98-100 °C.

- 35 Následující sloučeniny se připraví stejným způsobem jak bylo popsáno výše, za použití příslušného alkylhalogenidu.

Oxalát 3-(3-(2-thienylmethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (sloučenina 134) z (2-thienyl)chlormethanu. Teplota tání 131-135 °C.

- 40 Oxalát 3-(3-(3-(2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (sloučenina 135) z (2-oxazolidinon-3-yl)-1-chlorpropanu. Teplota tání 104-109 °C.

- 45 Oxalát 3-(3-(3-(2-thiazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (sloučenina 136) z (2-thiazolidinon-3-yl)-1-chlorpropanu. Teplota tání 75-81 °C.

- Oxalát 3-(3-(5-pentyl-2-thienyl)methylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (sloučenina 137) z (5-pentyl-2-thienyl)chlormethanu. Teplota tání 143-146 °C.

- 50 Oxalát (R)-(+)-3-(3-(3-(4-benzyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (sloučenina 138) z (R)-3-(4-benzyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-chlorpropanu. Teplota tání 124-133 °C.

Oxalát (S)-(–) 3-(3-(3-(4-benzyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (sloučenina 139) z (S)-3-(4-benzyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-chlorpropanu. Teplota tání 132-135 °C.

- 5 Oxalát (4R,5S)-3-(3-(3-(4-methyl-5-fenyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (sloučenina 140) za použití (4R,5S)-3-(4-methyl-5-fenyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-chlorpropanu. Teplota tání 102-106 °C.

- 10 Oxalát (S)-3-(3-(3-(4-isopropyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (sloučenina 141) za použití (S)-3-(4-isopropyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-chlorpropanu. Teplota tání 75-79 °C.

- 15 Oxalát (S)-3-(3-(3-(4-ethyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (sloučenina 142) za použití (S)-3-(4-ethyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-chlorpropanu. Teplota tání 69-71 °C.

- 20 Oxalát (S)-3-(3-(3-(4-(2-butyl)-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (sloučenina 143) za použití (S)-3-(4-(2-butyl)-2-oxazolidinon-3-yl)-1-chlorpropanu. Teplota tání 77-80 °C.

- Oxalát 3-(3-(3-(4-propyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (sloučenina 144) za použití 3-(4-(2-propyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-chlorpropanu. Teplota tání 65-68 °C.

25

Příklad 74

A. 4-methyl-1-(fenoxykarbonyl)-1,4-dihydropyridin

- 30 V suché, 500 ml tříhrdlé baňce se míchá pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti 10 minut chlorid mědný (0,28 g, 1,5 mmol) a dimethylsulfid (8 ml) v 30 ml suchého THF. Přidá se pyridin (2,43 ml, 30 mmol) ve 120 ml suchého THF a reakce se ochladí na -25 °C. Z nálevky se přidá fenylchlorformiát (3,9 ml, 30 mmol) v 10 ml suchého THF (ihned po přidávání vzniká hustá hnědá sraženina). Směs se míchá 15 minut. Za pomoci injekční stříkačky se přidá methyl-
- 35 magnesiumchlorid (10 ml, 30 mmol), přičemž se hnědá sraženina rozpustí. Reakční směs se míchá při teplotě -25 °C po dobu 20 minut a potom při teplotě místnosti 20 minut. K reakční směsi se přidá 20% $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (70 ml). Směs se potom extrahuje 150 ml diethyletheru. Organický extrakt se promyje 40 ml dílů 20% $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ NH_4OH (1:1), vodou, 10% $\text{HCl}_{(\text{aq})}$, vodou a solankou. Organická vrstva se suší přes $\text{NaCl}/\text{Na}_2\text{SO}_4$, filtruje a koncentrací se získá 5,9 g
- 40 žlutého oleje. Kugelrohrovou destilací (teplota varu 150-170 °C, 1 mmHg) se získá 4,9 g (77 %) žádané sloučeniny (A).

B. 3-formyl-4-methyl-1-(fenoxykarbonyl)-1,4-dihydropyridin

- 45 Do suché 50 ml baňky se pod atmosférou dusíku vloží DMF (7,44 ml, 97 mmol) v 10 ml dichlormethanu a obsah se ochladí na 0 °C. K roztoku se pomalu přidá oxychlorid fosforečný a roztok se míchá při teplotě místnosti 30 minut. (A) (4,7 g, 22 mmol) v 40 ml dichlormethanu se míchá ve 100 ml dvouhrdlé baňce pod atmosférou dusíku při teplotě 0 °C. Roztok DMF a oxychloridu fosforečného se převede do nálevky za pomoci kanyly a potom se pomalu přidává
- 50 k roztoku (A) v dichlormethanu. Ledová lázeň se odstaví a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 20 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C a z nálevky se přidá opatrně roztok octanu draselného (15 g) v 50 ml vody. Směs se refluxuje 20 minut. Methylenchloridová vrstva se oddělí a extrahuje se 100 ml methylenchloridu. Organické fáze se spojí, promyjí 40 ml dílů vody. $\text{K}_2\text{CO}_3_{(\text{aq})}$, vody a solanky a potom se suší přes $\text{NaCl}/\text{Na}_2\text{SO}_4$. Organická část se

koncentruje na rotační odpařovače a získají se 4 g hnědého oleje. Získaný produkt se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla. Výtěžek 2,0 g (37 %) žádané sloučeniny (B).

5 C. 4-methyl-3-pyridinkarboxaldehyd

Methanol (85 ml), triethylamin (1,4 g) a (B) (5,0 g, 20,6 mmol) se umístí do 250 ml baňky pod atmosférou dusíku. Roztok se refluxuje 3 hodiny. Reakční směs se koncentruje a do baňky se přidá 5% Pd/C (0,5 g) a toluen (85 ml). Směs se refluxuje 2 hodiny a potom se ochladí na teplotu místnosti. 5% Pd/C se odfiltruje a filtrát se koncentruje. Vzniklý olej se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla. Výtěžek (C) je 1,3 g (47 %)

15 D. Alfa-amino-alfa(3-(4-methylpyridyl)acetonitril

V 250 ml baňce se pod atmosférou dusíku rozpustí kyanid draselný (7,3 g, 112,6 mmol) a chlorid amonný (6,0 g, 112,6 mmol) ve vodě (150 ml). Přidá se (C) (10,9 g, 90,1 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc a potom se extrahuje ethylacetátem (3 x 300 ml). Organické extrakty se spojí, suší přes NaCl/Na₂SO₄ a koncentrací se získá 11 g hnědého oleje (D). Ten se použije přímo do dalšího stupně.

E. 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-4-methylpyridin

Do 250 ml baňky se vloží pod atmosférou dusíku chlorid sirný (73,5 mmol, 5,9 ml) v DMF (90 ml) a směs se ochladí na teplotu -25 °C. K reakční směsi se z nálevky přidá (D) (3,6 g 24,5 mmol) v DMF (10 ml). Reakční směs se míchá přes noc. Potom se ohřeje na teplotu místnosti, přidá se voda (30 ml) a diethylether (60 ml) a ethyletherová vrstva se oddělí a odstraní. Reakční směs se zalkalizuje vodným 50% NaOH a potom se extrahuje diethyletherem (4 x 90 ml). Organické extrakty se spojí, suší přes NaCl/Na₂SO₄ a po zahuštění se získá hnědý olej. Olej se čistí mžikovou chromatografií na 100 g silikagelu, za použití elučního činidla obsahujícího 0,5% NHO₄OH/0,5% ethanol v chloroformu. Výtěžek (E) je 2 g (38 %).

F. 3-(3-methoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-4-methylpyridin

35 V 25 ml baňce se od atmosférou dusíku připraví roztok sodíku (0,32 g, 14 mmol) v methanolu (10 ml). Přidá se (E) (0,6 g, 2,8 mmol) a reakční směs se zahřívá 3 hodiny při teplotě 50 °C a potom se míchá přes noc při teplotě místnosti. Po zahuštění na rotační odpařovače se vzniklá pevná látka rozpustí v 1 N vodné HCl a směs se promyje diethyletherem. Vodná vrstva se zalkalizuje 5 N vodným NaOH a potom se extrahuje methylenchloridem (4 x 50 ml). Spojené organické extrakty se suší přes NaCl/Na₂SO₄ a zahuštěním se získá 344 mg oleje (F) (60 %).

G. 3-(3-methoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-4-methylpyridiniumjodid

45 Směs (F) (335 mg, 1,6 mmol), methyljodidu (1,14 g, 8,0 mmol) a acetonu (100 ml) se míchá v 250 ml baňce pod atmosférou dusíku přes noc při teplotě místnosti. Zahuštěním na rotační odpařovače se získá 500 mg žluté pevné látky (G), která se použije přímo v dalším kroku.

H. Fumarát 1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-methoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,4-dimethylpyridinu

50 V 50 ml baňce se přidá tetrahydroboritan sodný (300 mg, 8,0 mmol) k roztoku (G) (1,6 mmol) a ethanolu (15 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se potom zahustí na rotační odpařovače, vzniklá pevná látka se rozpustí v 1 N vodném roztoku HCl (75 ml) a potom se promyje diethyletherem. Vodná vrstva se zalkalizuje a extrahuje methylenchloridem (4 x 75 ml). Spojené organické extrakty se suší přes NaCl/Na₂SO₄ a zahuštěním se

získá olej, který se čistí mžikovou chromatografií (silikagel, eluční činidlo $\text{NH}_4\text{OH}/\text{ethanol}$ v chloroformu). Výtěžek 91 mg. Izolován jako fumarátová sůl (130,4 mg). Teplota tání 99-105 °C. Analýza vypočtena pro $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. C: 49,26; H: 5,61; N: 12,31. Nalezeno C: 49,11; H: 5,53; N: 12,03. Sloučenina 145.

5

Příklad 75

Následující sloučenina byla připravena přesně stejným způsobem jak je popsáno u příkladu 74 F až H, za použití hexanolu místo methanolu.

10

Oxalát 3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,4-dimethylpyridinu. Teplota tání 109-111 °C. Analýza vypočtena pro $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. C: 52,97; H: 7,06; N: 10,70. Nalezeno C: 53,17; H: 6,88; N: 10,98. Sloučenina 146.

15

Příklad 76

A. Alfa-amino-alfa-(6-methyl-3-pyridinyl)acetonitril

20

K roztoku kyanidu draselného (6,96 g, 107 mmol) a chloridu amonného (5,72 g, 107 mmol) ve vodě (5 ml) se přidá 6-methyl-3-pyridinkarboxaldehyd (8,68 g, 71,5 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Reakční směs se zalkalizuje 50% NaOH a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se suší (MgSO_4) a odpařením se získá žádaný surový produkt v 7 g výtěžku. Tento produkt se použije bez dalšího čištění.

25

B. 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-6-methylpyridin

Roztok chloridu siřného (11,7 ml, 142 mmol) v DMF (50 ml) se pomalu přidá k roztoku alfa-amino-alfa-(6-methyl-3-pyridinyl)acetonitrilu (7 g, 47 mmol) při teplotě místnosti. Reakční směs se míchá 18 hodin a potom se zalkalizuje 50% NaOH a extrahuje se etherem. Etherová fáze se vysuší (MgSO_4) a odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (eluční činidlo $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1)) a získá se žádaný produkt ve výtěžku 5,30 g (54 %).

30

C. 3-(3-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-6-methylpyridin

35

Monohydrát hydrogensulfidu sodného (0,33 g, 4,4 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-6-methylpyridinu (0,85 g, 4 mmol) v DMF (20 ml) při teplotě místnosti a reakční směs se míchá 1 hodinu. Přidá se uhličitán draselný (1,65 g, 12 mmol) a 1-hexylbromid (0,99 g, 6 mmol) a reakční směs se míchá dalších 24 hodin. Přidá se 1 N HCl a reakční směs se extrahuje se etherem. Vodné fáze se alkalizují 50% NaOH a extrahují se etherem. Etherové fáze se suší a odpařením se získá sloučenina uvedená v názvu.

40

D. 3-(3-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,6-dimethylpyridiniumjodid

45

Methyljodid (1 ml, 15 mmol) se přidá k roztoku 3-(3-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-6-methylpyridinu (4 mmol) v acetonu (5 ml) a reakční směs se míchá v teplotě místnosti 20 hodin a odpařením se získá surový produkt, který se použije bez dalšího čištění.

50

E. Oxalát 3-(3-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridinu

Tetrahydroboritan sodný (380 mg, 10 mmol) se přidá pod atmosférou dusíku k roztoku 3-(3-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,6-dimethylpyridiniumjodidu (4 mmol) v ethanolu (99,9%, 20 ml) při teplotě -10 °C a reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu 1 hodiny. Po

odpaření se zbytek rozpustí ve vodě a extrahuje se ethylacetátem. Suché organické fáze se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (eluční činidlo: směs ethylacetátu a methanolu (4:1)). Sloučenina uvedená v názvu krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Rekrystalizací z acetonu se získá žádaná sloučenina v 700 mg výtěžku. Teplota tání 127-128 °C. (Sloučenina 147).

Příklad 77

- Následující sloučeniny se připraví stejným postupem jak je popsáno v příkladu 76 °C až E za použití příslušného alkylbromidu místo 1-hexylbromidu.

Oxalát 3-(3-pentylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridinu. Teplota tání 112-113 °C. (Sloučenina 148).

- Oxalát 3-(3-(4-kyanbenzylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridinu. Teplota tání 74-76 °C. (Sloučenina 149).

- Oxalát 3-(3-(4-kyanbutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridinu. Teplota tání 99-101 °C. (Sloučenina 150).

Oxalát 3-(3-butylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridinu. Teplota tání 119-120 °C. (Sloučenina 151).

- Oxalát 3-(3-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridinu. Teplota tání 154-155 °C. (Sloučenina 152).

Oxalát 3-(3-(4-pentynylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridinu. Teplota tání 111-113 °C. (Sloučenina 153).

- Oxalát 3-(3-(3-fenylpropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridinu. Teplota tání 125-126 °C. (Sloučenina 154).

Příklad 78

A. 3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-6-methylpyridin

- Hydrid sodný (0,72 g, 15 mmol) se rozpustí v suchém THF (20 ml) a přidá se 1-hexanol (1,53 g, 15 mmol) a roztok 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-6-methylpyridinu (1,06 g, 5 mmol) v suchém THF (15 ml) a reakční směs se míchá 2 hodiny. Po přidavku vody se směs extrahuje etherem a etherová fáze se vysuší a odpaří. Zbytek obsahující surovou sloučeninu uvedenou v názvu se použije bez dalšího čištění.

- B. Oxalát 3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridinu

Tato sloučenina se připravuje stejným postupem jak je uvedeno v příkladu 76 D až F. Teplota tání 99-100 °C. (Sloučenina 155).

Příklad 79

Následující sloučeniny se připraví stejným postupem jak je popsáno v příkladu 78, za použití příslušného alkoholu místo 1-hexanolu.

Oxalát 3-(3-pentyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridinu. Teplota tání 122-123 °C. (Sloučenina 156).

- 5 Oxalát 3-(3-butoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridinu. Teplota tání 133-134 °C. (Sloučenina 157).

Oxalát 3-(3-(4-pentyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridinu. Teplota tání 133-134 °C. (Sloučenina 158).

- 10 Oxalát 3-(3-(3-hexinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridinu. Teplota tání 126-128 °C. (Sloučenina 159).

- 15 Oxalát 3-(3-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridinu. Teplota tání 128-129 °C. (Sloučenina 160).

Příklad 80

- 20 3-(3-(3-karboxypropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin

- Roztok hydrochloridu 3-(3-(3-karboxypropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (0,70 g, 2 mmol) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (10 ml) se zahřívá při refluxu 6 hodin a potom se reakční směs odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve vodě a neutralizuje se roztokem hydroxidu sodného a získá se sloučenina uvedená v názvu v 80% výtěžku. Teplota tání 99-101 °C. Sloučenina 258.

Přesně stejným způsobem se připraví následující sloučeniny:

- 30 3-(3-(3-karboxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin. Teplota tání 113-116 °C. Sloučenina 259.

3-(3-(5-karboxypentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin. Teplota tání 110-120 °C. Sloučenina 260.

35

Příklad 81

- 40 Oxalát 3-(3-(5-merkaptofenylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu

- K roztoku 3-(3-(5-chlorpentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu (0,31 g, 1 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) se přidá hydrogensulfid sodný (0,35 g, 5 mmol) a směs se míchá při teplotě místnosti 48 hodin. Přidá se voda a volná báze se extrahuje etherem. Vodná báze krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu. Výtěžek 50 %. Teplota tání 106-107 °C. Sloučenina 261.

Přesně stejným způsobem se připraví následující sloučeniny:

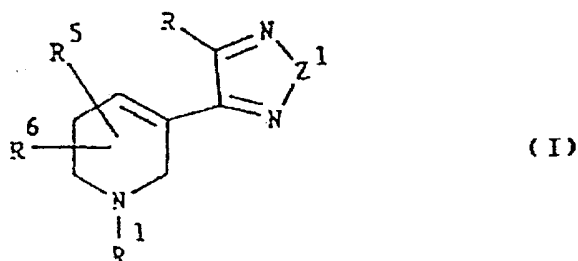
- 50 Oxalát 3-(3-(6-merkaptohexylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 105-106 °C. Sloučenina 262.

Oxalát 3-(3-(4-merkaptobutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinu. Teplota tání 142-144 °C. Sloučenina 263.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Použití thiadiazolových a oxadiazolových sloučenin obecného vzorce I



10 v němž

Z^1 znamená kyslík nebo síru,

R znamená vodík, halogen, amino, $-NHCO-R^2$, C_{3-7} -cykloalkyl, C_{4-10} -(cykloalkylalkyl),
 15 $-Z^2-C_{3-7}$ -cykloalkyl, případně substituovaný skupinou C_{1-6} -alkyl, $-Z^2-C_{4-10}$ -(cykloalkylalkyl),
 $-Z^2-C_{4-10}$ (cykloalkenylalkyl), $-Z^2$ -(methylen- C_{4-10} -cykloalkylalkyl), $-NH-R^2$, $-NR^2R^3$, $-NH-$
 OR^2 , fenyl, fenoxi, benzoyl, benzyloxykarbonyl, tetrahydronaftyl, indenyl. X, R^2 , $-Z^2R^2$, $-SOR^2$,
 $-SO_2R^2$, $-Z^2-R^2-Z^3-R^3$, $-Z^2-R^2-Z^3-R^3-Z^4-R^4$, $-Z^2-R^2-CO-R^3$, $-Z^2-R^2-CO_2-R^3$, $-Z^2-R^2-O_2-C-$
 R^3 , $-Z^2-R^2-CONH-R^3$, $-Z^2-R^2-NHCOR^3$, $-Z^2-R^2-X$, $Z^2-R^2-Z^3-X$, kde Z^2 , Z^3 a Z^4 znamenají
 20 nezávisle kyslík nebo síru a R^2 , R^3 a R^4 znamenají nezávisle přímý nebo rozvětvený C_{1-15} -alkyl,
 přímý nebo rozvětvený C_{2-15} -alkenyl, přímý nebo rozvětvený C_{2-15} -alkinyl, přičemž každý z nich
 je případně substituován atomy halogenu, $-OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-SH$, $-COOH$, $-NH-R^2$, $-NR^2R^3$,
 C_{1-6} -alkylesterem, jedním nebo dvěma skupinami vybranými ze souboru který zahrnuje fenyl,
 fenoxi, benzoyl nebo benzoylkarbonyl, kde každá aromatická skupina je případně substituována
 25 jedním nebo dvěma atomy halogenu, skupinou $-CN$, C_{1-4} -alkyl, $-C_{1-4}$ -alkoxy a X znamená 5
 nebo 6 člennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden až čtyři atomy N, O nebo S nebo jejich
 kombinace, přičemž heterocyklická skupina je případně substituována na atomu uhlíku nebo na
 atomech dusíku substituenty zahrnující přímý nebo rozvětvený C_{1-6} -alkyl, fenyl, benzyl nebo
 pyridyl nebo atom uhlíku v heterocyklické skupině tvoří společně s atomem kyslíku karbonylo-
 30 vou skupinu, nebo heterocyklická skupina je případně kondenzována s fenylskupinou a R^5 a R^6
 se nacházejí v kterékoliv poloze, včetně místa připojení thiadiazolového nebo oxadiazolového
 kruhu a znamenají nezávisle vodík, přímý nebo rozvětvený C_{1-5} -alkyl, přímý nebo rozvětvený
 C_{2-5} -alkenyl, přímý nebo rozvětvený C_{2-5} -alkinyl, přímý nebo rozvětvený C_{1-10} -alkoxy, přímý
 nebo rozvětvený C_{1-5} -alkyl substituovaný $-OH$, nebo R^5 a R^6 znamenají nezávisle hydroxy-
 35 halogen, $-NH_2$ nebo karboxyskupinu;
 R^1 znamená vodík, přímý nebo rozvětvený C_{1-5} -alkyl, přímý nebo rozvětvený C_{2-5} -alkenyl nebo
 přímý nebo rozvětvený C_{2-5} -alkinyl,

40 nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení
 schizofrenie nebo schizofrenních nemocí.

2. Použití thiadiazolových a oxadiazolových sloučenin podle nároku 1 obecného vzorce I,
 v němž Z^1 znamená síru, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

45

3. Použití thiadiazolových a oxadiazolových sloučenin podle nároku 1 sloučenin obecného vzorce I, v němž Z^1 znamená síru, R^1 znamená vodík nebo přímý nebo rozvětvený C_{1-5} alkyl, R^5 a R^6 znamenají nezávisle vodík, methyl, methoxy, hydroxy, halogen, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

4. Použití thiadiazolových a oxadiazolových sloučenin podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž Z^1 znamená síru, R^1 znamená vodík nebo methyl, R^5 a R^6 znamenají vodík, R znamená $-Z^2R^2$, kde Z^2 znamená kyslík nebo síru a R^2 znamená přímý nebo rozvětvený C_{1-15} -alkyl, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

5. Použití thiadiazolových a oxadiazolových sloučenin podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž Z^1 znamená síru, R^1 znamená vodík nebo methyl, R^5 a R^6 znamenají vodík, R znamená $-Z^2R^2$, kde Z^2 znamená kyslík nebo síru a R^2 znamená přímý nebo rozvětvený C_{1-15} -alkyl substituovaný atomy halogenu nebo $-CF_3$, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

6. Použití thiadiazolových a oxadiazolových sloučenin podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jsou tyto sloučeniny vybrány ze skupiny, která obsahuje následující sloučeniny:

1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-methoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridin,

3-(3-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,

1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-propoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,

3-(3-butoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,

1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-isopropoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridin,

1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-pentyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,

1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-isobutoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridin,

1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-isopentyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridin,

3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,

3-(3-benzyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,

3-(3-(3-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,

3-(3-(2-butyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin

1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-propargyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,

3-(3-cyklopropylmethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,

1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-methoxyethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridin

3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,

3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin,

3-(3-butoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin,

- 3-(3-chlor-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-ethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin,
 3-(3-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-ethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin,
 5 3-(3-heptyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(3-pentinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 10 3-(3-(3-pentenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(2-propenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-oktyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 15 3-(3-(3-hexinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(3-methyl-2-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 20 3-(3-(3-butenyl-2-oxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(4-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 trans-3-(3-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 25 cis-3-(3-(3-pentenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 cis-3-(3-(2-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 30 3-(3-(5-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 cis-3-(3-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 trans-3-(3-(2-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 35 3-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
 40 3-(3-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-
 pyridin,
 3-(3-(3-ethoxy-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 45 3-(3-(2-ethoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(2-butoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(2-(2-butoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 50 3-(3-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(4-methylpiperidino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,

- 3-(3-morfolino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-hexylamino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 5 3-(3-propylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-butylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-methylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 10 3-(3-amino-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-acetylamino-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 15 3-(3-chlor-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-hexyloxy-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 20 3-(3-butyloxy-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(3-hexinyloxy)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 25 3-(3-pentyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-heptyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(5-hexenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 30 3-(3-oktyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-isobutyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 35 3-(3-cyklopropylmethyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-propyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-oktylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 40 3-(3-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-pentylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 45 3-(3-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(5-kyanpentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(3-chlorpropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 50 3-(3-(3-kyanpropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(3-fenylpropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,

- 3-(3-(2-fenoxyethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(4-kyanbutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 5 3-(3-(8-hydroxyoktylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(4-chlorbutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(4,4-bis-(4-fluorfenyl)-butylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-
 10 methylpyridin,
 3-(3-(4-kyanbenzylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(2-fenylethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 15 3-(3-(4-brombenzylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(4-methylbenzylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 20 3-(3-(2-benzoylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(4-oxo-4-(4-fluorfenyl)-butylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-
 methylpyridin,
 25 3-(3-benzyloxykarbonylmethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-
 pyridin,
 3-(3-benzylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 30 3-(3-(4,4,4-trifluorbutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(5,5,5-trifluorpentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(6,6,6-trifluorhexylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 35 3-(3-ethoxykarbonylpentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(6,6,6-trifluorhexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
 40 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-(4-methoxyfenyl)-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-
 yl)pyridin,
 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-(4-methoxyfenyl)-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-
 yl)pyridin,
 45 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-hydroxy-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-fenyl-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
 50 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-hydroxy-1-hexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-fenyl-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(6-acetamido-1-hexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,

- 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-acetamido-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-propionamido-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 5 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-benzylthio-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-ureido-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 10 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-ethylsulfinyl-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-(5-oxohexyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1-methylpyridin,
- 3-(3-(3-fenylpropylthio)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 15 3-(3-(2-fenoxyethylthio)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)-ethylthio)-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 20 3-(3-(4-pyridylmethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-(2-thienyl)-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 25 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-(2-thienyl)-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-(3-thienyl)-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-thienylmethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 30 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-thienylmethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-(2-pyrrolidin-1-yl)-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 35 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-(2-pyrrolidin-1-yl)-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(2-(2-oxazolidin-3-yl)-1-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 40 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(3-(3-(1-pyrrolidyl)-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)pyridin,
- 1-(3-(3-pyridyl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)-4-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)butan,
- 45 1-(1-methyltetrazol-5-ylthio)-4-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)butan,
- 50 1-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)-4-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)butan,

- 1-(2-thiazolin-2-ylthio)-4-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)butan,
- 1-(2-benzoxazolylthio)-4-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)butan,
- 1-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)-5-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)pentan,
- 1-(2-benzthiazolylthio)-5-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)pentan,
- 1-(1-methyltetrazol-5-ylthio)-5-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)pentan,
- 1-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)-6-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)hexan,
- 1-(1-methyltetrazol-5-ylthio)-6-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)hexan,
- 1-(2-thiazolin-2-ylthio)-6-(3-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazol-4-ylthio)hexan,
- 3-(3-methylsulfonyl-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(3-(5-methyl-2-thienyl)-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-((5-propyl-2-thienyl)methoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(3-(5-pentyl-2-thienyl)-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(3-(2-thienylthio)-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(3-(2-thienyl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(2-thienylmethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(3-(2-oxazolidin-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(3-(2-thiazolidin-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(5-pentyl-2-thienyl)methylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,

- (R)-(+) 3-(3-(3-(4-benzyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 5 (S)-(-) 3-(3-(3-(4-benzyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- (4R,5S)-3-(3-(3-(4-methyl-5-fenyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 10 (S)-3-(3-(3-(4-isopropyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- (S)-3-(3-(3-(4-ethyl-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 15 (S)-3-(3-(3-(4-(2-butyl)-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(3-(4-propyl)-2-oxazolidinon-3-yl)-1-propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 20 1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-methoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,4-dimethylpyridin,
- 3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,4-dimethylpyridin,
- 25 3-(3-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 3-(3-pentylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 30 3-(3-(4-kyanbenzylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 3-(3-(4-kyanbutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 3-(3-butylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 35 3-(3-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 3-(3-(4-pentynylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 40 3-(3-(3-fenylpropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 3-(3-pentyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 45 3-(3-butoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 3-(3-(4-pentenylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 50 3-(3-(3-hexinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 3-(3-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylpyridin,
- 3-(3-(2,4-dimethylfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,

3-(3-(3,4-dimethylfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(5-ethyl-2-thienylmethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 5 3-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(4-fluorfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 10 3-(3-(4-chlorfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(3-methylfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(2,3-dihydro-1-indenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 15 3-(3-(4-methylfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 20 3-(3-fenylbutoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(2-methylfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 25 3-(3-(2,5-dimethylfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-methylthioethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-dimethylaminoethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 30 3-(3-(3,4-dichlorfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-dimethylaminopropoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 35 3-(3-(4-ethylbenzyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(4-methylfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(4-butylbenzyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 40 3-(3-(1-ethylpentyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(1-ethylbutoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 45 3-(3-(1-methylpentyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(5-hexinyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(4-cyklohexylbutoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 50 3-(3-(5-hydroxyhexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(5-oxyhexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,

- 3-(3-(3-methyl-4-pentenyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(4-methylcyclohexylmethyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 5 3-(3-(2,3-dimethylpentyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(3-cyklohexenylmethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 10 3-(3-isobutylthioethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-cyklopropylpropoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(2-methylcyklopropylmethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 15 3-(3-cyklopentylpropoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(4-methylhexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 20 3-(3-(1-methylhexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 25 3-(3-(3-methylpentyl)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(6,6,6-trifluorohexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(3-cyklobutylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 30 3-(3-isopropoxyethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-isoheptyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 35 3-(3-isohexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(2,2,2-trifluorethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(2-chlorfenylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 40 3-(3-(3-cyklohexylpropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(2-cyklohexylethoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 45 3-(3-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-ethylpyridin,
- 3-(3-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-ethylpyridin,
- 3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-ethylpyridin,
- 50 3-(3-pentylthio-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-hexylthio-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,

- 3-(3-(4-pentylthio-1,2,5-oxadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin,
 5 3-(3-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin,
 3-(3-propylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin,
 3-(3-butylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin,
 10 3-(3-pentylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin,
 3-(3-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin,
 15 3-(3-(4-pentynylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin,
 3-(3-(2,2,2-trifluorethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin,
 3-(3-(2,2,2-trifluoroethoxythio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin,
 20 3-(3-(2-fenoxyethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin,
 3-(3-(2,2,2-trifluorethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 25 3-(3-isohexylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-ethoxykarbonylpropylthio-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(2-(2-thienylthio)ethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 30 3-(3-(5-ethyl-2-thienylmethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(6-hydroxyhexylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 35 3-(3-(3-methyl-2-thienylmethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(2-(2-thienylthio)propylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 40 3-(3-(4-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-3-ylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 45 3-(3-(5-methyl-2-thienylmethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 3-(3-(4-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-3-ylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
 50 3-(3-(4-butylthio-1,2,5-thiadiazol-3-ylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,

- 3-(3-(4-propoxy-1,2,5-thiadiazol-3-ylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 5 cis 3-(3-(3-(hexenylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(1-cyklopropylmethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(1-ethoxykarbonylpentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 10 3-(3-(5-hexenylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-cyklopentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 15 3-(3-(2-methoxyethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(2-(2-ethoxymethoxy)-ethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 20 3-(3-(4-pentynylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-heptylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(2-ethylbutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 25 3-(3-cyklohexylmethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(7-oktenylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 30 3-(3-(3-butenylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(4-pentenylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(3,3,3-trifluoropropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 35 3-(3-(1-oxo-1-fenylpropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(4-fenylthiobutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 40 3-(3-kyanmethylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(6-chlorhexylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(5-chlorpentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 45 3-(3-(3-karboxypropylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(3-karboxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 50 3-(3-(5-karboxypentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(5-merkaptopentylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
- 3-(3-(6-merkaptohexylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,

3-(3-(4-merkaptobutylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin,
nebo jejich farmaceuticky použitelná sůl.

5

10

Konec dokumentu
