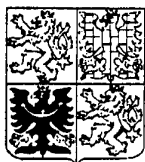


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)

ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ(21) Číslo přihlášky: **2239-91**

(22) Přihlášeno: 18. 07. 91

(30) Právo přednosti:
19. 07. 90 US 90/554325

(40) Zveřejněno: 19. 02. 92

(47) Uděleno: 02. 06. 95

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16. 08. 95

(13) Druh dokumentu: **B6**(51) Int. Cl. ⁶:**C 07 D 401/06****C 07 D 401/12****C 07 D 403/06****C 07 D 403/12****C 07 D 473/00****C 07 D 487/04**// **A 61 K 31/40,****A 61 K 31/41, A 61 K 31/435,****A 61 K 31/55**

(73) Majitel patentu:

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, BE;

(72) Původce vynálezu:

Janssens Frans Eduard, Bonheiden, BE;

Sommen Francois Maria, Wortel, BE;

Diels Gaston Stanislas Marcella, Ravels, BE;

(54) Název vynálezu:

**Substituované thiazolylderiváty a
substituované pyridinylderiváty, způsob
jejich výroby a antialergické přípravky
na jejich bázi**

(57) Anotace:

Nové substituované thiazolylderiváty a substituované pyridinylderiváty obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami a stereochemicky izomerní formy, kde $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ představuje dvojmocný zbytek vzorce (a-1) až (a-7)

-CH=CH-CH=CH- (a-1), -CH=CH-CH=N- (a-5),
-N=CH-CH=CH- (a-2), -N=CH-N=CH- (a-6),
-CH=N-CH=CH- (a-3), -CH=N-CH=N- (a-7);
-CH=CH-N=CH- (a-4),

B představuje NH, CH₂ nebo O, R představuje zbytek vzorce (b-1) nebo (b-2), kde D je C₁₋₄alkandiyl, R² je C₁₋₆alkyl, a n je číslo 1, L je vodík, C₁₋₁₂alkyl, C₃₋₆cykloalkyl, C₃₋₆alkenyl, popřípadě substituovaný arylem, C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkoxykarbonyl, arylkarbonyl, arylC₁₋₆alkoxykarbonyl, nebo zbytek vzorce (c-1) až (c-3)

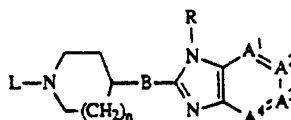
-Alk-R3 (c-1);

-Alk-Y-R4 (c-2);

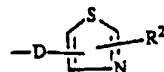
-Alk-Z1-C(=X)-Z2-R5 (c-3);

mají antialergické vlastnosti. Jsou též popsány přípravky, založené na těchto účinných

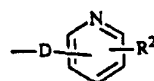
látkách, kterých je možno použít pro léčení teplokrevných živočichů, trpících alergickými chorobami a způsoby výroby těchto látek.



(I)



(b-1)



(b-2)

Substituované thiazolylderiváty a substituované pyridinylderiváty, způsob jejich výroby a antialergické přípravky na jejich bázi

Oblast techniky

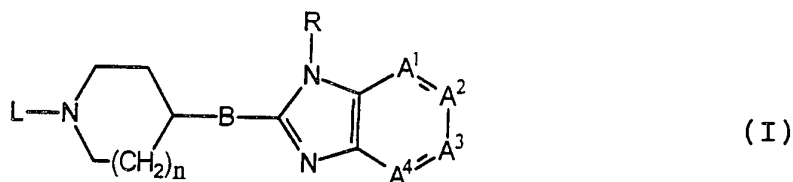
Vynález se týká nových substituovaných thiazolylderivátů a substituovaných pyridinylderivátů, způsobu jejich výroby a antialergických přípravků na jejich bázi.

Dosavadní stav techniky

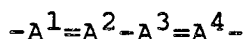
V US patentech č. 4 556 660; 4 634 704; 4 695 569; 4 695 575; 4 588 722; 4 835 131; 4 897 401 a v EP-A-O 206 415 a 0 297 661 jsou popsány deriváty piperidinu, substituované benzimidazolem a imidazopyridinem, jakožto antihistaminika a antagonisty serotoninu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou nové substituované thiazolylderiváty a substituované pyridinylderiváty obecného vzorce I



a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli a stereochemicky izomerní formy, kde

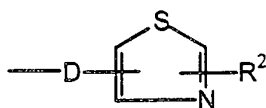


představuje dvojmocný zbytek obecného vzorce (a-1) až (a-7)

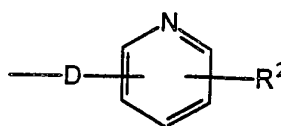
- | | |
|---------------|--------|
| -CH=CH-CH=CH- | (a-1), |
| -N=CH-CH=CH- | (a-2), |
| -CH=N-CH=CH- | (a-3), |
| -CH=CH-N=CH- | (a-4), |
| -CH=CH-CH=N- | (a-5), |
| -N=CH-N=CH- | (a-6), |
| -CH=N-CH=N- | (a-7); |

B představuje skupinu vzorce NH, CH₂ nebo O;

R představuje zbytek obecného vzorce (b-1) nebo (b-2)



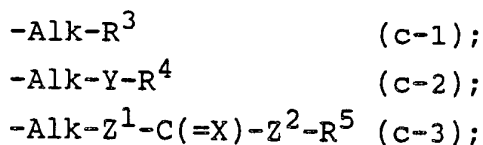
(b-1)



(b-2)

kde

- D představuje alkandiylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;
 n představuje číslo 1;
 L představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována arylskupinou, alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylkarbonylskupinu, aralkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, nebo zbytek obecného vzorce (c-1) až (c-3)



kde

- R^3 představuje kyanoskupinu, arylskupinu nebo zbytek Het;
 R^4 představuje vodík, arylskupinu, zbytek Het nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována arylskupinou nebo zbytkem Het;
 R^5 představuje vodík, arylskupinu, zbytek Het nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována arylskupinou nebo zbytkem Het;
 Y představuje kyslík, síru nebo skupinu NH;
 Z^1 a Z^2 představuje nezávisle vždy kyslík, síru, nebo skupinu NH;
 X představuje kyslík, síru nebo skupinu NH; a
 Alk nezávisle představuje vždy alkandiylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

příčemž Het představuje vždy

- (i) popřípadě substituovaný pěti nebo šestičlenný heterocyklický zbytek, obsahující 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího kyslík, síru a dusík, přičemž nejsou přítomny více než 2 atomy kyslíku a/nebo síry;
- (ii) popřípadě substituovaný pěti nebo šestičlenný heterocyklický kruh, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího kyslík, síru a dusík, který je kondenzován s popřípadě substituovaným pěti nebo šestičlenným kruhem prostřednictvím dvou atomů uhlíku nebo jednoho atomu uhlíku a jednoho atomu dusíku, přičemž ve zbytku přikondenzovaného kruhu jsou obsaženy pouze atomy uhlíku; nebo
- (iii) popřípadě substituovaný pěti nebo šestičlenný heterocyklický kruh, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího kyslík, síru nebo dusík, který je kondenzován s popřípadě substituovaným pěti nebo šestičlenným heterocyklickým kruhem prostřednictvím dvou atomů uhlíku nebo jednoho atomu uhlíku a jednoho atomu dusíku, přičemž ve

zbytku přikondenzovaného kruhu jsou obsaženy jeden nebo dva heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího kyslík, síru a dusík;

příčemž, pokud Het představuje monocyklický kruhový systém, může být tento systém popřípadě substituován až 4 substituenty, a pokud Het představuje bicyklický kruhový systém, může být tento systém popřípadě substituován až 6 substituenty, přičemž tyto substituenty jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího halogen, aminoskupinu, mono- a dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, aralkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminokarbonylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkoxykarbonylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, hydroxyalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, arylskupinu, aralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, karboxyskupinu, alkylaminokarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, arylaminokarbonylaminoskupinu, oxoskupinu nebo thioskupinu;

příčemž aryl představuje vždy fenylyskupinu, popřípadě substituovanou 1, 2 nebo 3 substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru, zahrnujícího halogen, hydroxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormetylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, aminoskupinu, mono- a dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku a alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku.

Ve sloučeninách obecného vzorce I, v nichž R^3 , R^4 nebo R^5 představuje zbytek Het, může být zbytek Het zčásti nebo úplně nasycený nebo nenasyčený. Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž zbytek Het je zčásti nasycený nebo nenasyčený, a je substituován hydroxyskupinou, merkaptoskupinou nebo aminoskupinou, mohou existovat v tautomerních formách. Tyto formy sice nejsou explicitně znázorněny ve shora uvedeném vzorci, nicméně také spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Ve shora uvedených definicích se pod pojmem halogen rozumí fluor, chlor, brom a jod; pod pojmem alkylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku se rozumějí nasycené uhlovodíkové zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem, které obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl, 1,1-dimetyletyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl; pod pojmem alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku se rozumějí shora definované alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a jejich vyšší homology, obsahující 5 nebo 6 atomů uhlíku; pod pojmem alkylskupiny s 1 až 12 atomy uhlíku se rozumějí alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, definované shora, a jejich vyšší homology, obsahující 5 až 12 atomů uhlíku; pod pojmem

cykloalkylskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku se rozumějí cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl; pod pojmem alkenylskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku se rozumějí uhlovodíkové zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující jednu dvojnou vazbu a 3 až 6 atomů uhlíku, jako například 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-metyl-2-butenyl apod.; a pokud je alkenylskupina se 3 až 6 atomy uhlíku substituována na heteroatomu, pak je atom uhlíku této alkenylskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, který je připojen k tomuto heteroatomu, přednostně nasycený; pod pojmem alkandiylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku se rozumějí dvojnásobné nasycené uhlovodíkové zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem, které obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například metylen, 1,2-etandiyl, 1,3-propandiyl, 1,4-butandiyl a jejich rozvětvené izomery; pod pojmem alkandiylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku se rozumějí alkandiylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, které jsou definovány shora, a jejich vyšší homology, obsahující 5 nebo 6 atomů uhlíku, jako je například 1,5-pentandiyl, 1,6-hexandiyl a jejich rozvětvené izomery.

Pod pojmem farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami se rozumějí terapeuticky účinné netoxické adiční soli s kyselinami, které jsou sloučeniny obecného vzorce I schopny tvořit. Tyto solné formy je možno účelně získat tak, že se na sloučeniny obecného vzorce I ve formě bázi působí příslušnými kyselinami, jako jsou například anorganické kyseliny, například kyseliny halogenvodíkové, například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková a podobné kyseliny, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná apod.; nebo organické kyseliny, jako je například kyselina octová, propanová, hydroxyoctová, 2-hydroxypropanová, 2-oxopropanová, etandiová, propandiová, butandiová, (Z)-2-buten-diová, (E)-2-buten-diová, 2-hydroxybutandiová, 2-dihydroxybutandiová, 2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylová, metansulfonová, etansulfonová, benzensulfonová, 4-metylbenzensulfonová, cyklohexansulfamová, 2-hydroxybenzoová, 4-amino-2-hydroxybenzoová a podobné kyseliny. Sůl je naopak možno převádět působením alkálie na volnou bázi.

Do rozsahu termínu "adiční sůl s kyselinou" spadají také hydráty a adiční formy s rozpouštědly, které jsou sloučeniny obecného vzorce I schopny tvořit. Jako příklady takových forem je možno uvést hydráty, alkoholáty apod.

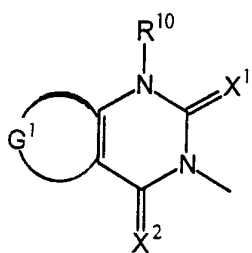
Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu mohou obsahovat ve své struktuře několik asymetrických atomů uhlíku. Každé z těchto chirálních center je možno označit stereochemickými deskriptory R a S.

Čisté stereochemicky izomerní formy sloučenin obecného vzorce I je možno získat o sobě známými postupy. Diastereomery je možno oddělovat fyzikálními metodami, například selektivní krystalizací a chromatografickými technikami, například protiproudovou distribucí, kapalinovou chromatografií apod. Enantiomery je možno od sebe separovat o sobě známými způsoby štěpení, například selektivní krystalizací jejich diastereomerních solí s chirálními kyselinami. Čisté stereochemicky izomerní formy je také možno získat z odpovídajících čistých stereochemicky izomerních forem příslušných výchozích látek, za předpokladu, že reakce probíhají stereospecificky. Je-li požadován specifický stereoizomer, před-

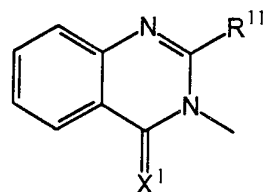
nostně se sloučenina syntetizuje stereoselektivními metodami přípravy. Při těchto metodách se s výhodou používá enantiomerné čistých výchozích látek. Stereochemicky izomerní formy sloučenin obecného vzorce I samozřejmě také spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Zbytek Het, definovaný výše, může být zvolen ze souboru, zahrnujícího pyridinylskupinu, která je popřípadě substituována jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru, zahrnujícího halogen, aminoskupinu, mono- a dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, aralkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminokarbonylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, hydroxyskupinu, alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, aralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a karboxyskupinu; pyridinyloxidovou skupinu, popřípadě substituovanou nitroskupinou; pyrimidinylskupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty, z nichž každý je nezávisle zvolen ze souboru, zahrnujícího halogen, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aralkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a aralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; pyridazinylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo halogenem; pyrazinylskupinu, popřípadě substituovanou halogenem, aminoskupinou nebo alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; thienylskupinu, popřípadě substituovanou halogenem nebo alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; furylskupinu, popřípadě substituovanou halogenem nebo alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; pyrrolylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; thiazolylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, arylskupinou nebo aralkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; imidazolylskupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty, z nichž každý je nezávisle zvolen ze souboru, zahrnujícího alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a nitroskupinu; tetrazolylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; 1,3,4-thiadiazolylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aminoskupinou; 5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-2-ylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; 4,5-dihydrothiazolylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; oxazolylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; 4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazolylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; 1,4-dihydro-2,4-dioxo-3-(2H)-pyrimidinylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; 3,4-dihydro-4-oxo-pyrimidinylskupinu nebo 4,5-dihydro-4-oxo-pyrimidinylskupinu, přičemž obě tyto skupiny jsou popřípadě substituovány až 3 substituenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylaminokarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, arylaminokarbonylaminoskupinu, aralkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a alkylaminoskupinu s 1 až 6

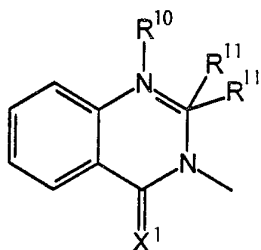
atomy uhlíku v alkylovém zbytku; 2,3-dihydro-3-oxo-pyridazinylskupinu; 2-oxo-3-oxazolidinylskupinu; pyrrolidinylskupinu; piperidinylskupinu; morfolinylskupinu; thiomorfolinylskupinu; dioxanylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; indolylskupinu, popřípadě substituovanou hydroxyskupinou nebo alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; chinolinylskupinu, popřípadě substituovanou hydroxyskupinou nebo alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; chinazolinylskupinu, popřípadě substituovanou hydroxyskupinou nebo alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; chinoxalinylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; ftalazinylskupinu, popřípadě substituovanou halogenem; 1,3-dioxo-1H-izoindol-2-(3H)-ylskupinu; 2,3-dihydro-3-oxo-4H-benzoxazinylskupinu a 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinylskupinu, přičemž obě tyto skupiny jsou popřípadě substituovány alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo halogenem; 2-oxo-2H-1-benzopyranylskupinu a 4-oxo-4H-1-benzopyranylskupinu, přičemž obě tyto skupiny jsou popřípadě substituovány alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; 3,7-dihydro-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1H-purin-7-ylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; 6-purinylskupinu a bicycklý heterocycklý zbytek obecného vzorce (d-1) až (d-8)



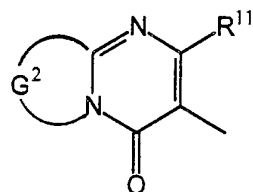
(d-1)



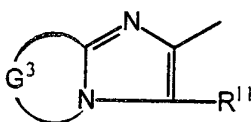
(d-2)



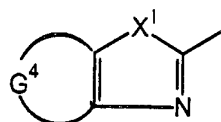
(d-3)



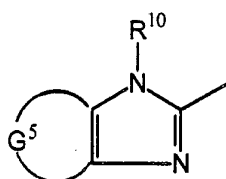
(d-4)



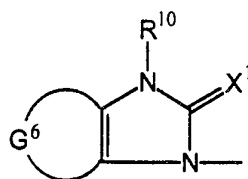
(d-5)



(d-6)



(d-7)



(d-8)

kde

X^1 a X^2 nezávisle představuje vždy kyslík nebo síru;

R^{10} nezávisle představuje vždy vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, hydroxyalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku;

R^{11} nezávisle představuje vždy vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogen nebo alkoxykarbonylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;

G^1 je $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$;

G^2 je $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}=\text{N}-$ nebo $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$;

G^3 je $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$;

G^4 je $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}-\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$;

G^5 je $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$;

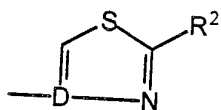
G^6 je $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$;

příčemž 1 nebo 2 atomy vodíku v benzenové části zbytků obecného vzorce (d-2) nebo (d-3), nebo jeden nebo dva atomy vodíku ve zbytcích G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , G^5 nebo G^6 může být nahrazen alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo halogenem, pokud je připojen k atomu uhlíku; nebo alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku nebo aralkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, pokud je připojen k atomu dusíku; a "aryl" má shora uvedený význam.

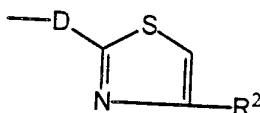
Pojmu aryl se v definici R^3 , R^4 a R^5 používá zejména pro fenylskupinu, popřípadě substituovanou halogenem, alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku. V R^6 se pojmu aryl používá zejména pro fenylskupinu, popřípadě substituovanou halogenem.

Zvláštní podskupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří sloučeniny, v nichž $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ je dvojmocný zbytek vzorce (a-1) nebo (a-2); další zvláštní podskupinu tvoří sloučeniny obecného vzorce I, kde $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ je dvojmocný zbytek vzorce (a-3) až (a-5); přičemž jeden nebo dva atomy vodíku v těchto zbytcích (a-1) až (a-5) mohou být nezávisle nahrazeny alkoxyskupinami s 1 až 6 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinami.

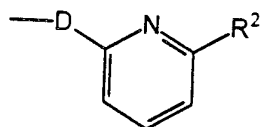
Zvláště zajímavými sloučeninami z kterékoliv ze shora uvedených skupin nebo podskupin jsou sloučeniny, v nichž B představuje skupinu NR^2 , O nebo CH_2 , a/nebo L znamená vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku nebo zbytek vzorce (c-1), (c-2), (c-3) nebo (c-4). Ze zvláště zajímavých sloučenin obecného vzorce I, uvedených shora, jsou ještě zajímavější sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu NH nebo CH_2 , a/nebo n znamená číslo 1 nebo 2 a/nebo R představuje zbytek vzorce (b-1-a), (b-1-b) nebo (b-2-a)



(b-1-a)



(b-1-b)



(b-2-a)

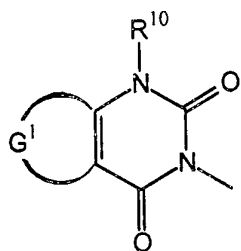
Přednostními sloučeninami jsou sloučeniny z kterékoliv ze shora uvedených skupin, v nichž $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ představuje dvojmocný zbytek vzorce $-CH=CH-CH=CH-$ (a-1) nebo $-N=CH-CH=CH-$ (a-2), přičemž jeden nebo dva atomy vodíku v těchto zbytcích (a-1) nebo (a-2) mohou být nezávisle nahrazeny vždy alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinou; D představuje metylenskupinu, a/nebo L představuje vodík; alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; zbytek vzorce (c-1), kde R^3 představuje arylskupinu nebo zbytek Het; zbytek vzorce (c-2), kde Y představuje iminoskupinu nebo kyslík a R^4 představuje arylskupinu nebo zbytek Het; nebo skupinu vzorce $-Alk-NH-CO-Het$ (c-3-a); kde každý zbytek Het znamená pyridylskupinu, popřípadě substituovanou aminoskupinou nebo alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; pyrimidinylskupinu, popřípadě substituovanou aminoskupinou nebo alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; pyrazinylskupinu, popřípadě substituovanou aminoskupinou; thienylskupinu; furylskupinu; thiazolylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; imidazolylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; tetrazolylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; 1,3,4-thiadiazolylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aminoskupinou; oxazolylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; 4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazolylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; 1,4-dihydro-2,4-dioxo-3(2H)-pyrimidinylskupinu; 3,4-dihydro-4-oxopyrimidinyl-

skupinu, popřípadě substituovanou až 3 substituenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinu a alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; 2-oxo-3-oxazolidinylskupinu; indolylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; ftalazinylskupinu; 2-oxo-2H-1-benzopyranylskupinu; 3,7-dihydro-1,3-dimetyl-2,6-dioxo-1H-purin-7-ylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; 6-purinylskupinu nebo bicyklický heterocyklický zbytek vzorce (d-1) až (d-8), definovaný shora, kde R^{10} a R^{11} nezávisle představuje vždy vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a ve zbytcích (d-2) a (d-3) znamená X^1 kyslík;

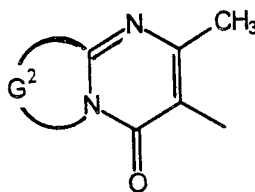
a pod pojmem aryl se rozumí nesubstituovaná fenylskupina nebo fenylskupina, substituovaná jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru, zahrnujícího halogen, hydroxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormetylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; přičemž tato arylskupina je popřípadě substituovaná ještě třetím substituentem, kterým může být halogen, alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo alkoxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku.

Z těchto přednostních sloučenin se ještě větší přednost dává těm, v nichž L představuje vodík, nebo alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku.

Dalšími přednostními sloučeninami jsou ty z přednostních sloučenin, v nichž L představuje zbytek obecného vzorce $-Alk-R^3$ (c-1), kde R^3 představuje 4-metoxyfenyl; 4-hydroxyfenyl; thienyl; thiazolyl, popřípadě substitovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku; oxazolyl; 4,5-dihydro-1H-tetrazolyl, popřípadě substitovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku; 2,3-dihydro-2-oxobenzimidazol-1-yl; 1,4-dihydro-2,4-dioxo-3(2H)-pyrimidinyl; thienyl; 2-oxo-2H-1-benzopyranyl; nebo R^3 představuje zbytek obecného vzorce (d-1-a) nebo (d-4-a)



(d-1-a)



(d-4-a)

kde G^1 , G^2 a R^{10} mají shora uvedený význam.

Ještě dalšími přednostními sloučeninami jsou ty zvláště výhodné sloučeniny podle vynálezu, kde L představuje zbytek obecného vzorce $-Alk-Y-R^4$ (c-2), kde Y představuje iminoskupinu nebo kyslík a R^4 představuje thiazolyl, pyridyl, 1,3,4-thiadiazolyl, popřípadě substitovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku nebo ami-

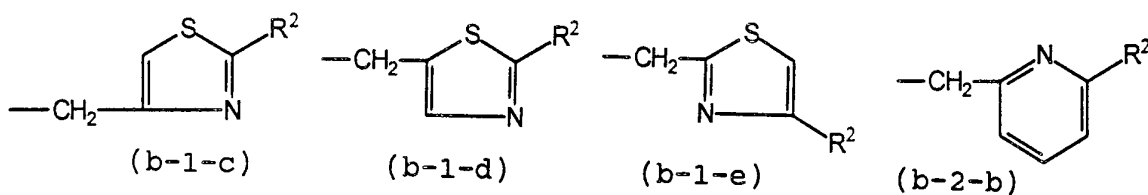
noskupinou, pyrimidinyl, popřípadě substituovaný aminoskupinou, 6-puriny, 3,4-dihydro-4-oxypyrimidinyl, ftalazinyl nebo 3H-imidazo/4,5-c/pyridin-2-yl.

Zvláště zajímavými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I,

kde

$-A^1=A^2-A^3=A^4-$ znamená dvojmocný zbytek vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-1) nebo $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-2);

B představuje zbytek vzorce NH , CH_2 nebo O ; R představuje zbytek obecného vzorce (b-1-c), (b-1-d), (b-1-e) nebo (b-2-b)



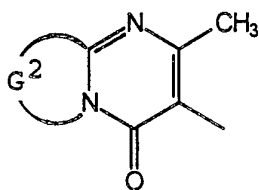
R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

n představuje číslo 1;

L představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku nebo zbytek vzorce $-\text{Alk}-\text{R}^3$ (c-1), $-\text{Alk}-\text{Y}-\text{R}^4$ (c-2) nebo $-\text{Alk}-\text{Z}^1-\text{C}(=\text{X})-\text{Z}^2-\text{R}^5$ (c-3);

Alk představuje alkandiylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^3 představuje fenylylskupinu, alkoxyfenylylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku nebo zbytek obecného vzorce



kde

G^2 představuje zbytek vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ nebo $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$,

Y představuje kyslík nebo iminoskupinu;

R^4 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo pyrimidinylskupinu;

R^5 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

Z^1 představuje iminoskupinu;

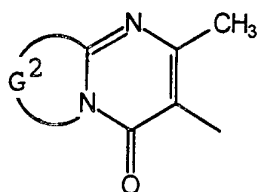
Z^2 představuje kyslík a

X představuje kyslík.

Obzvláště zajímavými sloučeninami jsou ty ze zajímavých sloučenin obecného vzorce I,

kde

- B představuje iminoskupinu nebo metylenskupinu;
 R^2 představuje metylskupinu;
 L představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo zbytek obecného vzorce $-Alk-R^3$ (c-1), $-Alk-Y-R^4$ (c-2) nebo $-Alk-Z^1-C(=X)-Z^2-R^5$ (c-3);
 Alk představuje alkandiylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku;
 R^3 představuje 4-metoxyfenylskupinu nebo zbytek obecného vzorce



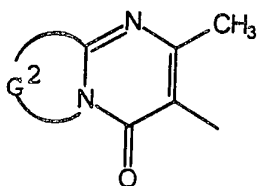
kde

- G^2 představuje $-CH=CH-CH=CH-$, $-S-(CH_2)_3-$, $-S-(CH_2)_2-$ nebo $-S-CH=CH-$;
 Y představuje kyslík nebo iminoskupinu a
 R^4 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 2-pyrimidinylskupinu.

Jinými obzvláště zajímavými sloučeninami ze shora uvedených zajímavých sloučenin jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje imonoskupinu nebo metylenskupinu; R^2 představuje metylskupinu; L představuje vodík, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, fenylmethylskupinu, hydroxyethylskupinu nebo aminoethylskupinu.

Výrazně zajímavými sloučeninami ze zvláště zajímavých sloučenin podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I,

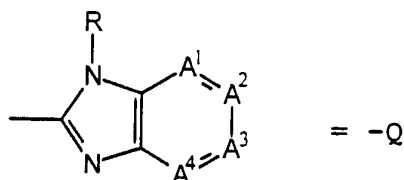
- kde L představuje metylskupinu nebo zbytek obecného vzorce $-Alk-R^3$ (c-1),
 Alk představuje 1,2-etandiylskupinu a
 R^3 představuje 4-metoxyfenylskupinu nebo skupinu obecného vzorce



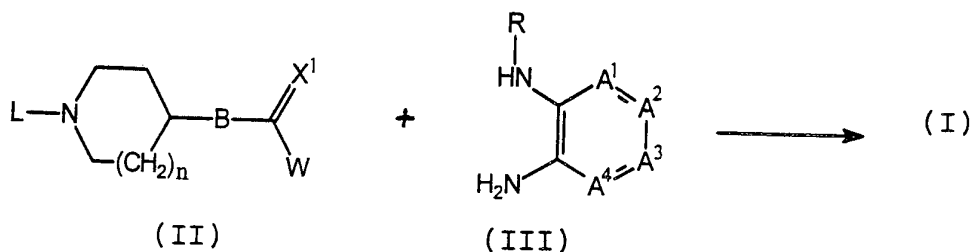
kde

G^2 představuje zbytek vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ nebo $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$.

Pro zjednodušení strukturních vzorců některých ze sloučenin podle vynálezu a meziproductů pro jejich výrobu se v následujícím popisu používá pro označení imidazolové skupiny, kondenzované k benzenovému, pyridinovému nebo pyrimidinovému kruhu, symbolu Q.



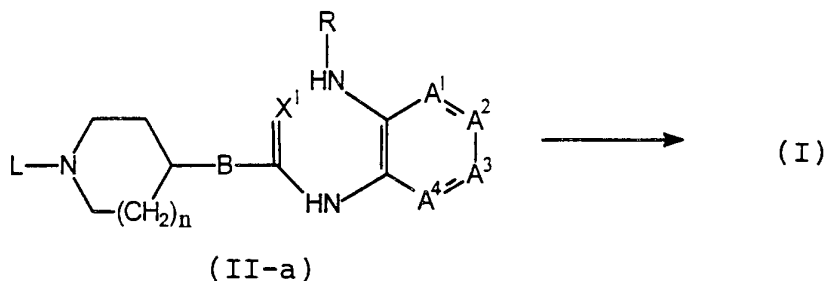
Sloučeniny obecného vzorce I se mohou obecně vyrábět reakcí meziproductu obecného vzorce II s příslušně substituovaným diaminem obecného vzorce III.



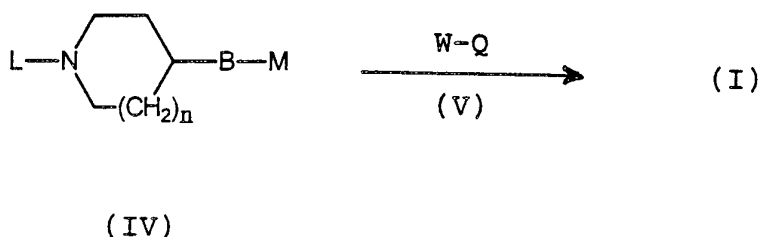
V tomto a v následujících reakčních schemech představuje W vhodnou reaktivní odstupující skupinu, jako například halogen, například chlor, brom nebo jod, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aroxyskupinu nebo arylthioskupinu, a X^1 představuje kyslík, síru nebo iminoskupinu.

Deriváty obecného vzorce II, kde B představuje metylenskupinu a W představuje halogen, je možno vytvářet "in situ" například halogenací odpovídající karboxylové kyseliny thionylchloridem, chloridem fosforitým, fosforylchloridem, kyselinou polyfosforečnou a podobnými reakčními činidly. Reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III se může provádět ve vhodném rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako například uhlovodíku, například benzenu, hexanu apod., éteru, například 1,1'-oxybisetanu, tetrahydrofuranu apod., ketonu, například 2-propanonu, 2-butanonu apod., alkoholu, například metanolu, ethanolu, 2-propanolu, 1-butanolu apod., halogenovaném uhlovodíku, například trichlormetanu, dichlormetanu apod., organické kyselině, například kyselině octové, kyselině propanové apod., dipolárním aprotickým rozpouštědle, například N,N-dimetylformamidu, N,N-dimetylacetamidu apod., nebo směsi takových rozpouštědel. V závislosti na druhu rozpouštědla a významu symbolu W může být vhodné přidávat k reakční směsi bázi, jak je to běžné v oboru N-alkylačních reakcí, a/nebo jodidovou sůl, jako jodid alkalického kovu. Reakční rychlost je možno povzbudit zvýšenou teplotou a mícháním.

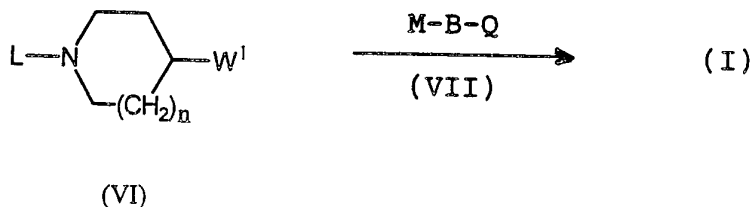
V některých případech může při reakci sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III vzniknout nejprve meziprodukt II-a, který je možno následně cyklizovat na požadovanou sloučeninu obecného vzorce I, a to buď "in situ" nebo po případné izolaci a přečištění.



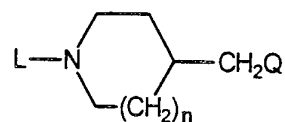
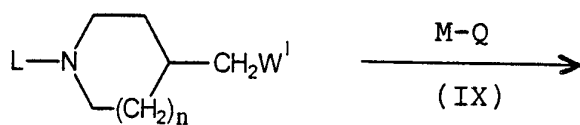
Sloučeniny obecného vzorce I je také možno získávat reakcí meziproduktů obecného vzorce IV s meziproduktem obecného vzorce V o sobě známými substitučními reakčními postupy. V obecném vzorci IV a ve vzorcích uvedených dále představuje M vodík, pokud B neznámá metylenskupinu, nebo M představuje alkalický kov nebo kov alkalických zemin, jako například lithium nebo hořčík, když B představuje metylenskupinu.



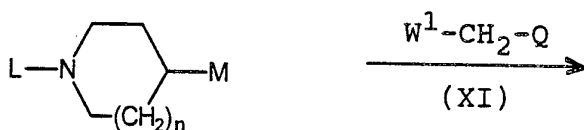
Podobně lze sloučeniny obecného vzorce I vyrábět též reakcí meziproduktu obecného vzorce VI s meziproduktem obecného vzorce VII, kde M má shora uvedený význam. V obecném vzorci VI a ve vzorcích uvedených dále představuje W¹ vhodnou odstupující skupinu, jako například halogen, například chlor, brom apod., nebo sulfonyloxyskupinu, jako například metansulfonyloxyskupinu, 4-metylbenzensulfonyloxyskupinu apod.



Sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje metylenskupinu, které jsou dále označovány obecným vzorcem I-a, je také možno vyrábět reakcí meziproduktu obecného vzorce VIII s meziproduktem obecného vzorce IX, nebo alternativně reakcí meziproduktu obecného vzorce X s meziproduktem obecného vzorce XI.



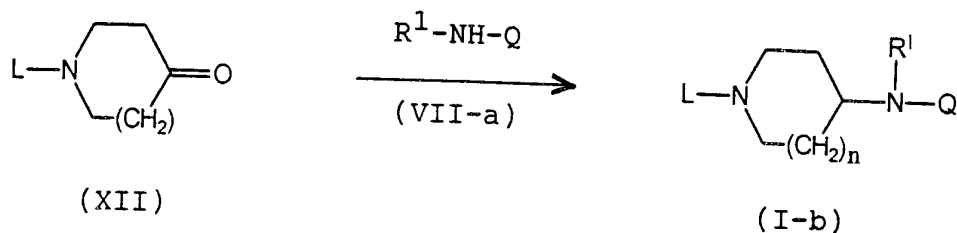
(I-a)



Reakce sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce V, sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VII, sloučeniny obecného vzorce VIII se sloučeninou obecného vzorce IX a sloučeniny obecného vzorce X se sloučeninou obecného vzorce XI se mohou účelně provádět v rozpouštědle které je inertní vůči reakci, jako je například aromatický uhlovodík, například benzen, metylbenzen, apod., éter, například 1,4-dioxan, 1,1'-oxybisetan, tetrahydrofuran apod., halogenovaný uhlovodík, například trichlormetan apod., N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, nitrobenzen, dimetylsulfoxid, 1-metyl-2-pyrrolidinon apod.; a když M znamená vodík, může se jako rozpouštědla také použít alkanolu s 1 až 6 atomy uhlíku, například metanolu, etanolu, 1-butanolu apod., ketonu, například 2-propanonu, 4-metyl-2-pentanonu apod. V některých případech, zejména když B představuje heteroatom, může být účelné přidávat vhodnou bázi, jako například uhličitán nebo hydrogenuhličitán alkalického kovu, například uhličitán sodný, hydrogenuhličitán sodný apod., natriumhydrid, nebo organické báze, jako například N,N-dietyletanamin N-(1-metyletyl)-2-propanamin a/nebo jodidovou sůl, přednostně jodid alkalického kovu. Rychlost reakce je možno povzbuzovat poněkud zvýšenými teplotami a mícháním. Vhodnou alternativu k reakci meziprojektu obecného vzorce IV, kde -B-M představuje aminoskupinu -NH₂, s reakčním činidlem obecného vzorce V tvoří míchání a zahřívání reakčních složek v přítomnosti kovové mědi v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako jsou shora uvedená rozpouštědla, zejména dipolárním aprotickým rozpouštědle, například N,N-dimetylformamidu, N,N-dimetylacetamidu apod.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu vzorce -N-R¹-, které jsou dále označovány obecným vzorcem I-b, je také možno vyrábět reakcí meziprojektu obecného vzorce XII s meziprojektem obecného vzorce VII, kde B-M představuje zbytek

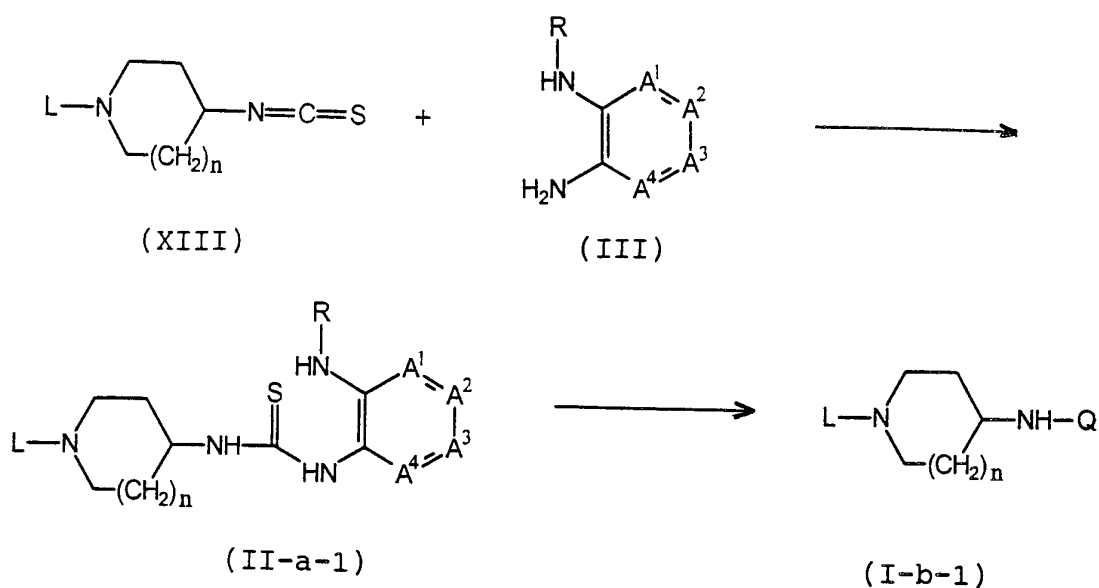
vzorce $-N-R^1-H$, který je dále označován obecným vzorcem VII-a, o sobě známými postupy redukční N-alkylace.



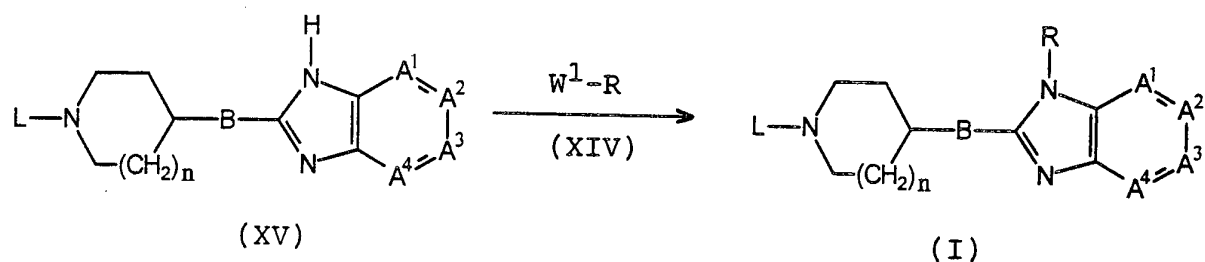
Reakce sloučeniny obecného vzorce XII se sloučeninou obecného vzorce VII-a se může účelně provádět tak, že se reakční složky míchají ve vhodném rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, v přítomnosti vhodného redukčního činidla. Přednostně se keton obecného vzorce XII nechává nejprve reagovat s meziproduktem obecného vzorce VII-a za vzniku enamínu, který je popřípadě možno izolovat a dále čistit. V další fázi se tento enamín redukuje. Jako vhodná rozpouštědla je možno uvést například vodu, alkanoly s 1 až 6 atomy uhlíku, například metanol, etanol, 2-propanol apod., étery, například 1,4-dioxan apod., halogenované uhlovodíky, například trichlormetan apod., dipolární aprotická rozpouštědla, například N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylsulfoxid apod., nebo směsi takových rozpouštědel. Jako vhodná redukční činidla je například možno uvést hydridy kovů nebo komplexní hydridy kovů, například natriumborhydrid, natriumkyanborhydrid, lithiualuminiumhydrid apod. Alternativně je možno jako redukčního činidla použít vodíku v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako je například palladium na aktivním uhlí, platina na aktivním uhlí apod. Aby se zabránilo nežádoucímu přehydrogenování určitých funkčních skupin v reakčních činidlech a reakčních produktech, může být výhodné přidávat k reakční směsi vhodný katalyzátorový jed, jako je například thiofen apod.

Sloučeniny obecného vzorce I-b, v nichž R^1 představuje vodík, které je možno reprezentovat obecným vzorcem I-b-1, je možno vyrábět cyklodesulfurizační reakcí odpovídající thiomocoviny obecného vzorce II-a, kde X^1 představuje síru, kterou je možno reprezentovat obecným vzorcem II-a-1. Tato thiomocovina se může popřípadě tvořit "in situ" kondenzací izothiokyanátu obecného vzorce XIII s diaminem obecného vzorce III.

Tato cyklodesulfurizační reakce se může provádět reakcí sloučeniny obecného vzorce II-a-1 s vhodným alkylhalogenidem, přednostně jodmetanem, ve vhodném organickém rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je alkohol s 1 až 6 atomy uhlíku, například metanol, etanol, 2-propanol apod. Alternativně se tato cyklodesulfurizační reakce může také provádět reakcí sloučeniny obecného vzorce II-a-1 s vhodným oxidem nebo solí kovu, jako je například oxid nebo sůl dvojmočné rtuti nebo dvojmočné olova, například oxid rtuťnatý, chlorid rtuťnatý, octan rtuťnatý, oxid olovnatý nebo octan olovnatý, ve vhodném rozpouštědle, o sobě známými postupy. V některých případech může být účelné přidat k reakční směsi malé množství síry. Jako cyklodesulfurizačních činidel se také může používat metandiimidů, zejména dicyklohexylkarbodiimidu.



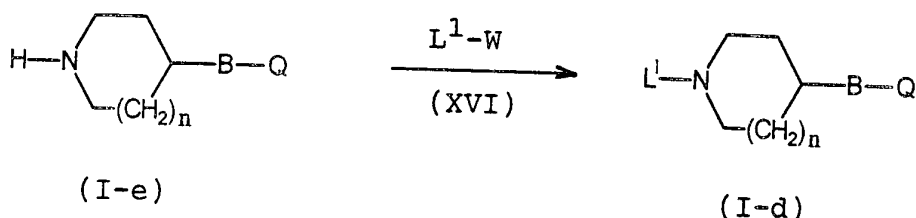
Sloučeniny obecného vzorce I je také možno připravovat N-alkylací meziproductu obecného vzorce XV příslušným alkylačním činidlem obecného vzorce XIV



Tato N-alkylační reakce se může účelně provádět v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je například voda, aromatický uhlovodík, například benzen, metylbenzen, dimethylbenzen apod., alkanol, například metanol, etanol, 1-butanol apod., keton, například 2-propanon, 4-metyl-2-pentanon apod., éter, například tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,1'-oxybisetan apod., dipolární aprotické rozpouštědlo, například N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimetylsulfoxid, nitrobenzen, 1-metyl-2-pyrrolidinon apod., nebo směsi takových rozpouštědel. Pro zachycení kyseliny, která se uvolňuje v průběhu reakce, se může používat přídavku vhodné báze, jako je například uhličitán, hydrogenuhlíčitán, alkoxid, hydrid, amid, hydroxid nebo oxid alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, například uhličitán sodný, hydrogenuhlíčitán sodný, uhličitán draselný, metoxid sodný, etoxid sodný, terc.butoxid draselný, natriumhydrid, natriumamid, hydroxid sodný, uhličitán vápenatý, hydroxid vápenatý, oxid vápenatý apod., nebo organické báze, jako je například amin, například N,N-dietyletanamin, N-(1-metyletyl)-2-propanamin, 4-metylmorfolin, pyridin apod. V některých případech se účelně přidává k reakční směsi jodidová sůl, přednostně jodid alkalického kovu. Rychlost reakce je možno povzbudit poněkud zvýšenou teplotou a mícháním. Kromě toho může být výhodné provádět N-alkylaci pod atmosférou inertního plynu, jako například pod atmosférou argonu nebo dusíku, která neobsahuje kyslík.

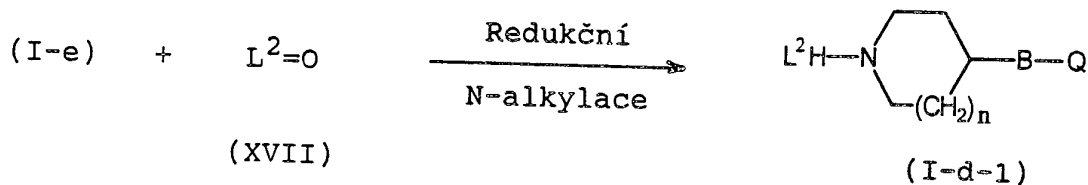
Alternativně se N-alkylační reakce může provádět o sobě známými reakčními postupy, využívajícími katalýzu fázového přenosu. Při tom se reakční složky míchají s vhodnou bází a popřípadě pod inertní atmosférou, popsanou výše, v přítomnosti vhodného katalyzátoru fázového přenosu, jako je například trialkylafenylmetylamonium-, tetraalkylamonium-, tetraalkylfosfonium- nebo tetraarylfosfoniumhalogenid, -hydroxid, -hydrogensulfát a podobné katalyzátory.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde L má jiný význam než vodík (v tomto případě se pro symbol L používá označení L^1 a pro tyto sloučeniny označení I-d), je možno také připravit N-alkylací sloučeniny obecného vzorce I, kde L představuje vodík, což je sloučenina, dále označovaná vzorcem I-e, za použití alkylačního činidla obecného vzorce XVI.



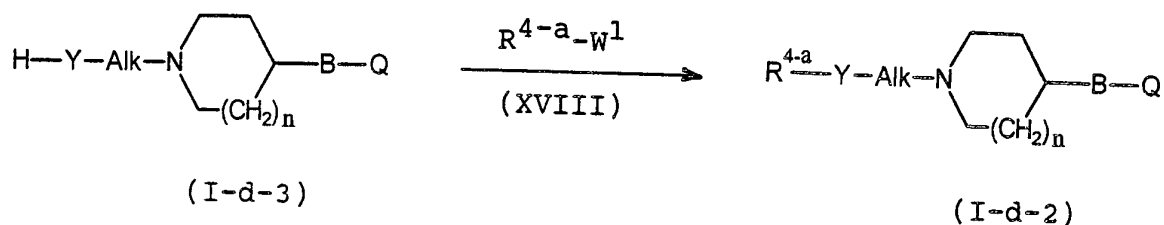
Tato N-alkylace se účelně provádí o sobě známými N-alkylačními postupy, které jsou popsány výše v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce I ze sloučenin obecného vzorce XIV a XV.

Sloučeniny obecného vzorce I-d, kde L představuje cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, zbytek vzorce (c-1), (c-2) nebo (c-3), který je reprezentován vzorcem $L^2\text{H}-$, a kteréžto sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem I-d-1, je také možno připravovat redukční N-alkylací sloučenin obecného vzorce I-e vhodným ketonem nebo aldehydem obecného vzorce $L^2=O$ (XVII), přičemž sloučenina $L^2=O$ představuje meziprodukt obecného vzorce $L^2\text{H}_2$, v němž jsou dva geminální atomy vodíku nahrazeny skupinou $=O$ a L^2 je geminální dvojmocný zbytek, zvolený ze souboru, zahrnujícího cykloalkylidenskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkylidenskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, alkylidenskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou zbytkem R^3 , alkylidenskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou seskupením R^4Y- a alkylidenskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou seskupením $R^5-Z^2-C(=X)-Z^1-$.

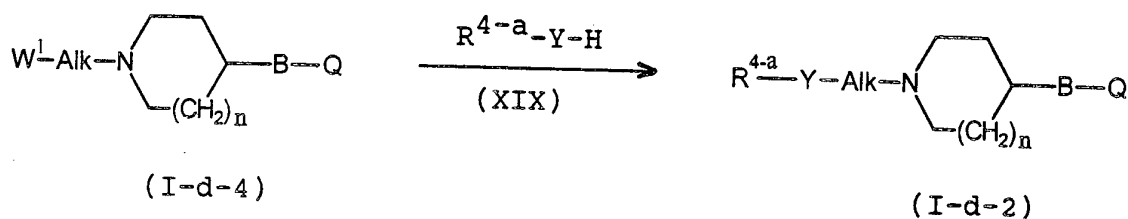


Tato redukční N-alkylace se účelně provádí postupy, popsány mi shora v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce I-b ze sloučenin obecného vzorce VII-a a XII, zejména postupy katalytické hydrogenace.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde L představuje zbytek vzorce (c-2) a R^4 představuje arylskupinu nebo zbytek Het, kterýžto zbytek R^4 je dále reprezentován symbolem R^{4-a} a sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem I-d-2, je také možno připravovat alkylací sloučeniny obecného vzorce I, kde L představuje zbytek obecného vzorce (c-2) a R^4 představuje vodík, kteréžto sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem I-d-3, s reakčním činidlem obecného vzorce XVIII.



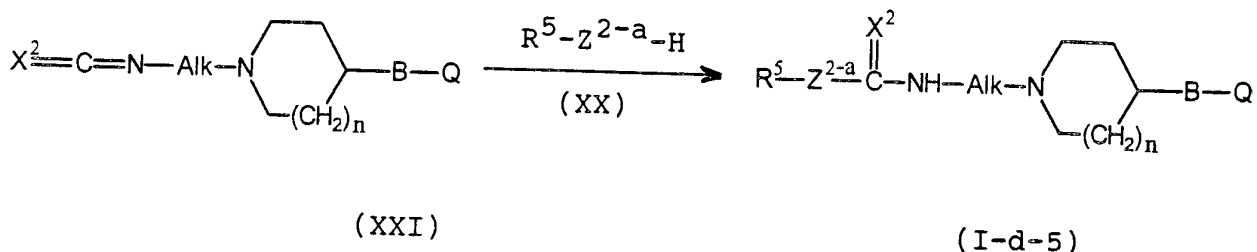
Podobně i sloučeniny obecného vzorce I-d-2 je možno připravovat působením reakčního činidla obecného vzorce XIX na sloučeninu obecného vzorce I-d-4.



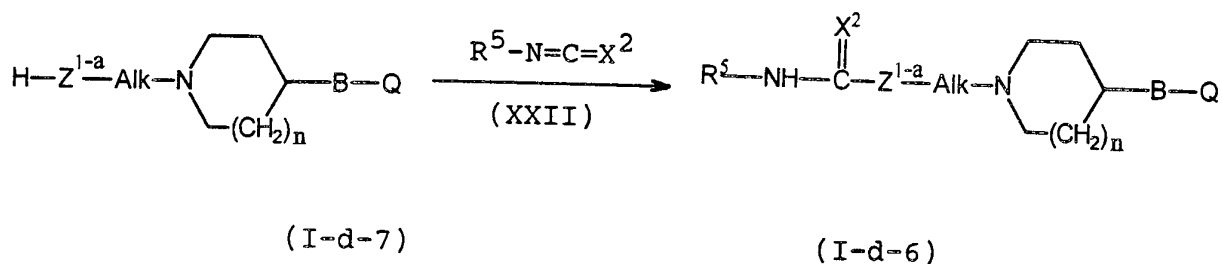
Alkylační reakce sloučenin obecného vzorce I-d-3 a XVIII a I-d-4 a XIX se účelně provádějí v inertních organických rozpouštědlech, jako jsou například aromatické uhlovodíky, například benzen, metylbenzen, dimethylbenzen, ketony, například 2-propanon, 4-metyl-2-pentanon, étery, například 1,4-dioxan, 1,1'-oxybisetan, tetrahydrofuran, a dipolární aprotická rozpouštědla, například N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylsulfoxid, nitrobenzen, 1-metyl-2-pyrrolidinon apod. Pro zachycení kyseliny, která se uvolňuje v průběhu reakce, je možno přidávat vhodnou bázi, jako například uhličitán nebo hydrogenuhlíčitán alkalického kovu, natriumhydrid nebo organické báze, například N,N-dietyletanamin nebo N-(1-metyletyl)-2-propanamin. Rychlost reakce je možno povzbudit poněkud zvýšenou teplotou.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde L představuje zbytek obecného vzorce (c-3), Z^1 znamená iminoskupinu, Z^2 má jiný význam než přímé vazby a X neznámá zbytek NR^9 , kteréžto zbytky Z^2 a X jsou označovány symboly Z^{2-a} a X^2 a kteréžto sloučeniny jsou označová-

ny vzorcem I-d-5, je možno připravovat reakcí izokyanátu ($X^2=O$) nebo izothiokyanátu ($X^2=S$) obecného vzorce XXI s reakčním činidlem obecného vzorce XX.

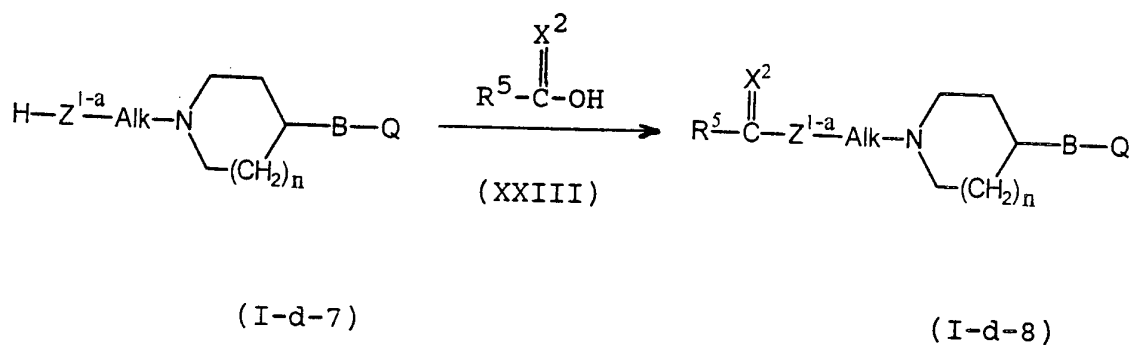


Sloučeniny obecného vzorce I, kde L představuje zbytek obecného vzorce (c-3), Z^2 znamená iminoskupinu, Z^1 nepředstavuje přímou vazbu a X nepředstavuje zbytek NR^9 , kteréžto zbytky Z^1 a X jsou označovány symboly Z^{1-a} a X^2 a kteréžto sloučeniny jsou označeny vzorcem I-d-6, je možno připravovat reakcí izokyanátu ($X^2=O$) nebo izothiokyanátu ($X^2=S$) obecného vzorce XXII se sloučeninou obecného vzorce I-d-7.



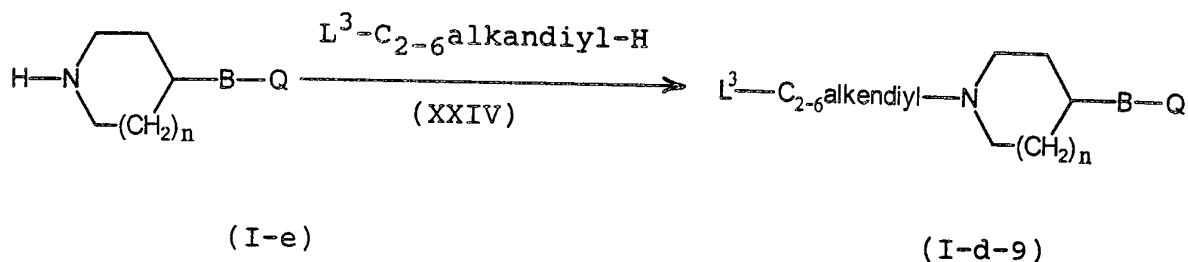
Reakce sloučeniny obecného vzorce XX se sloučeninou XXI nebo sloučeniny XXII se sloučeninou I-d-7 se obvykle provádí ve vhodném rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je například éter, například tetrahydrofuran apod., halogenovaný uhlovodík, například trichlormetan apod. Pro povzbuzení reakce se může použít zvýšené teploty.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde L představuje zbytek obecného vzorce (c-3), Z^2 představuje přímou vazbu, Z^1 má jiný význam než význam přímé vazby a X nepředstavuje zbytek NR^9 , kteréžto zbytky Z^1 a X jsou označeny symboly Z^{1-a} a X^2 a kteréžto sloučeniny jsou označeny vzorcem I-d-8, je možno připravovat reakcí reakčního činidla obecného vzorce XXIII nebo jeho reaktivního funkčního derivátu se sloučeninou obecného vzorce I-d-7.

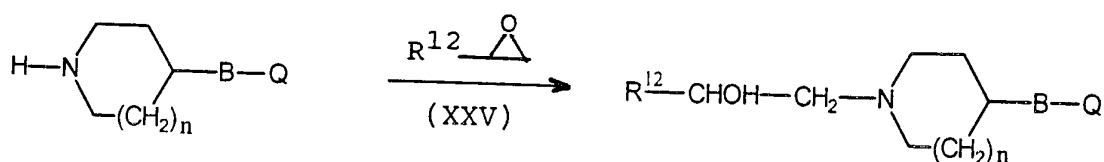


Reakce sloučeniny obecného vzorce XXIII se sloučeninou obecného vzorce I-d-7 se může obecně provádět o sobě známými postupy esterifikačních nebo amidačních reakcí. Tak například karboxylovou kyselinu je možno převést na reaktivní derivát, například anhydrid nebo halogenid karboxylové kyseliny, který se potom nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce I-d-7. Sloučenina obecného vzorce XXIII a sloučenina obecného vzorce I-d-7 se také mohou nechat reagovat s vhodným reakčním činidlem, schopným tvořit amidy nebo estery, například N,N-metantertaylbis- (cyklohexaminem), 2-chlor-1-metylpyridiniumjodidem apod. Tyto reakce se nejúčelněji provádějí ve vhodném rozpouštědle, jako je například éter, například tetrahydrofuran, halogenovaný uhlovodík, například dichlormetan a trichlormetan, a dipolární aprotické rozpouštědlo apod. Někdy může být vhodné přidávat bázi, jako například N,N-dietyletanamin apod.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde L představuje alkandiylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, substituovanou zbytkem L^3 , kde L^3 představuje aryl, Het nebo zbytek vzorce $\text{R}^5-\text{Z}^2-\text{C}(=\text{X})-$, kteréžto sloučeniny jsou označeny obecným vzorcem I-d-9, je také možno připravovat adiční reakcí sloučeniny obecného vzorce I-e na příslušný alken obecného vzorce XXIV.



Sloučeniny obecného vzorce I, kde L představuje 2-hydroxyalkylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce (c-4), které jsou označeny vzorcem I-d-10, je možno připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce I-e s epoxidem obecného vzorce XXV, kde R^{12} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo zbytek obecného vzorce $\text{R}^6-\text{O}-\text{CH}_2-$.



(I-e)

(I-d-10)

Reakce sloučeniny obecného vzorce I-e se sloučeninou obecného vzorce XXIV nebo XXV je možno provádět tak, že se reakční složky míchají a popřípadě zahřívají v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako jsou například ketony, například 2-propanon, 4-metyl-2-pentanon, étery, například tetrahydrofuran, 1,1'-oxybisetan, alkoholy, například metanol, etanol, 1-butanol, a dipolární aprotická rozpouštědla, například N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid apod.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 , R^4 nebo R^5 znamená zbytek Het je také možno připravovat o sobě známými postupy přípravy heterocyklických kruhových systémů nebo analogickými postupy. Mnohé z takových cyklizačních postupů jsou například popsány v US 4 695 575 a v citacích, uvedených v tomto patentu, zejména v US 4 335 127, 4 342 870 a 4 443 451.

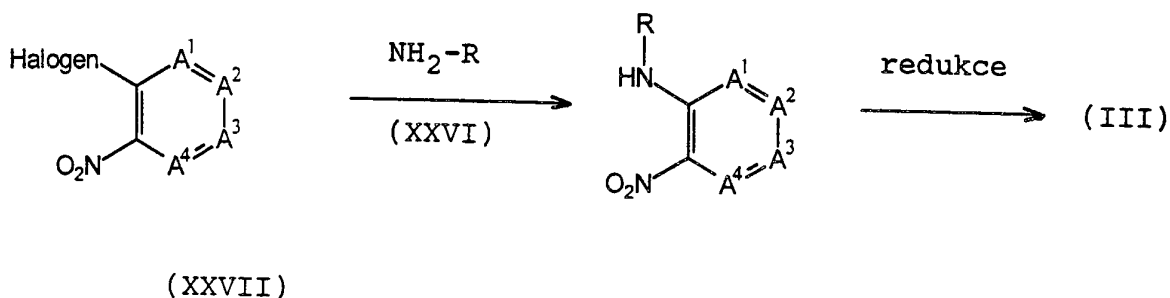
Sloučeniny obecného vzorce I je také možno převádět vzájemně mezi sebou o obě známými postupy transformace funkčních skupin. Dále je uvedeno několik takových postupů. Sloučeniny obecného vzorce I, obsahující kyanosubstituent, je možno převádět na odpovídající aminy tak, že se výchozí kyanosloučeniny míchají a popřípadě zahřívají v prostředí, obsahujícím vodík, za přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako je například platina na aktivním uhlí, Raneyův nikl a podobné katalyzátory. Jako vhodná rozpouštědla je například možno uvést metanol, etanol apod. Aminoskupiny je možno alkylovat nebo acylovat o sobě známými postupy, jako například N-alkylací, N-acylací, redukční N-alkylací a podobnými metodami. Sloučeniny obecného vzorce I, obsahující aminoskupinu, substituovanou arylmetylovým zbytkem, je možno hydrogenolyzovat tak, že se na výchozí sloučeninu působí vodíkem za přítomnosti vhodného katalyzátoru, například palladia na aktivním uhlí, platiny na aktivním uhlí, přednostně v alkoholickém prostředí. Sloučeniny obecného vzorce I, kde L představuje metylskupinu nebo fenylmetylskupinu, je možno převádět na sloučeniny obecného vzorce I, kde L představuje alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, reakcí metyl- nebo fenylmetylderivátu s alkoxykarbonylhalogenidy s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, jako je například etylchlorformiát, ve vhodném rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, a v přítomnosti báze, jako N,N-dietyletanaminu. Sloučeniny obecného vzorce I, kde L představuje fenylmetylskupinu nebo alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, o sobě známými postupy, jako katalytickou hydrogenací nebo hydrolyzou v kyselém nebo alkalickém prostředí, v závislosti na druhu zbytku L.

Při všech shora a dále uvedených preparativních postupech se reakční produkty mohou izolovat z reakční směsi a popřípadě dále čistit postupy, obecně známými v tomto oboru.

Některé z meziproductů a výchozích látek, použitých při shora uvedených přípravách, jsou známé sloučeniny, které je možno připravovat o sobě známými postupy přípravy těchto nebo podobných sloučenin. Některé výchozí látky a meziproducty jsou nové. Dále jsou podrobněji popsány některé z použitelných způsobů přípravy.

Výchozí látky a meziproducty obecných vzorců II, IV, VI, VIII, X, XII, XIII a XV je možno snadno připravovat postupy, které se podobají postupům, uvedeným například v US 4 219 559, 4 556 660, 4 634 704, 4 695 569, 4 695 575, 4 588 722, 4 835 161 a 4 897 401 a v EP-A 0 206 415, 0 282 133, 0 297 661 a 0 307 014.

Meziproducty obecného vzorce III je možno připravovat z aromatických výchozích sloučenin s vicinálními halogenovými a nitro-substituenty (XXVII) reakcí s vhodným aminem obecného vzorce XXVI, po níž se provede o sobě známá redukce nitrosloučeniny na amin.



Meziproducty obecného vzorce V, VII, IX a XI je možno připravovat z meziproductů obecného vzorce III o sobě známými postupy konverze aromatických látek s vicinálními aminoskupinami na benzimidazoly, imidazopyridiny a/nebo puriny.

Sloučeniny obecného vzorce I, jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami a stereochemicky izomerní formy vykazují užitečné farmakologické vlastnosti. Jsou zejména antialergicky a antihistaminicky účinné, což například prokazují výsledky zkoušek "Protection of Rats from Compound 48/80-induced lethality", (Ochrana krys před lethality, indukovanou sloučeninou 48/80) zkouškou "PCA" (passiv cutane anaphylaxis) u krys; tyto dvě zkoušky jsou popsány v Drug Dev. Res., 5, 137 - 145 (1985). Dále je možno použít zkoušky "Histamine-induced lethality test in Guinea Pigs" (zkouška lethality morčat, indukovaná histaminem) a zkouškou "Ascaris Allergy test in Dogs". Poslední dva testy jsou popsány v Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 251, 39 - 51 (1981).

Zajímavou vlastností sloučenin podle vynálezu je rychlost, s jakou se dostavuje účinek, a délka jeho trvání.

Díky antialergickým vlastnostem jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami velmi užitečné při léčení širokého spektra alergických chorob, jako je například aler-

gická rhinitida, alergická konjunktivitis, chronická kopřivka, alergické astma.

Sloučenin podle vynálezu se jako léčiv obvykle používá ve formě různých farmaceutických přípravků, přizpůsobených pro zvolený způsob podávání. Při přípravě těchto antialergických přípravků podle vynálezu se účinné množství sloučeniny ve formě báze nebo ve formě adiční soli (účinná složka) dokonale smísí s farmaceuticky vhodným nosičem, který může nabývat různých podob v závislosti na druhu přípravku a způsobu jeho podávání. Tyto farmaceutické přípravky mají účelně podobu jednotkových dávkovacích forem, zejména pro orální, rektální podávání nebo podávání ve formě parenterálních injekcí. Při přípravě přípravků pro orální podávání se může používat obvyklých farmaceutických médií, jako je například voda, glykoly, oleje, alkoholy apod. v případě kapalných přípravků pro orální podávání, jako jsou suspenze, sirupy, elixíry a roztoky, nebo pevné nosiče, jako jsou škroby, cukry, kaolin, mazadla, pojiva, desintegrační činidla apod. v případě prášků, pilulí, kapslí a tablet. S ohledem na snadnost podávání představují tablety a kapsle nejvýhodnější orální jednotkovou dávkovací formu. V tomto případě se samozřejmě používá pevných farmaceutických nosičů. V případě parenterálních přípravků bude nosič obvykle zahrnovat sterilní vodu, alespoň jako hlavní součást, přestože je možno přidávat i další přísady, například pro zvýšení rozpustnosti. Injekční roztoky je například možno připravovat za použití solného roztoku, roztoku glukózy, nebo směsi roztoku soli a roztoku glukózy jako nosiče. Rovněž se mohou připravovat injekční suspenze, v kterýchžto případech se používá vhodných kapalných nosičů, suspenzních činidel apod. V případě přípravků, vhodných pro perkutánní podávání, obsahuje nosič obvykle činidlo, zvyšující penetraci a/nebo vhodné smáčecí činidlo, popřípadě ve směsi s malými množstvími jakýchkoliv jiných vhodných přísad, které nemají podstatný škodlivý účinek na pokožku. Tyto přísady mohou usnadňovat podávání na pokožku a/nebo mohou usnadňovat přípravu těchto přípravků. Přípravky tohoto typu je možno podávat různými způsoby, například jako transdermální náplasti, místní nánosy, nebo jako mazání. Vzhledem k vyšší rozpustnosti ve vodě se pro výrobu vodných přípravků hodí spíše adiční soli sloučenin obecného vzorce I, než volné báze.

Shora uvedené farmaceutické přípravky se s výhodou zpracovávají na jednotkové dávkovací formy, které usnadňují podávání a umožňují dosáhnout rovnoměrného dávkování. Pod pojmem jednotková dávkovací forma se v tomto popisu a nárocích rozumí oddělená jednotka, vhodná jako jednotka dávkování, které obsahuje vždy předem určené množství účinné přísady, které je vypočítáno tak, aby se s ním mohlo dosáhnout požadovaného terapeutického účinku. Kromě účinné přísady obsahuje jednotlivá dávkovací forma také farmaceutický nosič. Jako příklady jednotkových dávkovacích forem je možno uvést tablety (včetně rýhovaných a povlečených tablet), kapsle, pilule, prášky, oplatky, injekční roztoky a suspenze, čajové lžičky, polévkové lžice apod., a jejich násobky.

Při léčení alergických chorob se teplokrevným živočichům podává antialergicky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli. Odborníci v tomto oboru mohou snadno určit toto účinné množství na základě výsledků zkoušek, uvedených dále. Obvykle se za antialergicky účinné množství

považuje množství v rozmezí od asi 0,001 do asi 20 mg/kg tělesné hmotnosti, s výhodou od asi 0,01 do asi 5 mg/kg tělesné hmotnosti.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech praktického provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a v žádném ohledu neomezují rozsah vynálezu. Pokud není uvedeno jinak, pod díly se vždy rozumějí díly hmotnostní.

Příklady provedení vynálezu

A. příprava meziproduktů

Příklad 1

Ke směsi 15,5 dílu 2-chlor-1H-benzimidazolu a 235 dílů N,N-dimethylacetamidu se přidá 22 dílů 4-(chlormetyl)-2-methyl-thiazolmonohydrochloridu a 25,4 dílů uhličitanu sodného. Výsledná směs se 18 hod míchá při 75 °C a potom se nalije do vody. Produkt se extrahuje 4-metyl-2-pentanonem, extrakt se promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se nechá vykristalovat z 2,2'-oxybispropanu. Získá se 11,3 dílu (42,8 %) 2-chlor-1-/(2-metyl-4-thiazolyl)metyl/-1H-benzimidazolu (meziprodukt 1). Podobným způsobem se také připraví 2-chlor-1-/(6-metyl-2-pyridinyl)metyl/-1H-benzimidazol (meziprodukt 2).

Příklad 2

- (a) K míchané a refluxující směsi 60 dílů 4-fluorbenzenthionu, 93 dílů 1-brom-3-chlorpropadu, 100 dílů etanolu a 45 dílů vody se přikape roztok 19 dílů hydroxidu sodného v 80 dílech vody. V míchání při teplotě zpětného toku se pokračuje po dobu 8 hodin. Po ochlazení se organická vrstva oddělí a předestiluje za sníženého tlaku ($1,7 \times 10^3$ Pa). Získají se 2 frakce, jednak 53 dílů (teplota varu 136 až 140 °C) a jednak 32 dílů (teplota varu 140 až 152 °C) produktu. Celkový výtěžek činí 85 dílů 1-/(3-chlorpropyl)thio/-4-fluorbenzenu (meziprodukt 3).
- (b) Směs 67,5 dílu meziproduktu 3; 42,9 dílu 1,4-dioxa-7-azaspiro[4,5]dekanu, 47,7 dílu uhličitanu sodného, několik krystalů jodidu draselného a 2 400 dílů 4-metyl-2-pentanonu se 70 hodin míchá při teplotě zpětného toku. Reakční směs se za horka přefiltruje, filtrát se promyje 1,1'-oxybisetanem a odpaří. Zbytek se trituruje ve 2,2'-oxybispropanu za chlazení na -20 °C. První frakce, 4,4 dílu produktu se odfiltruje. Odpařením matečného louhu se získá druhá frakce, 97 dílů produktu. Celkový výtěžek je 101,4 dílu 1,4-dioxa-8-(3-((4-fluorfenyl)thio)propyl)-8-azaspiro[4,5]dekanu o teplotě tání 135,5 až 140 °C (meziprodukt 4).

Příklad 3

- (a) Směs 2,44 dílu 6-metyl-2-pyridinmetanaminu, 3,2 dílu 2-chlor-3-nitropyridinu, 1,7 dílu hydrogenuhlčitanu sodného a 120 dílů etanolu se 3 hodiny míchá při teplotě zpětného toku. Reakční směs se za horka přefiltruje přes křemelinu. Po ochlazení se odfiltruje sraženina, která se ve filtrátu vytvořila, a tato sraženina se vysuší. Získá se 2,5 dílu (51 %) 6-metyl-N-(3-nitro-2-pyridinyl)-2-pyridinmetanaminu o teplotě tání 131,7 °C (meziprodukt 5).
- (b) Směs 55 dílů mrziproduktu 5; 2 dílů roztoku thiofenu v metanolu o koncentraci 4 % a 480 dílů metanolu se za normálního tlaku hydrogenuje při teplotě 50 °C za použití 3 dílů 5% platiny na aktivním uhlí. Po spotřebování vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje přes křemelinu a filtrát se odpaří. Získá se 47 dílů (99,7 %) N²-((6-metyl-2-pyridinyl)-metyl)-2,3-pyridindiaminu (meziprodukt 6).
- (c) Směs 47 dílů etyl 4-izothiokyanato-1-piperidinkarboxylátu, 47 dílů meziproduktu 6 a 900 dílů tetrahydrofuranu se přes noc míchá při teplotě místnosti. Krystalizace se povzbudí přidávkou 2,2'-oxybispropanu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 78,5 dílu (83,5 %) etyl 4-(((2-(((6-metyl-2-pyridinyl)metyl)amino)-3-pyridinyl)amino)thioxometyl)amino)-1-piperidinkarboxylátu o teplotě tání 176 °C (meziprodukt 7).

B. Příprava konečných sloučenin

Příklad 4

K míchané směsi 45 dílů 2-((1-(fenylmetyl)-4-piperidinyl)-metyl)-1H-benzimidazolu a 376 dílů N,N-dimetylformamidu se po částech přidá 12,2 dílu disperze natriumhydridu v minerálním oleji (60 %) a po půlhodinovém míchání roztok 28 dílů 2-(chlor-metyl)-6-metylpyridinmonohydrochloridu v určitém množství N,N-dimetylformamidu. V míchání při teplotě místnosti se pokračuje přes noc. Přidá se etanol a reakční směs se nalije do vody. Produkt se extrahuje metylbenzenem, extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silika-gel, metylchlorid/metanol, 95 : 5). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se převede v acetonitrilu na etandioátovou sůl (1 : 5/2). Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 27,8 dílu (29,2 %) 1-((6-metyl-2-pyridinyl)metyl)-2-((1-(fenylmetyl)-4-piperidinyl)metyl)-1H-benzimidazoletandioátu (1 : 5/2) o teplotě tání 155,3 °C (sloučenina 48).

Příklad 5

K míchané směsi 36,7 dílu sloučeniny 48 a 267 dílů tetrahydrofuranu se přidá 15,68 dílu etylchlorformiátu. V míchání se pokračuje 6 hodin a potom se přidá 11,7 dílu N,N-dietyl-etanaminu. Směs se míchá přes víkend a potom se odpaří. Zbytek se vyjme do vody. Produkt se extrahuje dichlormetanem, extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromato-gra-

fii (silikagel, dichlormetan/metanol, 95 : 5). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se vykryštaluje z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 15,65 dílu (44,3 %) etyl 4-((1-((6-metyl-2-pyridi-nyl)metyl)-1H-benzimidazol-2-yl)metyl)-1-piperidinkarboxylátu o teplotě tání 159,7 °C (sloučenina 53).

Příklad 6

Směs 2,9 dílu etyl 4-((1H-benzimidazol-2-yl)amino)-1-piperidinkarboxylátu, 1,8 dílu 4-(chlormetyl)-2-metylthiazol-monohydrochloridu, 2,12 dílu uhličitanu sodného a 45 dílů N,N-dimetylacetamidu se přes noc míchá při 70 °C. Reakční směs se vlije do vody a produkt se extrahuje 4-metyl-2-pentanone. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se překryštaluje z acetonitrilu. Po odfiltrování a vysušení se získá 1,5 dílu (37,5 %) etyl 4-((1-(2-metyl-4-thiazolyl)metyl)-1H-benzimidazol-2-yl)amino)-1-piperidinkarboxylátu o teplotě tání 160 °C (sloučenina 12).

Příklad 7

Směs 25 dílů sloučeniny 12; 34 dílů hydroxidu draselného a 160 dílů 2-propanolu se míchá přes noc při teplotě zpětného toku. Reakční směs se odpaří a zbytek se vyjme do vody. Produkt se extrahuje dichlormetanem a extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se ve 2-propanolu převede na trihydrochlorid. Produkt se odfiltruje a vysuší, přičemž se získá 20 dílů (71,2 %) 1-((2-metyl-4-thiazolyl)-metyl)-N-(4-piperidinyl)-1H-benzimidazol-2-aminotrihydrochloridhemihydrátu o teplotě tání 206,4 °C (sloučenina 13).

Příklad 8

Směs 15 dílů sloučeniny 58 a 224 dílů kyseliny bromovodíkové (48%) se 3 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří a zbytek se vyjme do vody. Vzniklý roztok se zalkalizuje roztokem hydroxidu sodného a produkt se extrahuje dichlormetanem. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se vykryštaluje z acetonitrilu, přičemž se získá 5 dílů (41,3 %) 1-((4-metyl-2-thiazolyl)metyl)-N-(4-piperidinyl)-1H-benzimidazol-2-aminu (sloučenina 59).

Příklad 9

Směs 2,3 dílu 6-(2-chloretyl)-7-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]-pyrimidin-5-onu; 3,3 dílu sloučeniny 13; 1,6 dílu uhličitanu sodného a 160 dílů 4-metyl-2-pentanonu se 48 hodin míchá při teplotě zpětného toku. Reakční směs se odpaří a zbytek se vyjme do vody. Produkt se extrahuje dichlormetanem a extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormetan/ (metanol + amoniak), 95 : 5): Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se vykryštaluje z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje a vysuší, přičemž se získá 1,64 dílu (31,6 %) 7-metyl-6-(2-(4-((1-((2-metyl-4-thiazolyl)metyl)-1H-benzimidazol-2-yl)amino)-1-piperidinkarboxylátu o teplotě tání 160 °C (sloučenina 12).

lyl)metyl)-1H-benzimidazol-2-yl)amino)-1-piperidinyl)-etyl)-5H-thiazolo/3,2-a/pyrimidin-5-onu o teplotě tání 129,8 °C (sloučenina 18).

Příklad 10

Směs 2,26 dílu 3-(2-chloretyl)-2-metyl-4H-pyrido/1,2-a/-pyrimidin-4-onu, 3,2 dílu sloučeniny 2, 1,06 dílu uhličitanu sodného a 45 dílů N,N-dimethylacetamidu se míchá přes noc při teplotě 70 °C. Reakční směs se nalije do vody. Sraženina se odfiltruje a povaří v metanolu. Produkt se za horka odfiltruje, přičemž se získá 2,1 dílu (41,5 %) 2-metyl-3-(2-(4-((3-((6-metyl-2-pyridinyl)metyl)-3H-imidazo/4,5-b/pyridin-2-yl)amino)-1-piperidinyl)-etyl)-4H-pyrido/1,2-a/pyridimin-4-onu o teplotě tání 233,1 °C (sloučenina 7).

Příklad 11

Následující reakce se provádí pod atmosférou dusíku. Ke směsi 7,5 dílu etyl 4-hydroxy-1-piperidinkarboxylátu a 94 dílů N,N-dimethylformamidu se po částech přidá 2,1 dílu disperze natriumhydridu v minerálním oleji (50%). Směs se jednu hodinu míchá při teplotě místnosti a 20 minut při teplotě 40 °C a potom se k ní přikape roztok 11,3 dílu meziproductu 1 v 94 dílech N,N-dimethylformamidu. V míchání se pokračuje přes noc při teplotě místnosti. Přidá se trochu etanolu a reakční směs se odpaří. Zbytek se vlije do směsi ledu a vody a výsledná směs se extrahuje dichlormetanem. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormetan/metanol, 90 : 10). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo, přičemž se získá 13 dílů (75,5 %) etyl 4-((1-((2-metyl-4-thiazolyl)metyl)-1H-benzimidazol-2-yl)oxy)-1-piperidinkarboxylát (sloučenina 20).

Příklad 12

Směs 4,5 dílu sloučeniny 13, 2 dílů polyoxymetyleny, 5 dílů octanu draselného a 120 dílů metanolu se za normálního tlaku hydrogenuje při 50 °C za přítomnosti jednoho dílu 10% palladia na aktivním uhlí. Po spotřebování vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje přes křemelinu. Filtrát se odpaří a zbytek se vyjme do vody. Směs se zalkanizuje uhličitanem sodným a produkt se extrahuje trichlormetanem. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří a zbytek se převede na etandioátovou sůl (1 : 2) v metanolu. Produkt se odfiltruje a vysuší, přičemž se získá 3,7 dílu (70,9 %) N-(1-metyl-4-piperidinyl)-1-(2-metyl-4-thiazolyl)metyl)-1H-benzimidazol-2-aminetandioátu (1 : 2) o teplotě tání 221,3 °C (sloučenina 16).

Příklad 13

Směs 78 dílů meziproductu 7, 58,5 dílu oxidu rtuťnatého, jednoho dílu síry a 800 dílu etanolu se 2 hodiny míchá při teplotě zpětného toku. Reakční směs se přefiltruje přes křemelinu

a filtrát se odpaří. Získá se 63,5 dílu (88,5 %) etyl 4-((3-((6-metyl-2-pyridinyl)metyl)-3H-imidazo/4,5-b/pyridin-2-yl)amino)-1-piperidinkarboxylátu (sloučenina 1).

Příklad 14

Směsí 3,23 dílu sloučeniny 2 a 80 dílů metanolu se probublává 0,9 dílu oxiranu. V míchání se pokračuje přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří a zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, trichlormetan/metanol, 96 : 4). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se vykristaluje z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje a vysuší, přičemž se získá 0,7 dílu (19 %) 4-((3-((6-metyl-2-pyridinyl)-metyl)-3H-imidazo/-4,5-b/pyridin-2-yl)amino)-1-piperidinetanolu o teplotě tání 152,0 °C (sloučenina 4).

Příklad 15

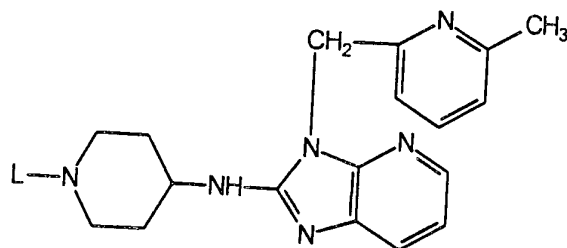
Směs 9 dílů sloučeniny 5, 11 dílů hydroxidu draselného a 120 dílů 2-propanolu se 4 hodiny míchá při teplotě zpětného toku. Reakční směs se odpaří a zbytek se vyjme do vody. Produkt se extrahuje dichlormetanem (2 x) a spojené extrakty se vysuší, přefiltrují a odpaří. Získá se 7,5 dílu (100 %) N-(1-(2-aminoethyl)-4-piperidinyl)-3-((6-metyl-2-pyridinyl)-metyl)-3H-imidazo/4,5-b/pyridin-2-aminu (sloučenina 8).

Příklad 16

Směs 1,2 dílů 2-chlorpyrimidinu, 3,7 dílu sloučeniny 8, 0,9 dílu hydrogenuhličitanu sodného a 80 dílů etanolu se míchá přes noc při teplotě zpětného toku. Reakční směs se přefiltruje přes křemelinu a filtrát se odpaří. Zbytek se překristaluje ze směsi acetonitrilu a metanolu. Produkt se odfiltruje a vysuší vakuovým sušením při teplotě 130 °C přes noc. Získá se 1 díl (22,5 %) 3-((6-metyl-2-pyridinyl)metyl-N-(1-(2-((pyrimidinyl)amino)etyl)-4-piperidinyl)-3H-imidazo/4,5-b/-pyridin-2-aminu o teplotě tání 187,4 °C (sloučenina 9).

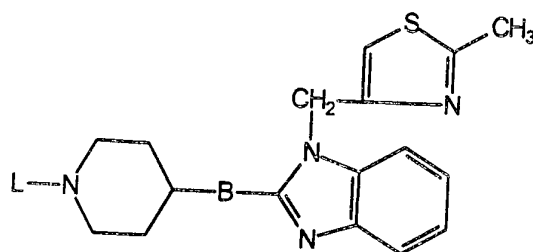
Všechny sloučeniny, uvedené v tabulkách 1, 2, 3, 4, a 5 se připraví způsoby, popsány v příkladech 4 až 16, jak je to uvedeno ve sloupci 2 (Př. č.).

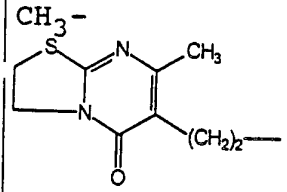
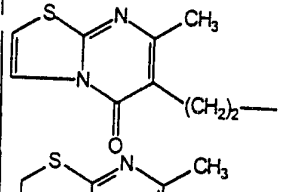
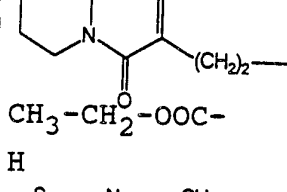
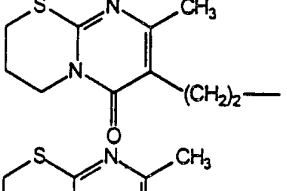
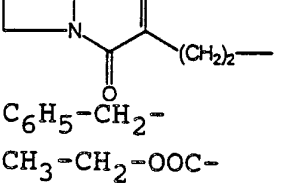
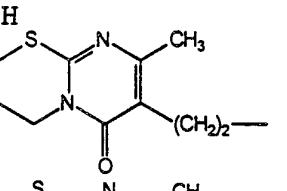
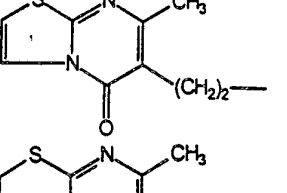
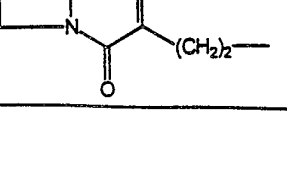
Tabulka 1



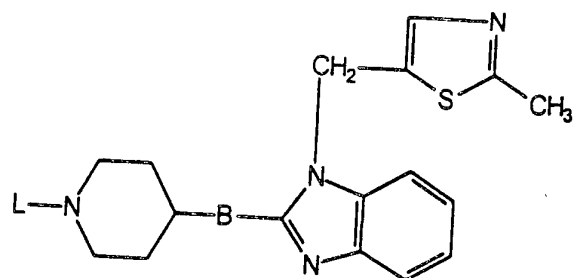
Sloučenina č.	Př. č.	L	Fyzikální vlastnosti (teplota tání - sůl)
1	13	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OOC}$	-
2	7	H-	147,6 °C/ $\text{H}_2\text{O}(1:1/2)$
3	12	$\text{CH}_3\text{-}$	130,5 °C
4	14	$\text{HO-(CH}_2)_2\text{-}$	152,0 °C
5	10	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OOC-NH-(CH}_2)_2\text{-}$	139,6 °C
6	10	$\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-(CH}_2)_2\text{-}$	142,3 °C
7	10		233,1 °C
8	15	$\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	-
9	16		187,4 °
10	9		185,4 °C
11	9		215,5 °C

Tabulka 2



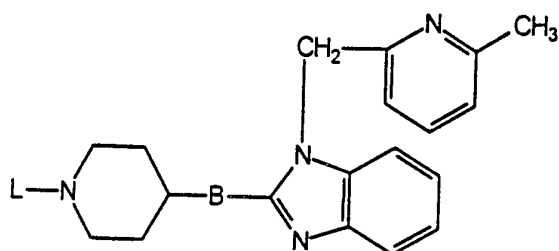
Sloučenina č.	Př. č.	L	B	Fyzikální vlastnosti (teplota tání - sůl)
12	6	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OOC-}$	NH	160 °C
13	7	H	NH	206,4 °C/HCl (1:3)/H ₂ O (1:1/2)
14	10	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-}$	NH	201,6 °C/(COOH) ₂ (1:2)
15	10	$\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-(CH}_2)_2\text{-}$	NH	228,5 °C/HCl (1:2)/H ₂ O
16	12	$\text{CH}_3\text{-}$	NH	221,3 °C/(COOH) ₂ (1:2)
17	9		NH	185,4 °C
18	9		NH	129,8 °C
19	9		NH	186,1 °C
20	11	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OOC-}$	O	-
21	7	H	O	127,7 °C
22	9		O	137,0 °C
23	9		O	160,4 °C
24	4	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$	CH ₂	115,1 °C
25	5	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OOC-}$	CH ₂	125,0 °C
26	7	H	CH ₂	155,9 °C
27	9		CH ₂	150,7 °C (E)-2-butendioát (1 : 3/2)
28	9		CH ₂	2-propanolát (1:1) 153,4 °C
29	9		CH ₂	179,9 °C

Tabulka 3



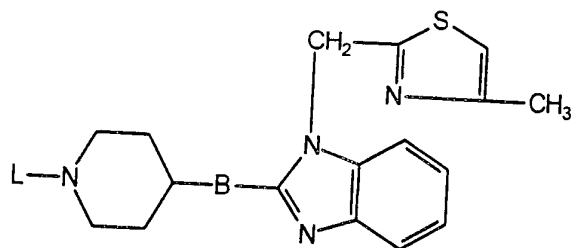
Slouče- nina.č.	Př. č.	L	B	Fyzikální vlastnosti (teplota tání - sůl)
30	6	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OOC}$	NH	155,1 °C
31	7	H-	NH	239,2 °C
32	9		NH	196,7 °C
33	9		NH	204,2 °C
34	9		NH	125,5 °C
35	4	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$	CH_2	119,6 °C
36	7	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OOC-}$	CH_2	101,3 °C
37	7	H-	CH_2	-
38	9		CH_2	161,7 °C/ H_2O (1:1/2)
39	9		CH_2	158,5 °C/ H_2O (1:3/2)
40	9		CH_2	171,0 °C
41	9		NH	219,8 °C
42	12	$\text{H}_3\text{C-}$	NH	114,6 °C/ H_2O (1:3/2)
43	9	$\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-(CH}_2)_2\text{-}$	NH	103,1 °C

Tabulka 4



Sloučenina č.	Př. č.	L	B	Fyzikální vlastnosti (teplota tání - sůl)
44	6	CH ₃ -CH ₂ -OOC-	NH	182,6 °C
45	7	H	NH	161,0 °C/H ₂ O (1:1/2)
46	9		NH	206,6 °C
47	9		NH	225,3 °C
48	4	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₂	155,3 °C/(COOH) ₂ (1:5/2)
49	9		NH	131,9 °C/H ₂ O
50	11	CH ₃ -CH ₂ -OOC-	O	-
51	7	H	O	106,9 °C
52	9		O	144,0 °C
53	5	CH ₃ -CH ₂ -OOC-	CH ₂	159,7 °C
54	7	H	CH ₂	-
55	9		CH ₂	176,1 °C
56	9		CH ₂	222,5 °C (E)-2-butendioát (1 : 1)
57	9		CH ₂	160,6 °C (E)-2-butendioát (1 : 2) 2-propanolát (1:1)

Tabulka 5



Sloučenina č.	Pr. č.	L	B	Fyzikální vlastnosti (teplota tání - sůl)
58	6	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OOC-}$	NH	183,6 °C
59	8	H-	NH	-
60	9		NH	147,7 °C/H ₂ O
61	9		NH	215,5 °C
62	12	$\text{CH}_3\text{-}$	NH	128,5 °C/H ₂ O (1:1/2)
63	9		NH	196,7 °C
64	9	$\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$	NH	109,9 °C
65	4	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$	CH ₂	129,5 °C
66	5	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OOC-}$	CH ₂	-
67	7	H-	CH ₂	-
68	9		CH ₂	126,6 °C
69	9		CH ₂	170,4 °C
70	9		CH ₂	176,9 °C (Z)-2-butendioát (1:2)
71	9		CH ₂	158,8 °C

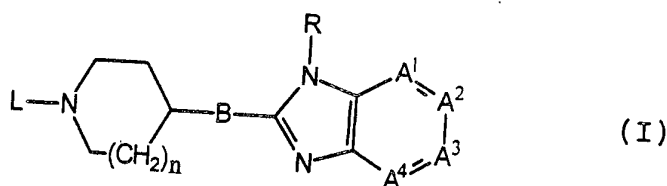
C. Farmakologický příklad

Příklad 17

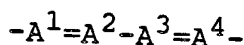
Užitečné antialergické a antihistaminické vlastnosti sloučenin obecného vzorce I je například možno demonstrovat zkouškou "Protection of Rats from Compound 48/80-induced lethality" (Ochrana krysa před lethality, indukovanou sloučeninou 48/80), která je popsána v US 4 556 660. Sloučeniny obecného vzorce I byly při této zkoušce podávány krysám subkutánně a/nebo orálně. Hodnota ED₅₀ (mg/kg) u sloučenin 9, 16, 19, 23, 27, 28, 29, 55, 62, 69 a 70 činí 0,04 mg/kg.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

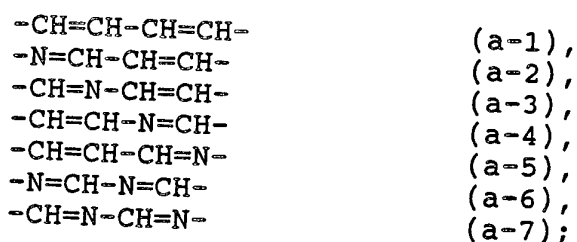
1. Substituované thiazolylderiváty a substituované pyridinylderiváty obecného vzorce I



a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami nebo stereochemicky izomerní formy, kde

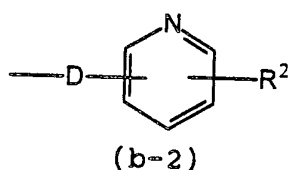
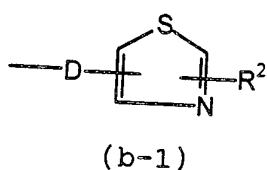


představuje dvojmocný zbytek obecného vzorce (a-1) až (a-7)



B představuje skupinu vzorce NH, CH₂ nebo O;

R představuje zbytek obecného vzorce (b-1) nebo (b-2)



kde

D představuje alkandiylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

n představuje číslo 1;

L představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována arylskupinou, alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylkarbonylskupinu, aralkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, nebo zbytek obecného vzorce (c-1) až (c-3)

-Alk- R^3 (c-1);

-Alk-Y- R^4 (c-2);

-Alk-Z¹-C(=X)-Z²- R^5 (c-3);

kde

R^3 představuje kyanoskupinu, arylskupinu nebo zbytek Het;

R^4 představuje vodík, arylskupinu, zbytek Het nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována arylskupinou nebo zbytkem Het;

R^5 představuje vodík, arylskupinu, zbytek Het nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována arylskupinou nebo zbytkem Het;

Y představuje kyslík, síru nebo skupinu NH;

Z¹ a Z² představuje nezávisle vždy kyslík, síru, nebo skupinu NH;

X představuje kyslík, síru nebo skupinu NH; a

Alk nezávisle představuje vždy alkandiylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

příčemž Het představuje vždy

- (i) popřípadě substituovaný pěti nebo šestičlenný heterocyklický zbytek, obsahující 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího kyslík, síru a dusík, přičemž nejsou přítomny více než 2 atomy kyslíku a/nebo síry;
- (ii) popřípadě substituovaný pěti nebo šestičlenný heterocyklický kruh, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího kyslík, síru a dusík, který je kondenzován s popřípadě substituovaným pěti nebo šestičlenným kruhem prostřednictvím dvou atomů uhlíku nebo jednoho atomu uhlíku a jednoho atomu dusíku, přičemž ve zbytku přikondenzovaného kruhu jsou obsaženy pouze atomy uhlíku; nebo
- (iii) popřípadě substituovaný pěti nebo šestičlenný heterocyklický kruh, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího kyslík, síru nebo dusík, který je

kondenzován s popřípadě substituovaným pěti nebo šestičlenným heterocyklickým kruhem prostřednictvím dvou atomů uhlíku nebo jednoho atomu uhlíku a jednoho atomu dusíku, přičemž ve zbytku přikondenzovaného kruhu jsou obsaženy jeden nebo dva heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího kyslík, síru a dusík;

přičemž, pokud Het představuje monocyklický kruhový systém, může být tento systém popřípadě substituován až 4 substituenty; a pokud Het představuje bicyklický kruhový systém, může být tento systém popřípadě substituován až 6 substituenty, přičemž tyto substituenty jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího halogen, aminoskupinu, mono- a dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, aralkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminokarbonylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkoxykarbonylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, hydroxyalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, arylskupinu, aralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, karboxyskupinu, alkylaminokarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, arylaminokarbonylaminoskupinu, oxoskupinu nebo thioskupinu;

přičemž aryl představuje vždy fenylskupinu, popřípadě substituovanou 1, 2 nebo 3 substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru, zahrnujícího halogen, hydroxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormetylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, aminoskupinu, mono- a dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku a alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku.

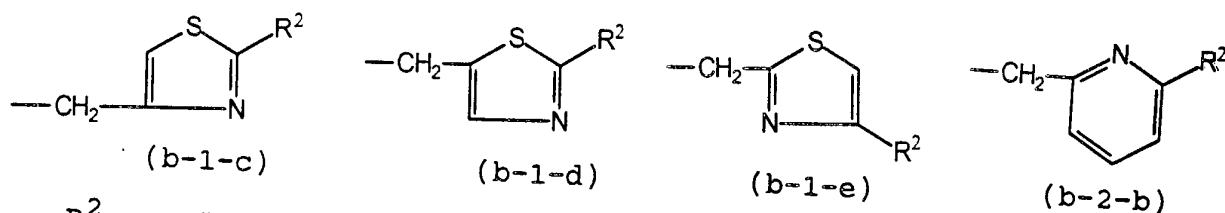
2. Thiazolyl- a Pyridinylderiváty obecného vzorce I podle nároku 1,

kde

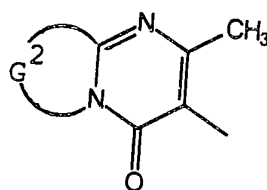
$-A^1=A^2-A^3=A^4-$ znamená dvojmocný zbytek vzorce $-CH=CH-CH=CH-$ (a-1) nebo $-N=CH-CH=CH-$ (a-2),

B představuje zbytek vzorce NH, CH₂ nebo O,

R představuje zbytek obecného vzorce (b-1-c), (b-1-d), (b-1-e) nebo (b-2-b)



- R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 n představuje číslo 1,
 L představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku nebo zbytek vzorce $-Alk-R^3$ (c-1), $-Alk-Y-R^4$ (c-2) nebo $-Alk-Z^1-C(=X)-Z^2-R^5$ (c-3),
 Alk představuje alkandiylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R^3 představuje fenylskupinu, alkoxyfenylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku nebo zbytek obecného vzorce



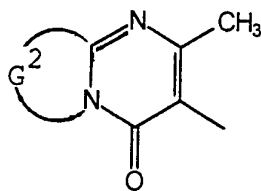
- kde
 G^2 představuje zbytek vzorce $-CH=CH-CH=CH-$, $-S-(CH_2)_3-$, $-S-(CH_2)_2-$ nebo $-S-CH=CH-$,
 Y představuje kyslík nebo iminoskupinu,
 R^4 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo pyrimidinylskupinu,
 R^5 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 Z^1 představuje iminoskupinu,
 Z^2 představuje kyslík a
 X představuje kyslík.

3. Thiazolyl- a pyridinylderiváty obecného vzorce I podle nároku 1,

kde

- B představuje iminoskupinu nebo metylenskupinu,
 R^2 představuje metylskupinu,
 L představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo zbytek obecného vzorce $-Alk-R^3$ (c-1), $-Alk-Y-R^4$ (c-2) nebo $-Alk-Z^1-C(=X)-Z^2-R^5$ (c-3),
 Alk představuje alkandiylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

R^3 představuje 4-metoxyfenylskupinu nebo zbytek obecného vzorce



kde

G^2 představuje $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ nebo $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$,

Y představuje kyslík nebo iminoskupinu a

R^4 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 2-pyrimidinylskupinu.

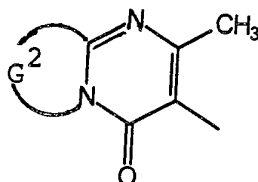
4. Thiazolyl- a pyridinylderiváty obecného vzorce I podle nároku 1,

kde

L představuje metylskupinu nebo zbytek obecného vzorce $-\text{Alk}-R^3$ (c-1),

Alk představuje 1,2-etandiylskupinu a

R^3 představuje 4-metoxyfenylskupinu nebo skupinu obecného vzorce



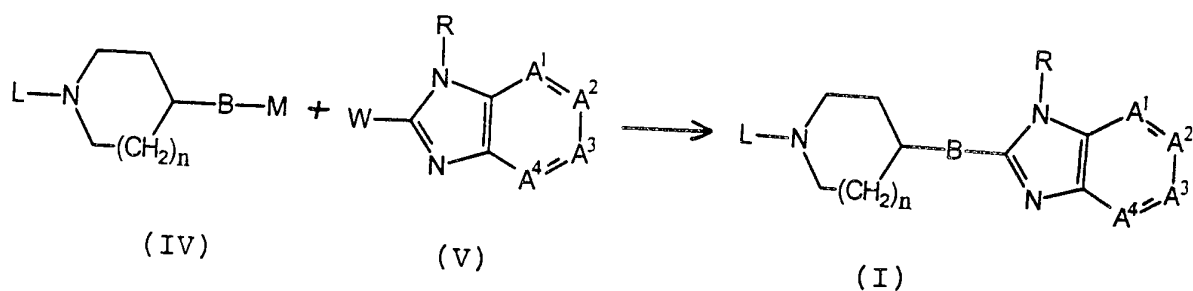
kde

G^2 představuje zbytek vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ nebo $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$.

5. Antialergický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceuticky vhodný nosič a jako účinnou složku antialergicky účinné množství thiazolyl- nebo pyridinylderivátu obecného vzorce I podle nároku 1.

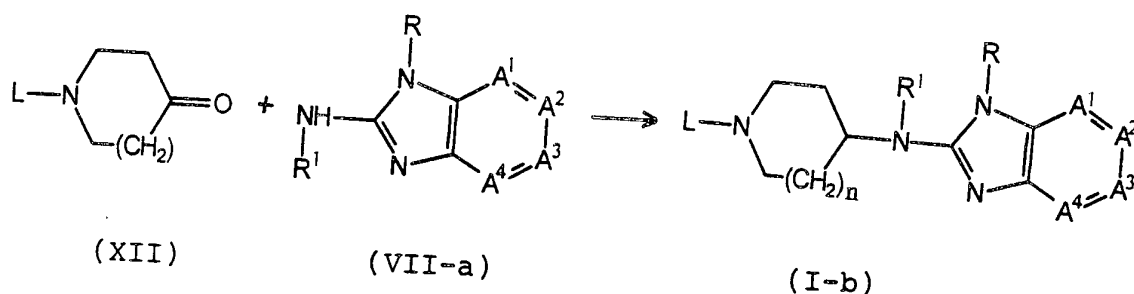
6. Způsob výroby thiazolyl- a pyridinylderivátů obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

(a) piperidin obecného vzorce IV, kde M představuje vodík, jestliže B má jiný význam než vodík, nebo kde M představuje alkalický kov nebo kov alkalických zemin, jestliže B znamená metylenskupinu, nechá reagovat s reakčním činidlem obecného vzorce V, kde V představuje reaktivní odstupující skupinu, podle rovnice



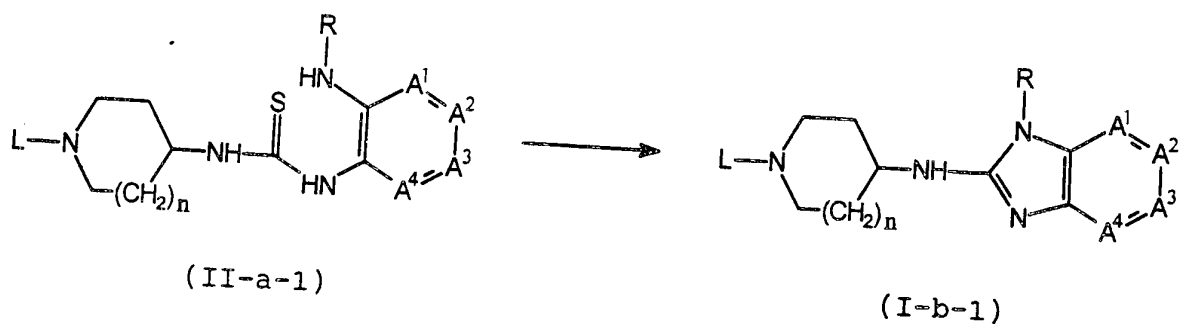
v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, popřípadě
v přítomnosti báze, nebo se

(b) derivát 4-piperidinonu obecného vzorce XII podrobí redukční N-alkylaci za použití aminu obecného vzorce VII-a podle rovnice



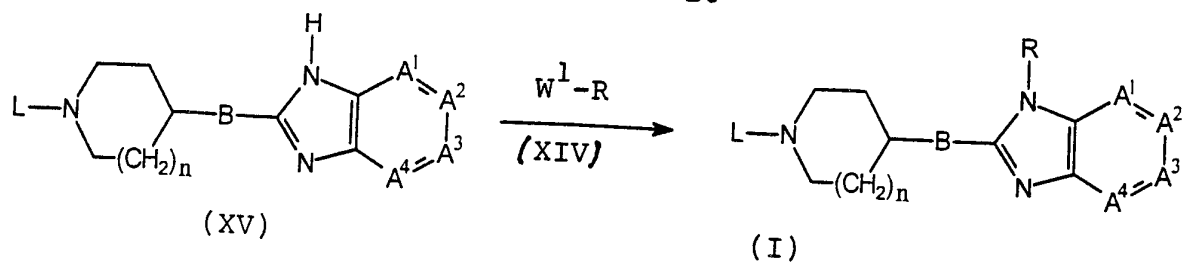
za přítomnosti vhodného redukčního činidla a v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, za vzniku sloučenin obecného vzorce I-b, nebo se

(c) cyklodesulfurizuje thiomočovina obecného vzorce II-a-1
podle rovnice



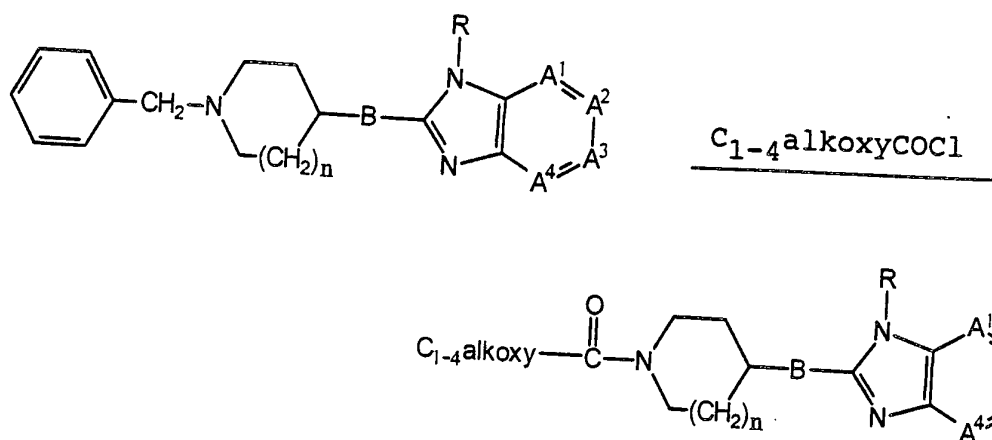
reakcí s oxidem nebo solí kovu v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, popřípadě za přítomnosti malého množství síry, nebo se

(d) N-alkyluje meziprodukt obecného vzorce XV alkylačním činidlem obecného vzorce XIV, kde W představuje reaktivní odstupující skupinu, podle rovnice



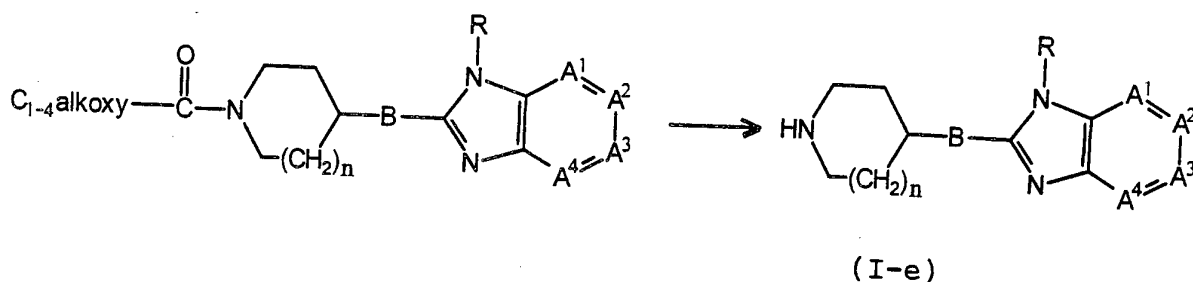
v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, za přítomnosti báze a při zvýšené teplotě, nebo se

- (e) sloučenina obecného vzorce I, kde L představuje benzylskupinu, převede na sloučeninu obecného vzorce I, kde L představuje alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, podle rovnice



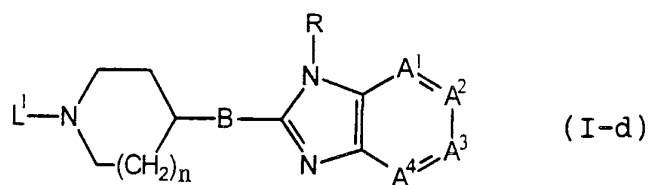
reakcí s alkylchlorformiátem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, za přítomnosti báze a v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, nebo se

- (f) hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce I, kde L představuje alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, ve vodném kyselém nebo zásadickém prostředí, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I-e, podle rovnice



nebo se

- (g) N-alkyluje sloučenina obecného vzorce I-e alkylačním činidlem obecného vzorce L^1-W^1 (XVI) v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, za přítomnosti báze, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I-d

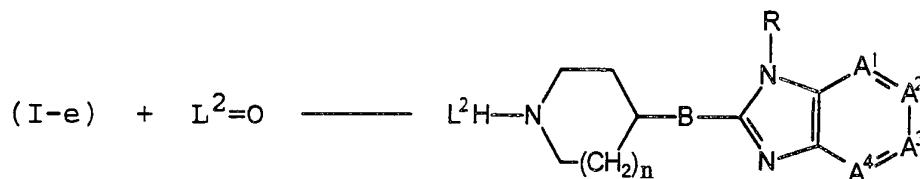


(I-d)

nebo se

- (h) sloučenina obecného vzorce I podrobí redukční N-alkylaci za použití aldehydu nebo ketonu obecného vzorce $L^2=O$ (XVII),

kde L^2 představuje geminální dvojmocný zbytek, zvolený ze souboru, zahrnujícího cykloalkylidenskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkylidenskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, R^3 -substituovanou alkylidenskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, R^4 -Y-substituovanou alkylidenskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo R^5 -Z²-C(=X)-Z¹-substituovanou alkylidenskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, podle rovnice

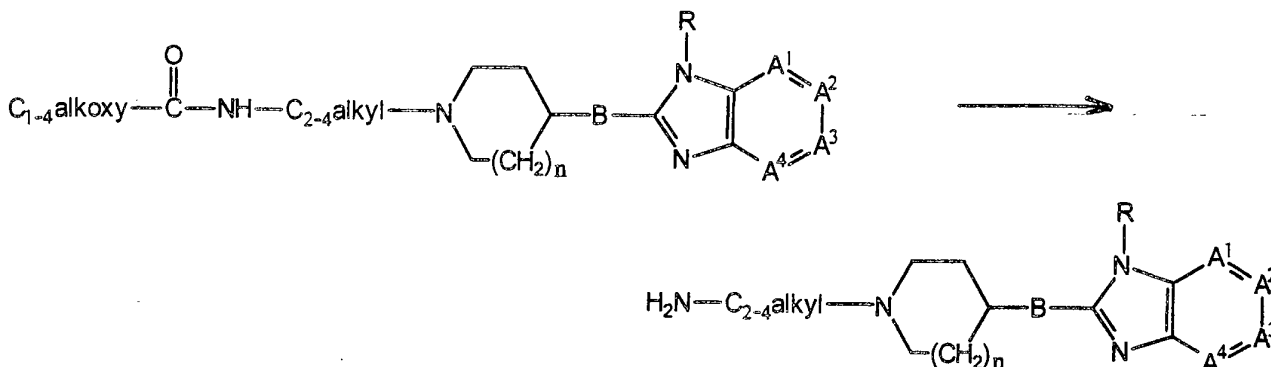


(XVII)

(I-d-1)

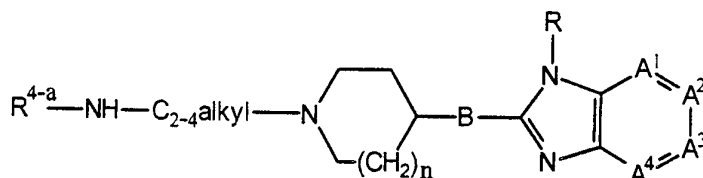
v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, za přítomnosti redukčního činidla, nebo se

- (i) hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce I, kde L představuje alkoxykarbonylaminoalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku a 2 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, v zásaditém vodném prostředí, za vzniku sloučeniny, kde L představuje aminoalkylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, podle rovnice



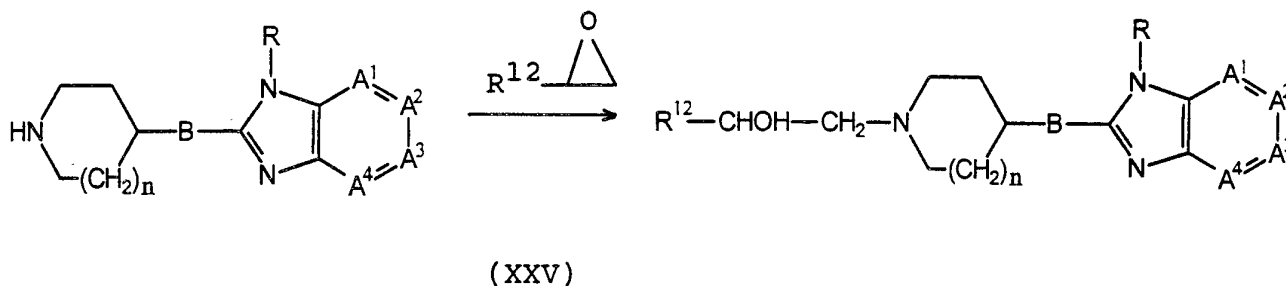
nebo se

- (j) alkyluje takto získaná sloučenina, kde L představuje aminoalkylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, působením reakčního činidla obecného vzorce $R^{4-a}-W^1$, kde R^{4-a} představuje arylskupinu nebo zbytek Het a W^1 představuje reaktivní odstupující skupinu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce



nebo se

- (k) sloučenina obecného vzorce I-e nechá reagovat s epoxidem obecného vzorce XXV, kde R^{12} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce R^6-O-CH_2- , podle rovnice



(I-e)

(I-d-10)

v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci;

a popřípadě se takto získané sloučeniny obecného vzorce I převádějí na své soli působením farmaceuticky vhodných kyselin nebo se naopak ze získaných solí uvolňují působením alkálie volné báze, a/nebo se připravují stereochemicky izomerní formy těchto sloučenin.

Konec dokumentu
