

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09.04.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.04.2001 14.02.2002**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/0104943 2002/0201811**
(33) Země priority: **FR FR**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 5/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/FR2002/001218**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/083656**

(21) Číslo dokumentu:

2003-3054

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 D 277/28 A 61 K 31/5377
C 07 D 263/48 A 61 K 31/496
C 07 D 233/61 A 61 P 25/00
C 07 D 417/06
C 07 D 413/06
A 61 K 31/427
A 61 K 31/422
A 61 K 31/4178

(71) Přihlašovatel:

**SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET
D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.),
Paris, FR**

(72) Původce:

Harnett Jeremiah, Gif-sur-Yvette, FR
Bigg Dennis, Gif-sur-Yvette, FR
Liberatore Anne-Marie, Auffargis, FR
Rolland Alain, Palaiseau, FR

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty heterocyklů s 5 atomy kruhu, jejich
příprava a jejich použití jako léčiv**

(57) Anotace:

Řešení se týká thiazolových, oxazolových nebo imidazolových derivátů, které mají alespoň jednu z následujících farmakologických vlastností: inhibice monoamin oxidáz, MAO; inhibice lipidové peroxidace; modulace sodíkových kanálů. Sloučeniny zahrnují například 2,6-diterc-butyl-4-{2-[2-(methylamino)thyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol a 2[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 4-methylpyntyly. V důsledku svých farmakologických vlastností mohou být uvedené sloučeniny použity pro léčení jedné z následujících poruch nebo nemocí: Parkinsonova nemoc, senilní demence, Alzheimerova nemoc, Huntingtonova chorea, laterální amyotrofni skleróza, schizofrenie, deprese, psychózy, migréna nebo bolest a zejména neuropatická bolest.

Deriváty heterocyklů s 5 atomy kruhu, jejich příprava a jejich použití jako léčiv

Oblast techniky

Předložený vynález se týká jistých sloučenin obecného vzorce (I) uvedeného dále, použití uvedených sloučenin jako léčiv a jejich použití pro přípravu léčiv, určených pro inhibici monoamin oxidáz (MAO) a/nebo lipidové peroxidace a/nebo pro působení jako modulátory sodíkových kanálů.

Sloučeniny uvedené výše často vykazují 2 nebo 3 výše uvedené aktivity, což jim propůjčuje výhodné farmakologické vlastnosti.

Dosavadní stav techniky

S uvážením potenciálního působení MAO a ROS ("reactive oxygen species" neboli reaktivní kyslíkové radikály, příčina lipidové peroxidace) ve fyziopatologii, nové deriváty popsané výše obecného vzorce (I) mohou přinášet příznivé nebo vhodné účinky při léčbě patologií, při kterých se účastní tyto enzymy a/nebo radikály. Jedná se zejména o

- poruchy centrálního nebo periferního nervového systému jako jsou například neurologická onemocnění, ze kterých je možno citovat zejména Parkinsonovu nemoc, traumata mozku nebo mýchy, mozkový infarkt, subarachnoidální krvácení, epilepsii, stárnutí, senilní demence, Alzheimerovu nemoc,

Huntingtonovu choreu, laterální amyotrofni sklerózu, periferní neuropatie, bolest;

- schizofrenii, deprese, psychózy;
- poruchy paměti a nálady;
- patologie jako je například migréna;
- poruchy chování, bulimii a anorexií;
- autoimunitní a virová onemocnění jako je například lupus, AIDS, parazitární a virové infekce, diabetes a jeho komplikace, roztroušená skleróza.
- návyk na toxické látky;
- zánětlivé a proliferativní patologie;
- a obecněji všechny patologie, ve kterých dochází k nadměrné produkci radikálů ROS a/nebo k přítomnosti radikálů MAO.

Pro soubor těchto patologií existují experimentální důkazy ukazující působení ROS (Free Radic. Biol. Med. (1996) 20, 675-705; Antioxid. Health. Dis. (1997) 4 (Handbook of Synthetic Antioxidants), 1-52) stejně tak jako působení MAO (Goodman & Gilman's : The pharmacological basis of therapeutics , 9. vydání, 1995, 431-519).

Zájem na zkombinování inhibiční aktivity MAO a inhibiční aktivity lipidové peroxidace je například dobře ilustrován u Parkinsonovy nemoci. Tato patologie je charakterizována ztrátou dopaminergních neuronů nigrostriatální cesty a příčina tohoto jevu zčásti spočívá v oxidačním stresu, způsobovaném ROS. Exogenní dopamin exogene z L Dopa se používá při terapii pro udržování dostatečné hladiny dopaminu. Inhibitory MAO se také používají s L Dopa pro zamezení metabolické degradace, ale nepůsobí na ROS. Sloučeniny působící současně na MAO a ROS by tedy měly jisté výhody.

Vlastnosti modulátoru sodíkových kanálů jsou mimo jiné velmi užitečné pro terapeutické indikace jako je

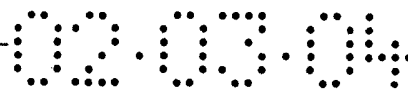
-léčba nebo prevence bolesti, a zejména

-pooperační bolesti,

-migréna,

-neuropatické bolesti jako jsou neuralgie trojklanného nervu, post-herpetická bolest, diabetické neuropatie, glosso-faryngiální neuralgie, sekundární radikulopatie a neuropatie metastatických infiltrací, adiposis dolorosa a bolest související s popáleninami,

-centrální bolesti následující po mozkových cévních příhodách, thalamických lézích a roztroušená skleróza, a



- zánětlivé chronické bolesti nebo bolesti související s rakovinou;
- léčba epilepsie;
- léčba poruch souvisejících s neurodegenerací, a zejména
- mozkové vaskulární příhody,
- cerebrální trauma, a
- neurodegenerativní onemocnění jako je Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc a laterální amyotrofní skleróza;
- léčba bipolárních poruch a syndromu dráždivého trakčníku.

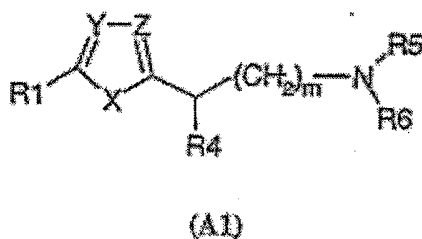
Konkrétní výhody přítomnosti souboru zahrnujícího alespoň jednu z výše uvedených aktivit tedy jasně vyplývá z uvedeného rozboru.

Evropská přihláška vynálezu EP 432 740 popisuje deriváty hydroxyfenylthiazolů, které mohou být používány při léčbě zánětlivých onemocnění, zejména revmatických onemocnění. Tyto deriváty hydroxyfenylthiazolů vykazují vlastnosti vychytávání volných radikálů a inhibici metabolismu kyseliny arachidonové (inhibují lipoxigenázu a cyklooxygenázu).

Další deriváty hydroxyfenylthiazolů nebo hydroxyfenyloxazolů jsou popsány v přihlášce vynálezu PCT WO 99/09829. Tyto deriváty mají analgetické vlastnosti.

Jistý počet derivátů imidazolů, které mají strukturu blízkou nebo identickou sloučeninám obecného vzorce (1) podle předloženého vynálezu byl mimo jiné popsán přihlašovatelem v přihlášce vynálezu PCT WO 99/64401 jako sloučeniny s aktivitou agonistů nebo antagonistů somatostatinu. Uvedené deriváty imidazolů nicméně mají terapeutické vlastnosti v oblastech různých od oblastí výše uvedených (zejména potlačení růstového hormonu a léčba akromegalie, léčba restenozy, inhibice vylučování žaludečních kyselin a prevence gastro-intestinálního krvácení).

Mimo jiné, sloučeniny obecného vzorce (A1)



ve kterém

R^1 představuje jeden ze zbytků aryl, heteroaryl, aralkyl nebo cykloalkyl popřípadě substituované jedním až třemi substituenty zvolenými nezávisle ze souboru, zahrnujícího atom halogenu, zbytek CF, CN, OH, alkyl nebo alkoxy, SO_2R^9 , kde R^9 představuje NH, nebo $NHCH_3$;

X představuje NR^2 , R^2 představuje H nebo alkyl; Y představuje N nebo CR^3 ;

Z představuje CR^3 nebo N;

s dodatečnou podmínkou, že Y a Z nejsou současně rovny CR^3 nebo N;

R^3 představuje H, alkyl, atom halogenu, zbytek hydroxyalkyl nebo fenyl popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího H, CF, CN, SO_2NH_2 , OH, alkyl nebo alkoxy;

m představuje 0, 1 nebo 2;

R^4 představuje H nebo alkyl;

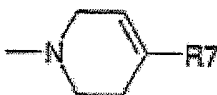
pokud Z představuje CR^3 , potom R^3 a R^4 mohou také společně představovat $-(\text{CH}_2)_{n1}$, -, kde $n1$ je celé číslo od 2 do 4 nebo R^2 a R^4 mohou také společně představovat $-(\text{CH}_2)_{n2}$, kde $n2$ je celé číslo od 2 do 4;

R^5 a R^6 představují nezávisle H, alkyl, alkoxy, aryl nebo aralkyl;

NR^5R^6 mohou také společně představovat (zejména)

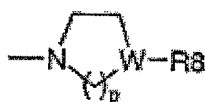
- popřípadě substituovaný zbytek 2-(1,2,3,4-tetrahydrochinolyl),

-zbytek



ve kterém R^7 představuje jeden ze zbytků fenyl, benzyl nebo fenethyl, ve kterých fenylový kruh může být substituovaný;

-zbytek



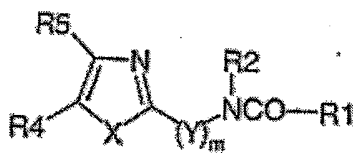
ve kterém p je celé číslo od 1 do 3,

W je N a R^8 představuje H , CF , jeden ze zbytků fenyl, pyridyl nebo pyrimidinyl popřípadě substituovaný jednou až dvakrát zbytky zvolenými ze souboru, zahrnujícího atom halogenu, zbytek OH , alkyl nebo alkoxy, nebo

W je CH a R^8 představuje popřípadě substituovaný fenyl nebo aralkyl popřípadě substituovaný na arylové skupině;

byly popsány v přihlášce vynálezu PCT WO 96/16040 jako sloučeniny, které jsou částečnými agonisty nebo antagonisty dopaminových receptorů v mozku nebo jsou prekurzorové formy těchto částečných agonistů nebo antagonistů. Tyto sloučeniny mají z tohoto důvodu zajímavé vlastnosti v diagnóze a léčbě afektivních poruch jako je schizofrenie a deprese, stejně tak jako u jistých pohybových poruch jako je Parkinsonova nemoc.

V přihlášce vynálezu PCT WO 98/27108 bylo také popsáno, že jisté amidy obecného vzorce (A2)



(A2)

ve kterém

R^1 představuje zejména alkylový zbytek, popřípadě substituovaný fenyl nebo aryl heterocyklický popřípadě substituovaný;

R^2 představuje H nebo fenylalkyl;

R^4 představuje H, chinolyl, 3-4-methylenedioxyfenyl nebo jeden ze zbytků fenyl nebo pyridyl popřípadě substituovaných jedním nebo více zbytky zvolenými zejména ze souboru, zahrnujícího alkyl, alkoxy, alkylthio, popřípadě chráněný zbytek hydroxy, zbytek amino, alkylamino; dialkylamino;

R^5 představuje H nebo zbytek imidazolyl, fenyl, nitrofenyl, fenylalkyl, nebo také zbytek $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, ve kterém R^7 a R^8 představují nezávisle H, fenyl, fenylalkyl, alkyl nebo alkoxy;

nebo R^4 a R^5 společně vytvářejí skupinu obecného vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

Y je zbytek fenylen substituovaný zbytkem fenyl, fenoxxy nebo fenylalkoxy, nebo skupina obecného vzorce $-\text{CH}(\text{R}^3)-$, ve kterém R^3 představuje H nebo zbytek obecného vzorce $-(\text{CH}_2)_n-$

R^6 , ve kterém R^6 představuje popřípadě chráněný zbytek hydroxy, zbytek acyl, karboxy, acylamino, alkoxy, fenylalkoxy, alkylthio, popřípadě substituovaný fenyl, popřípadě substituovaný pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, furyl, imidazolyl, naftyl, N-alkylindolyl nebo 3,4-methylenedioxyfenyl a n je celé číslo od 0 a 3;

nebo R^2 a R^3 společně s atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány, mohou vytvářet skupinu fenyl;

X představuje S nebo NR^9 ;

R^9 představuje H , alkylový zbytek nebo cykloalkyl, nebo také zbytek benzyl popřípadě jednou substituovaný na své fenylové části substituentem H , alkyl nebo alkoxy;

jsou inhibitory NO syntáz mohou být používány pro léčbu onemocnění, která zahrnují zejména kardiovaskulární nebo cerebrální ischemie, mozkové krvácení, poruchy centrálního nervového systému, Alzheimerovu nemoc, roztroušenou sklerózu, diabetes, hepatitidu, migrénu, revmatoidní artritidu a osteoporózu. V jiné oblasti přihlašovatelé již dříve popsali v přihlášce vynálezu PCT WO 98/58934 amidinové deriváty, které mají schopnost inhibice NO syntáz a/nebo lipidové peroxidace.

Přihlašovatelé později popsali v přihlášce vynálezu PCT/FR00/02805, že jisté meziprodukty prvních kroků syntézy amidinů popsaných v přihlášce vynálezu PCT WO 98/58934, a obecněji jisté deriváty heterocyklů, které mají pět atomů kruhu, to jest produkty obecného vzorce (I) uvedeného dále,

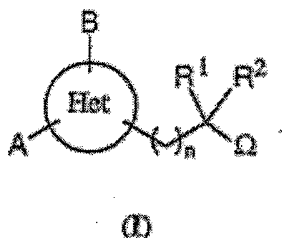
mají alespoň jednu ze tří vlastností zvolených s následujícího souboru vlastností (a mají často dvě nebo tři tyto vlastnosti a mnohdy všechny tři najednou)

- vlastnost inhibice MAO;
- vlastnost inhibice lipidové peroxidace; a
- vlastnosti modulace sodíkových kanálů.

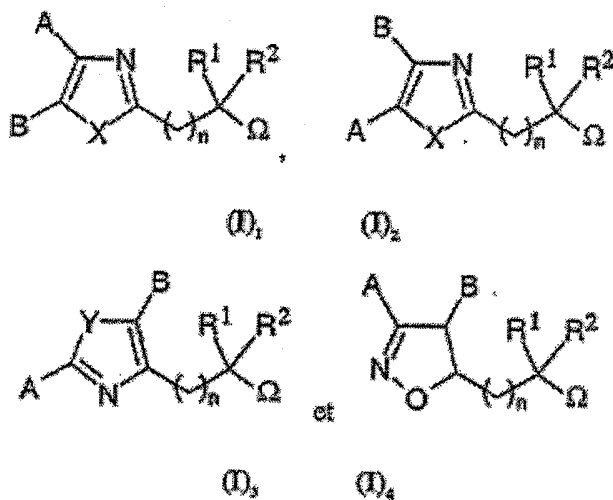
Tyto výhodné vlastnosti dávají těmto sloučeninám řadu aplikací, zejména v léčbě neurodegenerativních onemocnění a zejména onemocnění uvedených výše, bolesti nebo epilepsie.

Předmět vynálezu

Podle přihlášky vynálezu PCT WO 01/26656, sloučeniny obecného vzorce (I)



ve formě racemické, jako enantiomery nebo v libovolné kombinaci těchto forem, ve kterém Het je heterocyklus obsahující 5 atomů kruhu, v to počítaje 2 heteroatomy, a jako je obecný vzorec (I), který je představován výlučně jedním z následujících vzorců

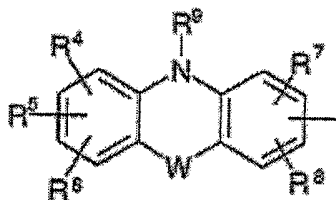


ve kterém A představuje buď zbytek



ve kterém R³ představuje atom vodíku, skupinu OH nebo zbytek alkoxy nebo alkyl,

nebo zbytek



ve kterém R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 představují navzájem nezávisle atom vodíku, atom halogenu, skupinu OH nebo alkylový zbytek, alkoxy, kyano, nitro nebo $NR^{10}R^{11}$,

R^{10} a R^{11} představují nezávisle na sobě atom vodíku, alkylový zbytek nebo skupina $-COR^{12}$, nebo také R^{10} a R^{11} vytvářejí společně s atomem dusíku popřípadě substituovaný heterocyklus obsahující od 4 a 7 atomů kruhu a od 1 do 3 heteroatomů, v to počítaje již přítomný atom dusíku, přičemž dodatečné heteroatomy jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, který zahrnuje atomy O, N a S, a při tom uvedený heterocyklus může být například azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin, morfolin nebo thiomorfolin,

R^{12} představuje atom vodíku nebo alkylový zbytek, alkoxy nebo $NR^{13}R^{14}$,

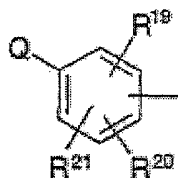
R^{13} a R^{14} představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylový zbytek, nebo také R^{13} a R^{14} vytvářejí společně s atomem dusíku popřípadě substituovaný heterocyklus obsahující od 4 a 7 atomů kruhu a od 1 do 3 heteroatomů, v to počítaje již přítomný atom dusíku, přičemž dodatečné heteroatomy jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, který zahrnuje atomy O, N a S, a při tom uvedený heterocyklus může být například azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin, morfolin nebo thiomorfolin,

R^9 představuje atom vodíku, alkylový zbytek nebo skupinu $-COR^{15}$, R^{15} představuje atom vodíku nebo alkylový zbytek, alkoxy nebo $NR^{16}R^{17}$,

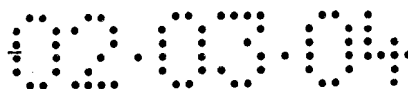
R^{16} a R^{17} představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylový zbytek, nebo také R^{16} a R^{17} vytvářejí společně s atomem dusíku popřípadě substituovaný heterocyklus obsahující od 4 a 7 atomů kruhu a od 1 do 3 heteroatomů, v to počítaje již přítomný atom dusíku, přičemž dodatečné heteroatomy jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, který zahrnuje atomy O, N a S, a při tom uvedený heterocyklus může být například azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin, morfolin nebo thiomorfolin,

a W není přítomen nebo představuje vazbu, nebo -O-, -S- nebo -NR¹⁸-, ve kterém R^{18} představuje atom vodíku nebo alkylový zbytek;

nebo zbytek



ve kterém Q představuje H, -OR²², -SR²², -NR²³R²⁴, zbytek fenyl popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými nezávisle ze souboru, zahrnujícího atom halogenu, zbytek OH, kyano, nitro, alkyl, alkoxy nebo -NR¹⁰R¹¹ a skupina dvou substituentu představuje společně zbytek methylendioxy nebo ethylendioxy, nebo také Q představuje zbytek -COPh, -SO₂Ph nebo -CH₂Ph, kde Ph znamená fenyl a zbytek -COPh, -SO₂Ph nebo -CH₂Ph je popřípadě substituovaný na své aromatické části jedním nebo více substituenty,



zvolenými nezávisle ze souboru, zahrnujícího alkylový zbytek nebo alkoxy a atom halogenu,

R^{10} a R^{11} představují nezávisle na sobě atom vodíku, alkylový zbytek nebo skupinu $-\text{COR}^{12}$, nebo také R^{10} a R^{11} vytvářejí společně s atomem dusíku popřípadě substituovaný heterocyklus obsahující 4 až 7 atomů kruhu a od 1 do 3 heteroatomů, v to počítaje již přítomný atom dusíku, přičemž dodatečné heteroatomy jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, který zahrnuje atomy O, N a S, a při tom uvedený heterocyklus může být například azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin, morfolin nebo thiomorfolin,

R^{12} představuje atom vodíku, alkylový zbytek nebo alkoxy nebo $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

R^{13} a R^{14} představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylový zbytek, nebo také R^{13} a R^{14} vytvářejí společně s atomem dusíku popřípadě substituovaný heterocyklus obsahující od 4 a 7 atomů kruhu a od 1 do 3 heteroatomů, v to počítaje již přítomný atom dusíku, přičemž dodatečné heteroatomy jsou nezávisle na sobě zvoleny v ze souboru zahrnujícího atomy O, N a S, a při tom uvedený heterocyklus může být například azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin, morfolin nebo thiomorfolin,

R^{22} představuje atom vodíku, alkylový zbytek nebo zbytek aryl popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty zvoleny ze souboru, zahrnujícího alkylové zbytky, skupinu OH, atom halogenu, zbytek nitro a alkoxy,

R^{23} a R^{24} představují nezávisle na sobě atom vodíku, alkylový zbytek nebo zbytek $-\text{CO}-R^{25}$,

R^{25} představuje alkylový zbytek,

a R^{19} , R^{20} a R^{21} představují navzájem nezávisle atom vodíku, atom halogenu, skupinu OH nebo SR^{26} , nebo zbytek alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkoxy, kyano, nitro, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{49}$, $-\text{CONHR}^{55}$, $-\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{56}$, $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}^{57}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ nebo $\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$,

R^{26} představuje atom vodíku nebo zbytek alkyl,

R^{27} a R^{28} představují nezávisle na sobě atom vodíku, zbytek alkyl nebo skupinu $-\text{COR}^{29}$, nebo také R^{27} a R^{28} vytvářejí společně s atomem dusíku popřípadě substituovaný heterocyklus obsahující od 4 a 7 atomů kruhu a od 1 do 3 heteroatomů, v to počítaje již přítomný atom dusíku, přičemž dodatečné heteroatomy jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, který zahrnuje atomy O, N a S, a při tom uvedený heterocyklus může být například azetidín, pyrrolidín, piperidín, piperazín, morfolín nebo thiomorfolín,

R^{49} a R^{55} představují nezávisle na sobě a v každém svém výskytu atom vodíku nebo zbytek alkyl nebo alkylkarbonyl,

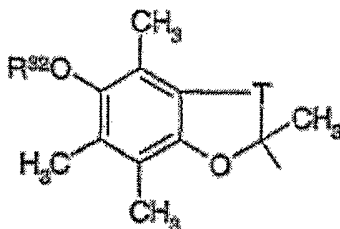
q představuje celé číslo od 0 a 2,

R^{56} a R^{57} představují nezávisle na sobě a v každém svém výskytu atom vodíku nebo zbytek alkyl nebo alkoxy,

R^{29} představuje atom vodíku, zbytek alkyl, alkoxy nebo -
 $NR^{30}R^{31}$,

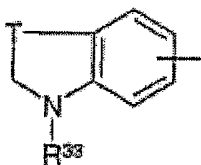
R^{30} a R^{31} představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo zbytek alkyl, nebo také R^{30} a R^{31} vytvářejí společně s atomem dusíku popřípadě substituovaný heterocyklus obsahující od 4 a 7 atomů kruhu a od 1 do 3 heteroatomů, v to počítaje již přítomný atom dusíku, přičemž dodatečné heteroatomy jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, který zahrnuje atomy O, N a S, a při tom uvedený heterocyklus může být například azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin, morfolin nebo thiomorfolin,

nebo zbytek



ve kterém R^{32} představuje atom vodíku nebo zbytek alkyl, a T představuje zbytek $-(CH_2)_m$, přičemž $m = 1$ nebo 2,

nebo nakonec zbytek



ve kterém R^{33} představuje atom vodíku nebo zbytek alkyl, $-\Sigma-$
 $NR^{34}R^{35}$ nebo $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$

Σ představuje přímý nebo rozvětvený alkylenový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R^{34} a R^{35} představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo zbytek alkyl,

R^{36} a R^{37} představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo karbocyklický nebo heterocyklický arylový zbytek popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkylové zbytky, skupinu OH, atom halogenu, zbytek nitro, alkoxy nebo $NR^{10}R^{11}$,

R^{10} a R^{11} představují nezávisle na sobě atom vodíku, zbytek alkyl nebo skupinu $-\text{COR}^{12}$, nebo také R^{10} a R^{11} vytvářejí společně s atomem dusíku popřípadě substituovaný heterocyklus obsahující od 4 do 7 atomů kruhu a od 1 do 3 heteroatomů, v to počítaje již přítomný atom dusíku, přičemž dodatečné heteroatomy jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, který zahrnuje atomy O, N a S,

a při tom uvedený heterocyklus může být například azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin, morfolin nebo thiomorfolin,

R^{12} představuje atom vodíku nebo zbytek alkyl, alkoxy nebo $NR^{13}R^{14}$,

R^{13} a R^{14} představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo zbytek alkyl, nebo také R^{13} a R^{14} vytvářejí společně s atomem dusíku popřípadě substituovaný heterocyklus obsahující od 4 a 7 atomů kruhu a od 1 do 3 heteroatomů, v to počítaje již přítomný atom dusíku, přičemž dodatečné heteroatomy jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, který zahrnuje atomy O, N a S, a při tom uvedený heterocyklus může být například azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin, morfolin nebo thiomorfolin,

a T představuje zbytek $-(CH_2)_m$, přičemž $m = 1$ nebo 2,

nebo také A představuje zbytek alkyl, cykloalkyl nebo cykloalkylalkyl;

X představuje S nebo NR^{38} ,

R^{38} představuje atom vodíku nebo zbytek alkyl, kyanoalkyl, aralkyl, alkylkarbonyl nebo aralkylkarbonyl,

Y představuje O nebo S;

R^1 představuje atom vodíku, zbytek alkyl, aminoalkyl, alkoxyalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, trifluormethylalkyl, alkenyl, allenyl, allenylalkyl, alkynyl, kyanoalkyl, $-(CH_2)_9-Z^1R^{39}$, $-(CH_2)_9-COR^{40}$, $-(CH_2)_9NHCOR^{70}$, aryl, aralkyl, arylkarbonyl, heteroarylalkyl nebo aralkylkarbonyl, přitom arylová skupina zbytků aryl, aralkyl, arylkarbonyl, heteroarylalkyl nebo aralkylkarbonyl je sama o sobě popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkylové

zbytky, atom halogenu, zbytek alkoxy, nitro, kyano, kyanoalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$ nebo $-(CH_2)_k-COR^{40}$,

Z^1 a Z^2 představují vazbu, $-O-$, $-NR^{41}-$ nebo $-S-$,

R^{39} a R^{41} představují nezávisle na sobě a v každém svém výskytu atom vodíku nebo zbytek alkyl, alkenyl, alkinyl nebo kyanoalkyl,

R^{40} představují nezávisle na sobě a v každém svém výskytu atom vodíku nebo zbytek alkyl, allenyl, allenylalkyl, alkenyl, alkinyl, kyanoalkyl, alkoxy nebo $NR^{42}R^{43}$

R^{42} a R^{43} představují nezávisle na sobě a v každém svém výskytu atom vodíku nebo zbytek alkyl, allenyl, allenylalkyl, alkenyl, alkinyl nebo kyanoalkyl,

a R^2 představuje atom vodíku, zbytek alkyl, aminoalkyl, alkoxyalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, trifluormethylalkyl nebo $-(CH_2)_9-NHCOR^{71}$, nebo také

jeden ze zbytků aralkyl nebo heteroarylalkyl je popřípadě substituovaný na své skupině aryl nebo heteroaryl jednou nebo více skupinami, zvolenými nezávisle ze souboru, zahrnujícího atom halogenu a alkylové zbytky, alkoxy, hydroxy, kyano, nitro, amino, alkylamino nebo dialkylamino,

R^{70} a R^{71} představují nezávisle zbytek alkyl nebo alkoxy;

nebo také R^1 a R^2 společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány vytvářejí uhlíkatý cykl s 3 až 7 atomy kruhu;

B představuje atom vodíku, zbytek alkyl, zbytek $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$ nebo karbocyklický arylový zbytek popřípadě substituovaný od 1 do 3 zbytky zvolenými ze souboru, zahrnujícího atom halogenu, přímý nebo rozvětvený zbytek alkyl nebo alkoxy obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, zbytek hydroxy, kyano nebo nitro, zbytek amino, alkylamino nebo dialkylamino a zbytek karbocyklický aryl,

Z^3 představuje vazbu, $-O-$, $-NR^{45}-$ nebo $-S-$,

R^{44} a R^{45} představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo zbytek alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, allenylalkyl nebo kyanoalkyl;

Ω představuje jeden ze zbytků $NR^{46}R^{47}$ nebo OR^{48} , ve kterých

R^{46} a R^{47} představují navzájem nezávisle atom vodíku nebo zbytek alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, allenylalkyl, kyanoalkyl, $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$, $-(CH_2)_k-COR^{51}$, $-(CH_2)_k-COOR^{51}$, $-(CH_2)_k-CONHR^{51}$ nebo $-SO_2R^{51}$, nebo také zbytek zvolený ze souboru, zahrnujícího zbytky aryl, aralkyl, aryloxyalkyl, arylkarbonyl, arylimino, aralkylkarbonyl, heteroaryl a zejména pyridinyl, pyridinylalkyl nebo pyridinylkarbonyl, přičemž skupina aryl nebo heteroaryl uvedených zbytků aryl, aralkyl, aryloxyalkyl, arylkarbonyl, arylimino, aralkylkarbonyl, heteroaryl, pyridinylalkyl nebo pyridinylkarbonyl je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty,

zvolenými nezávisle ze souboru, zahrnujícího atom halogenu, zbytek alkyl, alkoxy, hydroxy, nitro, kyano, kyanoalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$, $-(CH_2)_k-COR^{51}$ a $-(CH_2)_k-COOR^{51}$,

Z^4 a Z^5 představují vazbu, $-O-$, $-NR^{52}-$ nebo $-S-$,

nebo R^{46} a R^{47} vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, nearomatický heterocyklus obsahující od 4 do 8 atomů kruhu, kde prvky řetězce jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího skupiny $-CH(R^{53})-$, $-NR^{54}-$, $-O-$, $-S-$ a $-CO-$, a při tom uvedený heterocyklus může být například azetidín, piperazín, homopiperazín, 3,5-dioxopiperazín, piperidín, pyrrolidín, morfolín nebo thiomorfolín,

R^{50} a R^{52} , představují nezávisle na sobě a v každém svém výskytu atom vodíku nebo zbytek alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, allenylalkyl nebo kyanoalkyl,

R^{51} představují nezávisle na sobě a v každém svém výskytu atom vodíku, jeden ze zbytků cykloalkyl nebo cykloalkylalkyl ve kterých zbytek cykloalkyl obsahuje od 3 do 7 atomů uhlíku, přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující od 1 do 8 atomů uhlíku, zbytek alkenyl, alkynyl, allenyl, allenylalkyl, kyanoalkyl, alkoxyalkyl nebo $NR^{58}R^{59}$, nebo také zbytek aryl nebo aralkyl, přitom zbytek aryl nebo aralkyl mohou být substituovány jedním nebo více substituenty, zvolenými nezávisle ze souboru, zahrnujícího atom halogenu a zbytek alkyl nebo alkoxy,

R^{58} a R^{59} představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo zbytek alkyl, alkenyl, alkinyl, allenyl, allenylalkyl nebo kyanoalkyl,

R^{53} a R^{54} představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo zbytek $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$ nebo $-(CH_2)_k-COR^{61}$,

Z^7 představuje vazbu, $-O-$, $-NR^{62}-$ nebo $-S-$,

R^{60} a R^{62} představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo zbytek alkyl, alkenyl, allenyl, allenylalkyl, alkinyl, kyanoalkyl, aryl, aralkyl, arylkarbonyl, aralkylkarbonyl, pyridinyl, pyridinylalkyl nebo pyridinylkarbonyl, přitom skupina aryl nebo pyridinyl zbytků aryl, aralkyl, arylkarbonyl, aralkylkarbonyl, pyridinyl, pyridinylalkyl nebo pyridinylkarbonyl je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkylové zbytky, atom halogenu, zbytek nitro, alkoxy, kyano, kyanoalkyl, $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$ a $-(CH_2)_k-COR^{64}$,

R^{61} představuje atom vodíku, zbytek alkyl, allenyl, allenylalkyl, alkenyl, alkinyl, kyanoalkyl, alkoxy nebo $NR^{65}R^{66}$,

R^{65} a R^{66} představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo zbytek alkyl, allenyl, allenylalkyl, alkenyl, alkinyl nebo kyanoalkyl,

Z^8 představuje vazbu, $-O-$, $-NR^{67}-$ nebo $-S-$,

R^{63} a R^{67} představují nezávisle na sobě atom vodíku, zbytek alkyl, allenyl, allenylalkyl, alkenyl, alkynyl nebo kyanoalkyl,

R^{64} představuje atom vodíku, zbytek alkyl, allenylalkyl, alkenyl, alkenyl, alkynyl, kyanoalkyl, alkoxy nebo $NR^{68}R^{69}$,

R^{68} a R^{69} představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo zbytek alkyl, allenyl, allenylalkyl, alkenyl, alkynyl nebo kyanoalkyl,

a R^{48} představuje atom vodíku nebo zbytek alkyl, alkynyl nebo kyanoalkyl;

g a p jsou nezávisle na sobě v každém svém výskytu celá čísla v rozmezí od 1 do 6, a k a n jsou nezávisle na sobě v každém svém výskytu celá čísla v rozmezí od 0 do 6;

příčemž ale platí, že pokud Het je sloučenina obecného vzorce (1) která má obecný vzorec $(1)_4$, pak

A představuje zbytek 4-hydroxy-2,3-di-terc.-butyl-fenyl;

B, R^1 a R^2 představují všechny H; a nakonec

Ω představuje OH;

nebo farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce (I); mohou být používány pro přípravu léčiva, které bude mít alespoň jednu z následujících tří aktivit

- inhibice monoamin oxidáz, zejména monoamin oxidázy B,
- inhibice lipidové peroxidace,
- mají modulační aktivitu vůči sodíkovým kanálům.

To dovoluje, aby sloučeniny obecného vzorce (1) byly použitelné při léčbě onemocnění uvedených výše jako nemocí, které se vážou k MAO, k lipidové peroxidaci a k modulaci sodíkových kanálů.

Výrazem alkyl, pokud není blíže specifikován nebo upřesněn, se zde rozumí přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Výrazem cykloalkyl, pokud není blíže specifikován nebo upřesněn, se zde rozumí monocyklický uhlíkatý systém obsahující od 3 do 7 atomů uhlíku. Výrazem alkenyl, pokud není blíže specifikován nebo upřesněn, se zde rozumí přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a obsahující alespoň jednu nenasycenou vazbu (dvojná vazba). Výrazem alkynyl, pokud není blíže specifikován nebo upřesněn, se zde rozumí přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a alespoň jedno místo nenasycení (trojná vazba). Výrazem allenyl se zde rozumí zbytek $-CH=C=CH_2$.

Výrazem karbocyklický nebo heterocyklický aryl se zde rozumí karbocyklický systém (zejména, zbytek fenyl, který může být zkráceně označován jako Ph) nebo heterocyklický systém, který obsahuje alespoň jeden aromatický cykl, přičemž systém se nazývá heterocyklický, pokud alespoň jeden z cyklů, které jej vytvářejí, obsahuje heteroatom (O, N nebo S). Výrazem heterocyklus se zde rozumí mono- nebo polycyklický systém, přičemž systém obsahuje alespoň heteroatom zvolený ze souboru, zahrnujícího O, N a S a je nasycený, částečně nebo

úplně nenasycený nebo aromatický. Výrazem heteroaryl se zde rozumí heterocyklus jako je definováno výše, ve kterém alespoň jeden z cyklů, které jej vytvářejí, je aromatický. Výrazem halogenalkyl se zde rozumí zbytek alkyl jehož alespoň jeden z atomů vodíku (a popřípadě všechny) je nahrazen atomem halogenu.

Navíc, pokud není blíže specifikován nebo upřesněn, se zde rozumí popřípadě substituovaným zbytkem obsahující jeden nebo více substituentů, zvolených nezávisle ze souboru, zahrnujícího atom halogenu a alkylové zbytky a alkoxy.

Výrazem zbytky alkylthio, alkoxy, halogenalkyl, alkoxyalkyl, trifluormethylalkyl, cykloalkylalkyl, halogenalkoxy, aminoalkyl, alkenyl, alkinyl, allenylalkyl, kyanoalkyl a aralkyl se zde rozumí odpovídající zbytky alkylthio, alkoxy, halogenalkyl, alkoxyalkyl, trifluormethylalkyl, cykloalkylalkyl, halogenalkoxy, aminoalkyl, alkenyl, alkinyl, allenylalkyl, kyanoalkyl a aralkyl jejichž alkylový zbytek (alkylové zbytky) má nebo mají význam nebo významy uvedené výše. Výrazem heterocyklus se zde rozumí zejména zbytky thiofen, piperidin, piperazin, chinolin, indolin a indol. Výrazem přímý nebo rozvětvený alkyl obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku se zde rozumí zejména zbytky methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek.-butyl a terc.-butyl, pentyl, neopentyl, isopentyl, hexyl, isohexyl. Nakonec výrazem atom halogenu se zde rozumí atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu.

Předložený vynález se týká souboru sloučenin obecného vzorce (I) uvedeného výše, kterými jsou následující sloučeniny

- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[2-(methylamino)ethyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol (dále označovaný jako sloučenina 1);
- 2,6-diterc.-butyl-4-[4-(hydroxymethyl)-1,3-oxazol-2-yl]fenol (dále označovaný jako sloučenina 2);
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[1-(methylamino)ethyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol (dále označovaný jako sloučenina 3);
- 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol (dále označovaný jako sloučenina 4);
- 2,6-diterc.-butyl-4-{4-[(methylamino)methyl]-1,3-oxazol-2-yl}fenol (dále označovaný jako sloučenina 5);
- N-{[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}acetamid (dále označovaný jako sloučenina 6);
- [4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát ethylu (dále označovaný jako sloučenina 7);
- 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol (dále označovaný jako sloučenina 8);
- 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol (dále označovaný jako sloučenina 9);
- 4-[2-(anilinomethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-diterc.-butylfenol (dále označovaný jako sloučenina 10);
- 2,6-diterc.-butyl-4-(2-{[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino]methyl}-1,3-thiazol-4-yl)fenol (dále označovaný jako sloučenina 11);
- 2,6-diterc.-butyl-4-{5-methyl-2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol (dále označovaný jako sloučenina 12);

- 1-[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methanamin (dále označovaný jako sloučenina 13);
- N-{[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl}-N-methylacetamid (dále označovaný jako sloučenina 14);
- 1-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-methoxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-N-methylmethanamin (dále označovaný jako sloučenina 15);
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(ethylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol (dále označovaný jako sloučenina 16);
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol (dále označovaný jako sloučenina 17);
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol (dále označovaný jako sloučenina 18);
- N-{1-[4-(4-anilinofenyl)-1,3-thiazol-2-yl]ethyl}-N-methylamin (dále označovaný jako sloučenina 19);
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(isopropylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol (dále označovaný jako sloučenina 20);
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(cyklohexylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol (dále označovaný jako sloučenina 21);
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol (dále označovaný jako sloučenina 22);
- N-methyl-1-[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]ethanamin (dále označovaný jako sloučenina 23);
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol (dále označovaný jako sloučenina 24);

- N-([4-(4-anilinofenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)-N-ethylamin (dále označovaný jako sloučenina 25);
- N-([4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)ethanamin (dále označovaný jako sloučenina 26);
- 2,6-diterc.-butyl-4-(2-([4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]methyl)-1,3-thiazol-4-yl)fenol (dále označovaný jako sloučenina 27);
- 1-([4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)piperidin-4-ol (dále označovaný jako sloučenina 28);
- 4-methylpentyl 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 29);
- 3,3-dimethylbutyl 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 30);
- isopentyl 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 31);
- hexyl-2-[4-(4'-brom-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 32);
- benzyl-2-[4-(4-terc.-butylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 33);
- 3,3-dimethylbutyl 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 34);
- hexyl-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 35);
- hexyl 2-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 37);
- 3,3-dimethylbutyl 2-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 38);

- 3,3-dimethylbutyl 2-[4-(4-methoxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 39);
- benzyl 2-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 40);
- benzyl 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 41);
- 2-fenylthyl 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 42);
- butyl 2-[4-(4'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 43);
- butyl 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 44);
- butyl 2-[4-(4'-methyl-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 45);
- butyl 2-[4-(4'-chlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 46);
- butyl 2-[4-(2'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 47);
- butyl 2-[4-(2',4'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 49);
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(propylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol (dále označovaný jako sloučenina 50);
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-N-propylamin (dále označovaný jako sloučenina 51);
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}butan-1-amin (dále označovaný jako sloučenina 52);
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pentan-1-amin (dále označovaný jako sloučenina 53);

- 1-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl]piperidin-3-ol (dále označovaný jako sloučenina 54);
- 1-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl]pyrrolidin-3-ol (dále označovaný jako sloučenina 55);
- [4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methanol (dále označovaný jako sloučenina 56);
- N,N-dimethyl-N-([4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl]amin (dále označovaný jako sloučenina 57);
- 2-{2-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin (dále označovaný jako sloučenina 58);
- 2-[2-(piperidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin (dále označovaný jako sloučenina 59);
- 2-[2-(piperazin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin (dále označovaný jako sloučenina 60);
- 1-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl]azetidin-3-ol (dále označovaný jako sloučenina 61);
- 2-[2-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin (dále označovaný jako sloučenina 62);
- 2-[2-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin (dále označovaný jako sloučenina 63);
- 2-{2-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin (dále označovaný jako sloučenina 64);
- (3R)-1-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl]pyrrolidin-3-ol (dále označovaný jako sloučenina 65);
- (3S)-1-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl]pyrrolidin-3-ol (dále označovaný jako sloučenina 66);

- 2,6-di-terc.-butyl-4-[2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol (dále označovaný jako sloučenina 67);
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(butylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol (dále označovaný jako sloučenina 68);
- 2-{2-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin (dále označovaný jako sloučenina 69);
- N-methyl-N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]methyl}amin (dále označovaný jako sloučenina 70);
- methyl [4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 71);
- butyl [4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 72);
- N-neopentyl-N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}amin (dále označovaný jako sloučenina 73);
- 1-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperidin-4-ol (dále označovaný jako sloučenina 74);
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}acetamid (dále označovaný jako sloučenina 75);
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}butanamid (dále označovaný jako sloučenina 76);
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(4-propylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol (dále označovaný jako sloučenina 77);
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[2-methyl-1-(methylanino)propyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol (dále označovaný jako sloučenina 78);
- N,2-dimethyl-1-[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amin (dále označovaný jako sloučenina 79);
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}hexanamid (dále označovaný jako sloučenina 80);

- (3R)-1-([4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)pyrrolidin-3-ol (dále označovaný jako sloučenina 81);
- (3S)-1-([4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)pyrrolidin-3-ol (dále označovaný jako sloučenina 82);
- 1-([4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)azetidin-3-ol (dále označovaný jako sloučenina 83);
- 2-{2-[(4-propylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin (dále označovaný jako sloučenina 84);
- 2-{2-[(4-acetylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin (dále označovaný jako sloučenina 85);
- 2-{2-[(4-butylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin (dále označovaný jako sloučenina 86);
- methyl 4-([4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)piperazin-1-karboxylát (dále označovaný jako sloučenina 87);
- 4-[2-(aminomethyl)-1H-imidazol-4-yl]-2,6-di-terc.-butylfenol (dále označovaný jako sloučenina 88);
- 4-{2-[(benzylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-terc.-butylfenol (dále označovaný jako sloučenina 89);
- 4-{2-[(4-acetylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-terc.-butylfenol (dále označovaný jako sloučenina 90);
- N-methyl-N-([4-(10H-fenoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)amin (dále označovaný jako sloučenina 91);
- 4-[2-(azetidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-terc.-butylfenol (dále označovaný jako sloučenina 92);

- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(4-butylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol (dále označovaný jako sloučenina 93);
- butyl 2-[4-(3'-chlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 94);
- butyl 2-[4-(3'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 95);
- butyl 2-[4-(4-isobutylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 96);
- butyl 2-[4-(4-isobutylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 97);
- butyl 2-[4-(3'-chlor-4'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 98);
- butyl 2-[4-(3',4'-dichlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 99);
- butyl 2-[4-(4-propylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 100);
- butyl 2-[4-(4-ethylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 101);
- butyl 2-[4-(4'-kyano-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 102);
- butyl 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-5-ethyl-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 104);
- butyl 2-[4-(2'-chlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 105);
- butyl 2-[4-(2',3'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 106);
- butyl 2-[4-(2'-brom-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 107);

- butyl 2-[4-(3',5'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 108);
- butyl 2-[4-(2'-methoxy-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 109);
- butyl 2-[4-(3'-nitro-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 110);
- butyl 2-[4-(2',5'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 111);
- butyl 2-[4-(3'-methoxy-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 112);
- methyl 4-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperazin-1-karboxylát (dále označovaný jako sloučenina 113);
- methyl [4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát (dále označovaný jako sloučenina 114);
- N-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}benzamid (dále označovaný jako sloučenina 115);
- N-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-2-fenylacetamid (dále označovaný jako sloučenina 116);
- N-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}propanamid (dále označovaný jako sloučenina 117);
- acetát 1-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperidin-4-ylu (dále označovaný jako sloučenina 118);
- 1-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pyrrolidin-3,4-diol (dále označovaný jako sloučenina 119);

a soli těchto sloučenin.

Předložený vynález se zejména týká sloučenin 1 až 112 a jejich solí a zejména sloučenin 1 až 49 a jejich solí.

Ve výhodných provedeních předloženého vynálezu sloučeniny podle předloženého vynálezu mají alespoň dvě aktivity uvedené výše. Tyto sloučeniny zejména inhibují současně MAO a vychytávají radikály ROS nebo mají současně antagonistickou aktivitu vůči sodíkovým kanálům a aktivita vychytávání ROS. V jistých případech sloučeniny obecného vzorce (I) kombinují dokonce všechny tři aktivity.

V jednom konkrétním provedení předloženého vynálezu sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou speciálně určeny k tomu aby měly inhibiční aktivitu MAO a/nebo aktivitu vůči ROS a jsou výhodně zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1 až 28, 50 až 93 a 113 až 119 a soli těchto sloučenin (tyto sloučeniny jsou zvoleny zejména ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1 až 28 a 50 až 93 a soli těchto sloučenin, a obzvláště jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1 až 28 a soli těchto sloučenin).

Výhodněji jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu, pokud jsou zamýšleny jako sloučeniny, které mají inhibiční účinek vůči MAO a/nebo vůči ROS, zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1, 3, 6 až 8, 12, 13, 15, 16, 18 až 20, 22 až 28, 50 až 62, 64 až 71, 73 až 86, 89, 91 až 93 a 119 a soli těchto sloučenin (zejména jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1, 3, 6 až 8, 12, 13, 15, 16, 18 až 20, 22 až 28, 50 až 62, 64 až 71, 73 až 86, 89 a 91 až 93 a

solí těchto sloučenin, a obzvláště jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1, 3, 6 až 8, 12, 13, 15, 16, 18 až 20 a 22 až 28 a solí těchto sloučenin).

Ještě výhodněji jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu, pokud jsou zamýšleny jako sloučeniny, které mají inhibiční účinek vůči MAO a/nebo vůči ROS, zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1, 3, 6 až 8, 12, 13, 15, 16, 18 až 20, 22 až 24, 26, 28, 50 až 52, 54, 55, 57, 58, 61, 62, 65 až 69, 73, 75, 77 až 82, 86, 89, 91, 92 a 119 a solí těchto sloučenin (zejména jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1, 3, 6 až 8, 12, 13, 15, 16, 18 až 20, 22 až 24, 26, 28, 50 až 52, 54, 55, 57, 58, 61, 62, 65 až 69, 73, 75, 77 až 82, 86, 89, 91 a 92 a solí těchto sloučenin, a obzvláště jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1, 3, 6 až 8, 12, 13, 15, 16, 18 až 20, 22 až 24, 26 a 28 a solí těchto sloučenin).

Obzvláště jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu, pokud jsou zamýšleny jako sloučeniny, které mají inhibiční účinek vůči MAO a/nebo vůči ROS, zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1, 3, 6, 15, 16, 18, 20, 23, 24, 26, 28, 50, 52, 55, 61, 65 až 69, 77, 78, 79, 81, 86, 89, 91, 92 a 119 a solí těchto sloučenin (zejména jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1, 3, 6, 15, 16, 18, 20, 23, 24, 26, 28, 50, 52, 55, 61, 65 až 69, 77, 78, 79, 81, 86, 89, 91 a 92 a solí těchto sloučenin, a obzvláště jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1, 3, 6, 15, 16, 18, 20, 23, 24, 26 a 28 a solí těchto sloučenin).

Ještě výhodněji jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu, pokud jsou zamýšleny jako sloučeniny, které mají inhibiční účinek vůči MAO a/nebo vůči ROS, zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 3, 15, 16, 20, 23, 26, 28, 50, 55, 61, 65 až 68, 78, 79, 91 a 92 a soli těchto sloučenin (zejména jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 3, 15, 16, 20, 23, 26 a 28 a soli těchto sloučenin).

Mimořádně výhodně jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu, pokud jsou zamýšleny jako sloučeniny, které mají inhibiční účinek vůči MAO a/nebo vůči ROS, zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 3, 15, 16, 28, 55, 61, 65, 66 a 79 a soli těchto sloučenin (zejména jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 3, 15, 16 a 28 a soli těchto sloučenin).

V jiném provedení předloženého vynálezu jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu obzvláště určeny k tomu, aby měly modulační aktivitu sodíkových kanálů a jsou tedy výhodně zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1, 3, 5, 12, 15, 16, 29 až 35, 37 až 47, 49, 94 až 102 a 104 až 112 a soli těchto sloučenin (zejména jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1, 3, 5, 12, 15, 16, 29 až 35, 37 až 47 a 49 a soli těchto sloučenin).

Výhodněji jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu, určené k tomu, aby měly modulační aktivitu sodíkových kanálů, zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 3, 15, 16, 29 až 35, 37 až 47, 49, 94 až 102 a 104 až 112 a soli těchto sloučenin (zejména jsou zvoleny ze souboru,

zahrnujícího sloučeniny 1, 3, 5, 12, 15, 16, 29 až 35, 37 až 47 a 49 a soli těchto sloučenin).

Ještě výhodněji jsou sloučeniny obecného vzorce (I), určené k tomu, aby měly modulační aktivitu sodíkových kanálů, zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 30, 37, 42, 44 až 46, 48, 49, 106, 108, 109 a 112 a soli těchto sloučenin (zejména jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 30, 37, 42, 44 až 46, 48 a 49 a soli těchto sloučenin).

Mimo jiné jsou sloučeniny mimořádně určeny k tomu, aby měly inhibiční aktivitu lipidové peroxidace, výhodně zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1 až 28, 37, 38, 40, 50 až 93 a 113 až 119 a soli těchto sloučenin (zejména jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1 až 28, 37, 38, 40 a 50 až 93 a soli těchto sloučenin, a obzvláště jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1 až 28, 37, 38 a 40 a soli těchto sloučenin).

Výhodněji jsou sloučeniny, obzvláště výhodně určené k tomu, aby měly inhibiční aktivitu lipidové peroxidace, zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1 až 28, 50 až 62, 64 až 93 a 113 až 119 a soli těchto sloučenin (zejména jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1 až 28, 50 až 62 a 64 až 93 a soli těchto sloučenin, a obzvláště jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 1 až 28 a soli těchto sloučenin).

Ještě výhodněji jsou sloučeniny, obzvláště výhodně určené k tomu, aby měly inhibiční aktivitu lipidové peroxidace, zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 13, 18, 19, 22

až 27, 51 až 53, 55 až 60, 62, 64, 69, 73 až 76, 79, 81 až 86 a 91 a soli těchto sloučenin (zejména jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 13, 18, 19 a 22 až 27 a soli těchto sloučenin).

Zejména jsou sloučeniny, obzvláště výhodně určené k tomu, aby měly inhibiční aktivitu lipidové peroxidace, zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 13, 23, 58, 64, 81, 82 a 91 a soli těchto sloučenin (zejména jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sloučeniny 13 a 23 a soli těchto sloučenin).

Předložený vynález se týká kromě toho jako léčiv vybraných sloučenin uvedených výše a jejich farmaceuticky přijatelné soli. Předložený vynález se týká také kompozic obsahujících jako účinnou látku alespoň jednu sloučeninu zvolenou výše nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl alespoň jedné z těchto sloučenin.

Předložený vynález se také týká použití vybraných sloučenin uvedených výše nebo jedné z farmaceuticky přijatelných soli jedné z těchto sloučenin pro přípravu léčiva, určeného k tomu, aby měla alespoň jednu z následujících tří aktivit

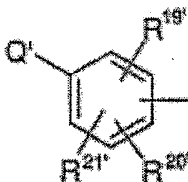
- inhibice monoamin oxidáz, zejména monoamin oxidázy B,
- inhibice lipidová peroxidace,
- modulační aktivita vůči sodíkovým kanálům.

Zejména se předložený vynález se týká použití vybraných sloučenin uvedených výše nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin pro přípravu léčiva, určeného pro léčbu jedné z následujících poruch nebo onemocnění: Parkinsonova nemoc, senilní demence, Alzheimerova nemoc, Huntingtonova

chorea, laterální amyotrofní skleróza, schizofrenie, deprese, psychózy, migréna nebo bolest a zejména neuropatická bolest.

Předložený vynález se také mimoto týká sloučenin obecného vzorce (I'), který je obecný vzorec shodný s obecným vzorcem (I), s výjimkou toho, že

(a) buď A je nahrazen zbytkem A'



(A')

ve kterém Q' představuje zbytek fenyl popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými nezávisle ze souboru, zahrnujícího atom halogenu, zbytek OH, kyano, nitro, alkyl, halogenalkyl, alkoxy, alkylthio nebo -NR^{10'}, R^{11'}, a skupina dvou substituentů představuje společně zbytek methylen-dioxy nebo ethylen-dioxy,

R^{10'} a R^{11'} představují nezávisle na sobě atom vodíku, zbytek alkyl nebo skupinu -COR^{12'}, nebo také R^{10'} a R^{11'} vytvářejí společně s atomem dusíku popřípadě substituovaný heterocyklus obsahující od 4 do 7 atomů kruhu a od 1 do 3 heteroatomů, v to počítaje již přítomný atom dusíku, přičemž dodatečné heteroatomy jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, který zahrnuje atomy O, N a S, a při tom uvedený

heterocyklus může být například azetidín, pyrrolidín, piperidín, piperazín, morfolín nebo thiomorfolín,

R^{12} představuje atom vodíku, zbytek alkyl nebo alkoxy nebo NR^{13}, R^{14} , R^{13} a R^{14} představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo zbytek alkyl, nebo také R^{13} a R^{14} vytvářejí společně s atomem dusíku popřípadě substituovaný heterocyklus obsahující od 4 do 7 atomů kruhu a od 1 do 3 heteroatomů, v to počítaje již přítomný atom dusíku, přičemž dodatečné heteroatomy jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, který zahrnuje atomy O, N a S, a při tom uvedený heterocyklus může být například azetidín, pyrrolidín, piperidín, piperazín, morfolín nebo thiomorfolín,

a R^{19} , R^{20} a R^{21} představují navzájem nezávisle atom vodíku, atom halogenu, skupinu OH nebo SR^{26} , nebo zbytek alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkoxy, alkylthio, kyano, nitro, $-SO_2NHR^{49}$, $-CONHR^{55}$, $-S(O)_qR^{56}$, $-NH(CO)R^{57}$, $-CF_3$, $-OCF_3$ nebo NR^{27}, R^{28} .

R^{26} představuje atom vodíku nebo zbytek alkyl,

R^{27} a R^{28} představují nezávisle na sobě atom vodíku, zbytek alkyl nebo skupinu $-COR^{29}$, nebo také R^{27} a R^{28} vytvářejí společně s atomem dusíku popřípadě substituovaný heterocyklus obsahující od 4 do 7 atomů kruhu a od 1 do 3 heteroatomů, v to počítaje již přítomný atom dusíku, přičemž dodatečné heteroatomy jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, který zahrnuje atomy O, N a S, a při tom uvedený heterocyklus může být například azetidín, pyrrolidín, piperidín, piperazín, morfolín nebo thiomorfolín,

R^{49} , a R^{55} , představují nezávisle na sobě a v každém svém výskytu atom vodíku nebo zbytek alkyl nebo alkylkarbonyl,

q představuje celé číslo od 0 do 2,

R^{56} , a R^{57} , představují nezávisle na sobě a v každém svém výskytu atom vodíku nebo zbytek alkyl nebo alkoxy,

R^{29} , představuje atom vodíku, zbytek alkyl, alkoxy nebo -
 NR^{30}, R^{31} ,

R^{30} , a R^{31} , představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo zbytek alkyl, nebo také R^{30} , a R^{31} , vytvářejí společně s atomem dusíku popřípadě substituovaný heterocyklus obsahující od 4 do 7 atomů kruhu a od 1 do 3 heteroatomů včetně již přítomného atomu dusíku, přičemž dodatečné heteroatomy jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, který zahrnuje atomy O, N a S, a při tom uvedený heterocyklus může být například azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin, morfolin nebo thiomorfolin,

R^{51} je mimo jiné nahrazen zbytkem $R^{51'}$, kde zbytek $R^{51'}$ představuje jeden ze zbytků podle definice R^{51} v obecném vzorci (I) nebo zbytek halogenalkyl, přitom s podmínkou, že buď Q' představuje zbytek fenyl substituovaný alespoň zbytkem halogenalkyl nebo alespoň jeden z Q' , $R^{19'}$, $R^{20'}$ a $R^{21'}$ představuje zbytek alkylthio;

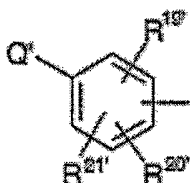
(b) nebo Ω je nahrazen zbytkem Ω' , přitom uvedený zbytek Ω' představuje zbytek $NR^{46}R^{47}$ ve kterém jeden ze zbytků $R^{46'}$ a

R^{47} představuje zbytek $-\text{COOR}^{51}$ a druhý představuje atom vodíku, R^{51} představuje zbytek halogenalkyl;

a soli výše uvedených sloučenin.

Zejména se toto provedení předloženého vynálezu týká sloučenin obecného vzorce (I'), který je obecný vzorec identický s obecným vzorcem (I), s výjimkou toho, že

(a) buď A je nahrazen zbytkem A'



(A')

ve kterém Q' představuje zbytek fenyl popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty, zvolenými nezávisle ze souboru, zahrnujícího atom halogenu, zbytek OH, kyano, nitro, alkyl, alkoxy, alkylthio nebo $-\text{NR}^{10'}\text{R}^{11'}$ a skupina dvou substituentů představuje spolu zbytek methylen dioxy nebo ethylendioxy, $R^{10'}$ a $R^{11'}$ představují nezávisle na sobě atom vodíku, zbytek alkyl nebo skupinu $-\text{COR}^{12'}$, nebo také $R^{10'}$ a $R^{11'}$ vytvářejí společně s atomem dusíku popřípadě substituovaný heterocyklus obsahující od 4 do 7 atomů kruhu a od 1 do 3 heteroatomů, v to počítaje již přítomný atom dusíku, přičemž dodatečné heteroatomy jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, který zahrnuje atomy O, N a S, a při tom uvedený heterocyklus může být například azetidin,

pyrrolidin, piperidin, piperazin, morfolin nebo thiomorfolin,

R^{12} , představuje atom vodíku, zbytek alkyl nebo alkoxy nebo NR^{13}, R^{14} , R^{13} a R^{14} představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo zbytek alkyl nebo také R^{13} a R^{14} vytvářejí společně s atomem dusíku popřípadě substituovaný heterocyklus obsahující od 4 do 7 atomů kruhu a od 1 do 3 heteroatomů, v to počítaje již přítomný atom dusíku, přičemž dodatečné heteroatomy jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, který zahrnuje atomy O, N a S, a při tom uvedený heterocyklus může být například azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin, morfolin nebo thiomorfolin,

a R^{19} , R^{20} a R^{21} představují navzájem nezávisle atom vodíku, atom halogenu, skupinu OH nebo SR^{26} nebo zbytek alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkoxy, alkylthio, kyano, nitro, $-SO_2NHR^{49}$, $-CONHR^{55}$, $-S(O)_qR^{56}$, $-NH(CO)R^{57}$, $-CF_3$, $-OCF_3$, nebo NR^{27}, R^{28} ,

R^{26} představuje atom vodíku nebo zbytek alkyl,

R^{27} a R^{28} představují nezávisle na sobě atom vodíku, zbytek alkyl nebo skupinu $-COR^{29}$, nebo také R^{27} a R^{28} vytvářejí společně s atomem dusíku popřípadě substituovaný heterocyklus obsahující od 4 do 7 atomů kruhu a od 1 do 3 heteroatomů, v to počítaje již přítomný atom dusíku, přičemž dodatečné heteroatomy jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, který zahrnuje atomy O, N a S a při tom uvedený heterocyklus může být například azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin, morfolin nebo thiomorfolin,

R^{49} , a R^{55} , představují nezávisle na sobě a v každém svém výskytu atom vodíku nebo zbytek alkyl nebo alkylkarbonyl,

q představuje celé číslo od 0 do 2,

R^{56} , a RR^{57} , představují nezávisle na sobě a v každém svém výskytu atom vodíku nebo zbytek alkyl nebo alkoxy,

R^{29} , představuje atom vodíku, zbytek alkyl, alkoxy nebo - $NR^{30}R^{31}$, R^{30} , a R^{31} , představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo zbytek alkyl, nebo také R^{30} , a R^{31} , vytvářejí společně s atomem dusíku popřípadě substituovaný heterocyklus obsahující od 4 do 7 atomů kruhu a od 1 do 3 heteroatomů, v to počítaje již přítomný atom dusíku, přičemž dodatečné heteroatomy jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, který zahrnuje atomy O, N a S, a při tom uvedený heterocyklus může být například azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin, morfolin nebo thiomorfolin,

R^{51} je mimo jiné nahrazen zbytkem R^{51} , přitom uvedený zbytek R^{51} představuje jeden ze zbytků v definici R^{51} v obecném vzorci (I) nebo zbytek halogenalkyl, přitom s podmínkou, že alespoň jeden ze zbytků Q' , R^{19} , R^{20} a R^{21} představuje zbytek alkylthio;

(b) nebo Ω je nahrazen zbytkem Ω' , přitom zbytek Ω' představuje zbytek $NR^{46}R^{47}$ ve kterém jeden z R^{46} , a R^{47} , představuje zbytek $-COOR^{51}$, a druhý představuje atom vodíku,

R^{51} , představuje zbytek halogenalkyl;

a soli uvedených sloučenin.

V případě (a) jsou sloučeniny obecného vzorce (I') výhodně takové, že n představuje 0 nebo 1 a Ω představuje zbytek $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ (jeden ze zbytků R^{46} a R^{47} představuje výhodně zbytek COOR^{5-} pokud $n = 1$). Stejně tak R^1 a R^2 jsou výhodně zvoleny nezávisle ze souboru, zahrnujícího atom vodíku a zbytek alkyl nebo cykloalkyl (a výhodně zbytek methyl). Ještě dále výhodně pro případ (a) sloučeniny obecného vzorce (I') odpovídají jednomu z obecných pod-vzorců (I)₁, nebo (I)₂, X představuje výhodně S nebo NH, a výhodněji NH. Mimo to zbytek alkylthio je výhodně zbytek ethylthio nebo methylthio, výhodněji zbytek methylthio.

V případě (b) jsou sloučeniny obecného vzorce (I') výhodně takové, že n představuje 0 nebo 1 (a výhodně 1). Stejně tak R^1 a R^2 jsou výhodně atomy vodíku. Mimo to je stále v případě (b) zbytek halogenalkyl výhodně zbytek substituovaný výhradně jedním nebo více atomy fluoru (například zbytek 4,4,4-trifluorbutyl). Mimo to je stále výhodně v případě (b) sloučeniny obecného vzorce (I') mají jeden z obecných pod-vzorců (I)₁ nebo (I)₂, X představuje výhodně S nebo NH a výhodněji NH.

Předložený vynález se tedy týká také zejména následujících sloučenin obecného vzorce (I')

- butyl 2-{4-[4'-(methylthio)-1,1'-bifenyl-4-yl]-1H-imidazol-2-yl}ethylkarbamátu;
- 4,4,4-trifluorbutyl 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamátu;

- butyl 2-(4-[4'-(trifluormethyl)-1,1'-bifenyl-4-yl]-1H-imidazol-2-yl)ethylkarbamátu;

a dále solí uvedených sloučenin; a zejména

- butyl 2-{4-[4'-(methylthio)-1,1'-bifenyl-4-yl]-1H-imidazol-2-yl}ethylkarbamátu;
- 4,4,4-trifluorbutyl 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamátu;

a solí uvedených sloučenin;

Předložený vynález se dále týká, jakožto léčiv, sloučenin obecného vzorce (I') uvedených výše a jejich farmaceuticky přijatelných solí. Předložený vynález se týká také kompozic obsahujících jako účinnou látku, alespoň jednu ze sloučenin obecného vzorce (I') uvedených výše nebo farmaceuticky přijatelnou sůl jedné z těchto sloučenin.

Předložený vynález se také týká použití sloučenin obecného vzorce (I') uvedených výše nebo farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin pro přípravu léčiva, určeného k tomu, aby mělo alespoň jednu z následujících tří aktivit

- inhibice monoamin oxidáz, zejména monoamin oxidázy E,
- inhibice lipidové peroxidace,
- modulační aktivita vůči sodíkovým kanálům.

Zejména se předložený vynález týká použití sloučeniny obecného vzorce (I') uvedeného výše nebo farmaceuticky přijatelné soli jedné z těchto sloučenin pro přípravu léčiva, určeného pro léčbu jedné z následujících poruch nebo onemocnění: Parkinsonova nemoc, senilní demence,

Alzheimerova nemoc, Huntingtonova chorea, laterální amyotrofní skleróza, schizofrenie, deprese, psychózy, migréna nebo bolest a zejména neuropatická bolest.

V jistých případech sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou obsahovat asymetrické atomy uhlíku. V důsledku toho sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou mít dvě možné formy enantiomerů, konkrétně konfigurace "R" a "S". Předložený vynález zahrnuje obě dvě enantiomerní formy a všechny kombinace těchto forem, včetně jejich racemických směsí "RS". V zájmu zjednodušení, pokud není uvedena žádná konkrétní specifická konfigurace ve strukturních vzorcích nebo v názvech sloučenin, pak tento strukturní vzorec nebo název zahrnuje obě dvě enantiomerní formy a jejich směsí.

Předložený vynález se také týká jako léčiv sloučenin uvedených výše nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí. Stejně tak se předložený vynález týká farmaceutických kompozic, obsahujících jako účinnou látku uvedenou sloučeninu nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole a stejně tak použití těchto uvedených sloučenin nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí pro přípravu léčiva, určeného pro inhibici monoamin oxidáz, zejména monoamin oxidázy B, inhibici lipidové peroxidace, k tomu aby měly modulační aktivitu vůči sodíkovým kanálům nebo aby měly dvě z těchto aktivit nebo aby měly všechny tři uvedené aktivity.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být zejména používány pro přípravu léčiva, určeného pro léčbu jedné z následujících poruch nebo jednoho z následujících onemocnění: Parkinsonova nemoc, senilní demence,

Alzheimerova nemoc, Huntingtonova chorea, laterální amyotrofni skleróza, schizofrenie, deprese, psychózy, migréna nebo bolest a zejména neuropatická bolest. Obzvláště mohou být sloučeniny, které mají aktivitu jako je inhibice MAO a/nebo inhibice ROS, používány pro léčbu jedné z následujících poruch nebo jednoho z následujících onemocnění: Parkinsonova nemoc, senilní demence, Alzheimerova nemoc, Huntingtonova chorea, laterální amyotrofni skleróza, schizofrenie, deprese a psychózy; a sloučeniny, které mají modulační aktivita sodíkových kanálů, mohou být používány pro léčbu jedné z následujících poruch nebo jednoho z následujících onemocnění: Parkinsonova nemoc, Alzheimerova nemoc, laterální amyotrofni skleróza, migréna nebo bolest a zejména neuropatická bolest.

Výrazem sůl se v předložené přihlášce vynálezu rozumí zejména adiční sole anorganických nebo organických kyselin stejně tak jako sole vytvořené vycházejíce z bází.

Výrazem farmaceuticky přijatelná sůl se zde rozumí zejména adiční sole anorganických kyselin jako je hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, síran, fosforečnan, hydrogenfosforečnan a dusičnan nebo organických kyselin jako je octan, maleinan, fumaran, vínan, jantaran, citronan, mléčnan, methansulfonát, p-toluensulfonát, pamoát a stearan. Předložený vynález se také týká, v případě, že jsou použitelné, soli vytvořených vycházejíce z bází jako jsou hydroxid sodný nebo draselný. Pro další příklady farmaceuticky přijatelných solí je možno uvést referenci "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

Farmaceutická kompozice může být ve formě pevné látky, například prášky, granule, tablety, želé, liposomy nebo čípky. Vhodné pevné nosiče mohou být například fosforečnan vápenatý, stearan hořečnatý, mastek, cukry, laktóza, dextrin, škrob, želatina, celulóza, methylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, polyvinylpyrrolidin a vosk.

Farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu podle předloženého vynálezu mohou také být vytvořeny v kapalně formě, například roztoky, emulze, suspenze nebo sirupy. Vhodné kapalně nosiče mohou být například voda, organická rozpouštědla jako je glycerol nebo glykoly, stejně tak jako jejich směsi v různých množstvích s vodou.

Podávání léčiva podle předloženého vynálezu se může provádět cestou topickou, orální, parenterální, intramuskulární injekcí a podobně.

Dávky pro podávání předpokládané pro léčivo podle předloženého vynálezu jsou v rozmezí mezi 0,1 mg a 10 g v závislosti na typu používané sloučeniny.

V souladu s předloženým vynálezem mohou být sloučeniny obecného vzorce (I) připraveny způsoby popsány dále.

Příprava sloučenin podle předloženého vynálezu

Obecná část

Příprav sloučenin podle předloženého vynálezu ve kterých Ω představuje OH, se provádí způsobem podobným způsobům popsaným v přihlášce vynálezu PCT WO 99/09829 a evropské přihlášce vynálezu EP 432 740.

Při přípravě sloučenin podle předloženého vynálezu, ve kterých Het je imidazolový cyk, odborník v oboru může také s výhodou použít poznatků přihlášky vynálezu PCT WO 99/64401.

Příprava dalších sloučenin podle předloženého vynálezu se provádí způsobem podobným způsobům popsaným v přihlášce vynálezu PCT WO 98/58934 (viz zejména na stranách 39 až 45 tohoto dokumentu, kde jsou popsány syntézy meziproduktů obecných vzorců (XXV) a (XXVIII)) nebo způsobem podobným způsobům popsaným dále.

Mimo jiné se sloučeniny obecného vzorce (I') připravují způsobem podobným způsobům pro přípravu sloučenin obecného vzorce (I); poznatky uvedené v dalším výkladu pro sloučeniny obecného vzorce (I) mohou být obecným způsobem přeneseny na syntézu sloučenin obecného vzorce (I').

Příprava sloučenins obecného vzorce (I)

Sloučeniny obecného vzorce (I) mohou být připraveny osmi způsoby syntézy, uvedenými výše (schéma 1) vycházejíce z

meziproduktů obecného vzorce (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) a (I)bis ve kterých A, B, Ω , R^1 , R^2 , Het a n jsou jako je definováno výše, L je odštěpitelná skupina jako je například atom halogenu, Alk je zbytek alkyl, Gp je ochranná skupina aminové funkční skupiny, například skupina 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl (SEM), a Gp' ochranná skupina funkční skupiny alkohol, například skupina typu benzylu, octanu nebo také silyl jako je terc.-butyl-dimethylsilyl a nakonec A představuje vazbu nebo zbytek $-(CH_2)_x$, $-CO-(CH_2)_x$, $-(CH_2)_y-O-$ nebo $-C(=NH)-$. Rozumí se, že odborník v oboru se může rozhodnout použít jiné ochranné skupiny Gp a Gp' zvolené ze skupin, které zná a zejména skupiny uvedené v : Protective groups in organic synthesis, 2. vydání, (John Wiley & Sons Inc., 1991).

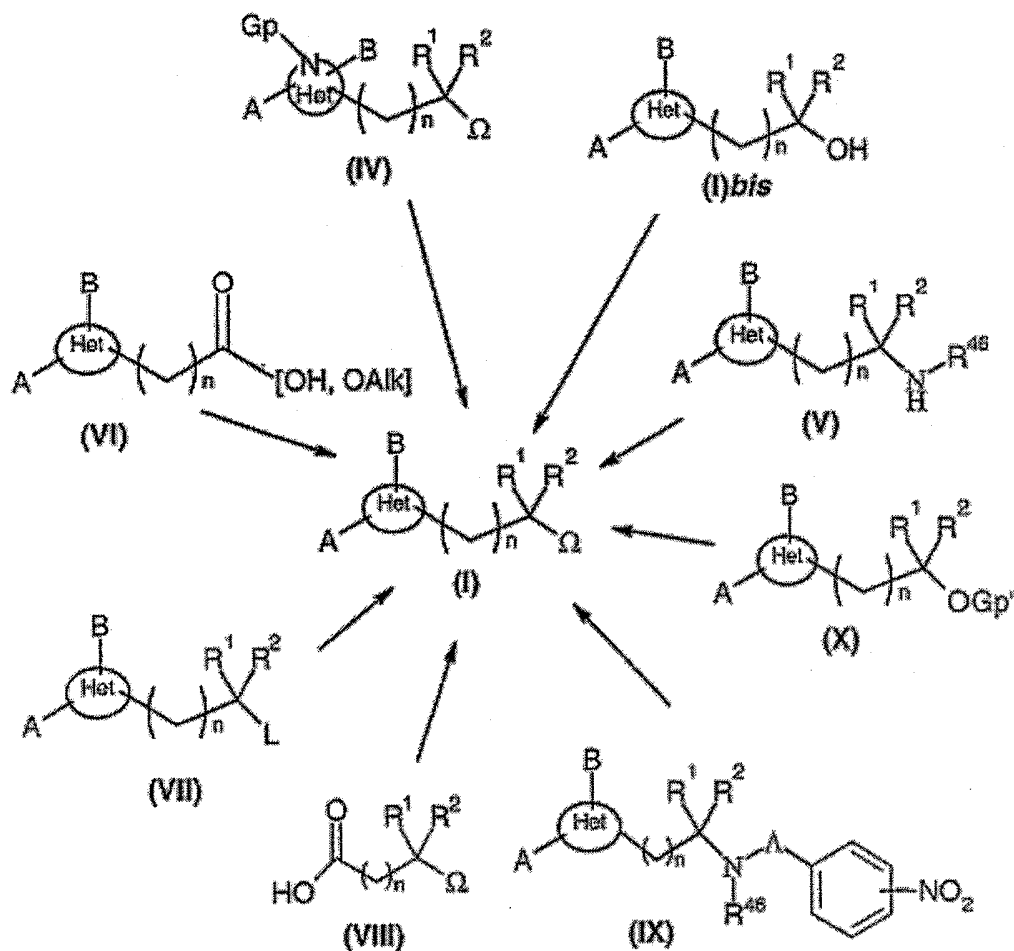


Schéma 1

Způsob 1 : Het je imidazol a Ω je $NR^{46}R^{47}$, ale ne zbytek typu karbamátu

Aminy a karboxamidy obecného vzorce (I), schéma 2, ve kterém A, B, R^1 , R^2 , R^{46} , R^{47} , Het a n jsou jako byly definovány výše, jsou připraveny například deprotekcí v případě, kdy Gp představuje SEM, pomocí terc.-butylamoniumfluoridu (TBAF) v THF, aminu obecného vzorce (IV) pro uvolnění aminu heterocyklu sloučeniny obecného vzorce (I). Chráněné aminy obecného vzorce (IV) jsou dostupné obecným způsobem syntézy,

která je popsána v Biorg. and Med. Chem. Lett., 1993, 3, 915 a Tetrahedron Lett., 1993. 34, 1901 a obzvláště v přihláška vynálezu PCT WO 9858934.

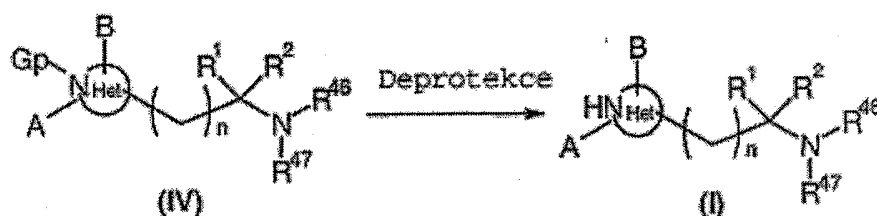


Schéma 2

Způsob 2 : Het je imidazol, oxazol nebo thiazol a Ω je $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$

Aminy a karboxamidy obecného vzorce (I), schéma 3, ve kterých A, B, R^1 , R^2 , R^{46} , Het, g, k a n jsou jako byly definovány výše, A představuje zbytek alkyl, cykloalkylalkyl, arylalkyl, aryl, allenyl, allenylalkyl, alkenyl, alkinyl, kyanoalkyl nebo hydroxyalkyl a A' představuje zbytek alkyl, cykloalkylalkyl, arylalkyl nebo aryl pokud g nebo k nepředstavuje 0, nebo A' představuje zbytek alkyl, cykloalkylalkyl, arylalkyl nebo zbytek aryl výhodně desaktivovaný (to znamená zbytek aryl substituovaný skupinou přitahující elektrony jako je například skupina nitro nebo kyano), pokud g nebo k představuje 0, jsou připraveny kondenzací aminů obecného vzorce (V) s karboxylovými kyselinami (nebo chloridy odpovídajících kyselin) obecného vzorce (XIII) za klasických podmínek peptidové syntézy, s aldehydy obecného vzorce (XII) v přítomnosti redukčního činidla jako je triacetoxy-borhydrid

sodný nebo borhydrid sodný, v nižším alifatickém alkoholu jako je methanol a popřípadě v přítomnosti molekulárních sít nebo s halogenovanými deriváty (Hal = atom halogenu) obecného vzorce (XI). Zejména pokud 0 představuje zbytek allenyl, allenylalkyl, alkenyl, alkynyl, kyanoalkyl nebo hydroxyalkyl, sloučeniny obecného vzorce (V) se přemění na odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I) reakcí s halogenovanými deriváty obecného vzorce (XI) v rozpouštědle jako je acetonitril, dichlormethan nebo aceton a v přítomnosti báze jako je například triethylamin nebo uhličitán draselný za teploty v rozmezí od teploty okolí do teploty zpětného toku rozpouštědla.

Deriváty obecného vzorce (V) jsou dostupné zejména obecným způsobem syntézy popsané v Biorg. and Med. Chem. Lett., 1993, 3, 915 a Tetrahedron Lett., 1993. 34, 1901, a obzvláště v přihlášce vynálezu WO 98/58934. Pokud $R^{46} = H$, sloučeniny obecného vzorce (V) mohou být připraveny například podle protokolu popsáno v přihlášce vynálezu WO 98/58934 (používající odpovídající aminokyselinu namísto N-Boc-sarkosinamidu).

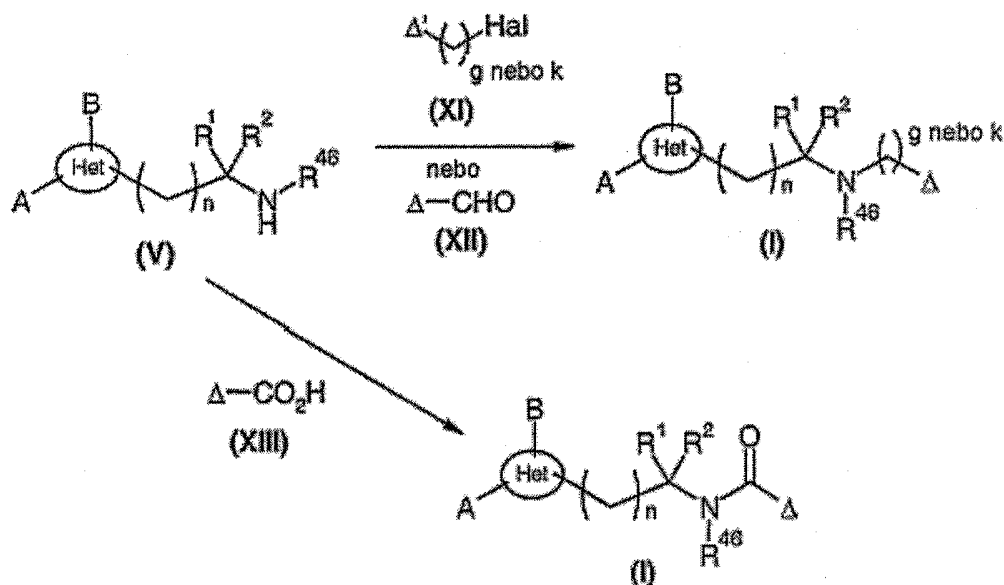


Schéma 3

Ve zvláštním případě kdy R⁴⁶ představuje zbytek cykloalkyl, aminy obecného vzorce (I), schéma 3bis, ve kterém A, B, R¹, R², R⁴⁶, Het a n jsou jak byly definovány výše a i představuje celé číslo od 0 do 4, jsou připraveny kondenzací aminů obecného vzorce (V) s cykloalkylketony obecného vzorce (XIV) v přítomnosti redukčního činidla jako je triacetoxyborhydrid sodný nebo borhydrid sodný v nižším alifatickém alkoholu jako je methanol a popřípadě v přítomnosti molekulárních sít za teploty okolí.

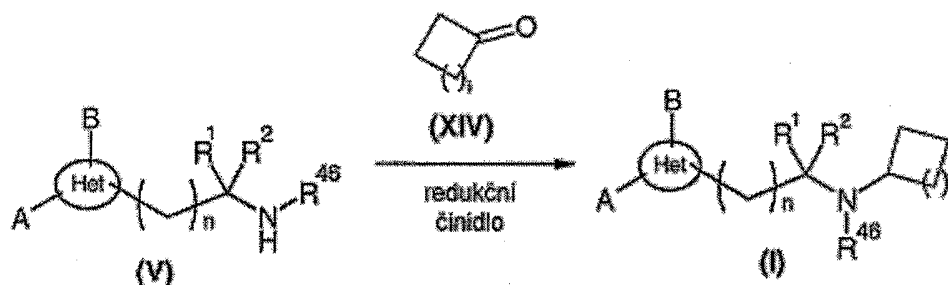


Schéma 3bis

Sulfonamidy obecného vzorce (I), schéma 3ter, ve kterém A, B, R^1 , R^2 , R^{46} , Het a n jsou jako bylo definováno výše, R^{47} představuje zbytek $-\text{SO}_2-\delta$ a δ představuje zbytek alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl nebo arylalkyl, se připraví kondenzací aminů obecného vzorce (V) se sulfochloridy obecného vzorce (XV) za standardních podmínek, například v rozpouštědle jako je dimethylformamid za teploty okolí.

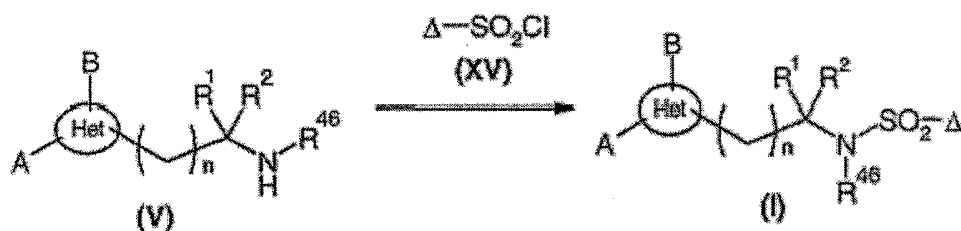


Schéma 3ter

Močoviny obecného vzorce (I), schéma 3quater, ve kterém A, B, R^1 , R^2 , R^{46} , Het a n jsou jako byly definovány výše, R^{47} představuje zbytek $-\text{CO}-\text{NH}-\delta$ a δ představuje zbytek alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl nebo arylalkyl, se připraví reakcí aminů obecného vzorce (V) s isokyanáty obecného

vzorce (XVI) v inertním rozpouštědle jako je dichlormethan nebo 1,2-dichlorethan.

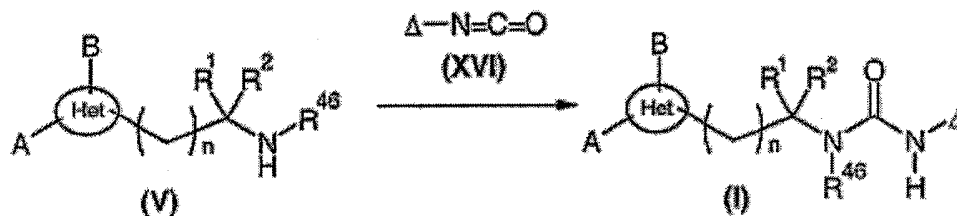


Schéma 3quater

Způsob 3 : Het je oxazole nebo thiazol, R¹ a R² jsou oba dva H a Ω je OH.

Alkoholové deriváty obecného vzorce (I), schéma 4, v kterých A, B, Het a n jsou jako byly definovány výše a R¹ a R² jsou atomy vodíku se získají redukcí v kyselinách nebo esterech obecného vzorce (VI) (dostupných obecným způsobem syntézy popsanám v J. Med. Chem., 1996, 39, 237-245 a přihlášce vynálezu PCT WO 99/09829). Tato redukce může například být prováděna působením hydridu boru nebo lithia a hliníku nebo také hydridem diisobutylaluminia v polárním aprotickém rozpouštědle jako je tetrahydrofuran.

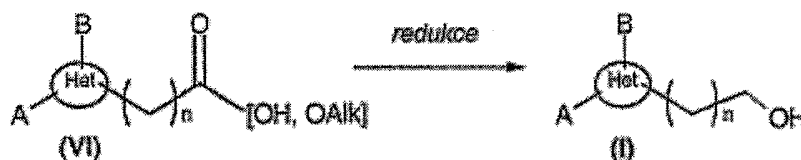


Schéma 4

Způsob 4 : Het je oxazol nebo thiazol a Ω je $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$

Aminy obecného vzorce (I), schéma 5, ve kterém A, B, R^1 , R^2 , R^{46} , R^{47} , Het a n jsou jako byly definovány výše, se připraví kondenzací primárních nebo sekundárních aminů obecného vzorce $\text{R}^{46}\text{-NHR}^{47}$ se sloučeninami obecného vzorce (VII) (ve kterém L představuje výhodně atom halogenu Hal, ale může také představovat skupinu mesylát nebo tosylát) obecným způsobem syntézy popsaným v J. Med. Chem., 1996, 39, 237-245 a přihlášce vynálezu PCT WO 99/09829 nebo ve vynálezu US 4, 123, 529. Tento způsob syntézy může být zejména použit pokud R^{46} a R^{47} vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, nearomatický heterocyklus obsahující od 4 do 8 atomů kruhu. Reakce typicky může probíhat v bezvodém rozpouštědle (například dimethylformamid, dichlormethan, tetrahydrofuran nebo aceton) v přítomnosti báze (například Na_2CO_3 nebo K_2CO_3 v přítomnosti triethylaminu) a výhodně za zahřívání.

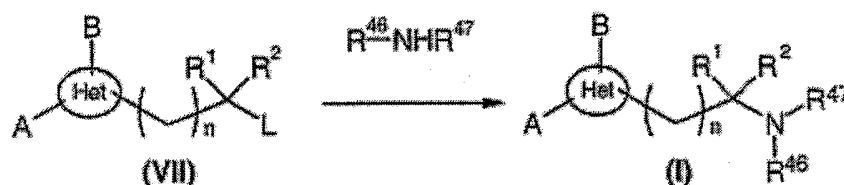


Schéma 5

Způsob 5 : Het je imidazol a Ω je zbytek typu karbamátu

Pokud Ω je zbytek typu karbamátu, kyseliny obecného vzorce (VIII) mohou být cyklizovány ve formě derivátů imidazolů

obecného vzorce (I), schéma 6, přidáním uhličitanu cesného následovaného kondenzací s α -halogenketonem obecného vzorce A-CO-CH(B)-[Br, Cl] následované přidáním velkého přebytku octanu amonného (například 15 nebo 20 ekvivalentů na jeden ekvivalent kyseliny obecného vzorce (VIII)). Tato reakce se provádí výhodně ve směsi xylenů a za zahřívání (se může také v případě potřeby odstraňovat současně voda vytvořená v průběhu reakce).

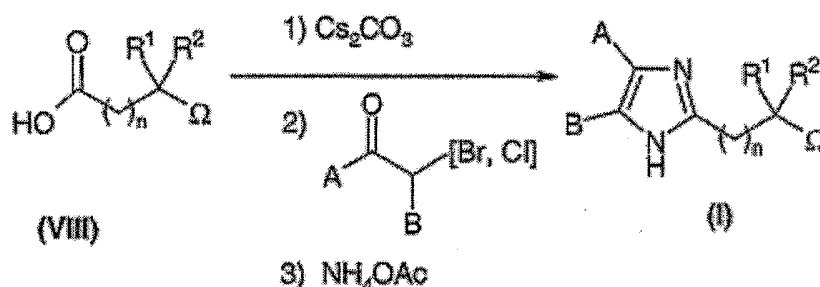


Schéma 6

Způsob 6: Het je imidazol, oxazol nebo thiazol a Ω je $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$

Pokud Ω je zbytek $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, ve kterém R^{47} je zbytek obsahující zakončení typu aminofenylenu, alkylaminofenylenu nebo dialkylaminofenylenu, sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém A, B, Het, n, R^1 , R^2 a R^{46} jsou jako byly definovány výše a A představuje vazbu nebo zbytek $-(\text{CH}_2)_x$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_x-$, $-(\text{CH}_2)_y-\text{O}-$ nebo $-\text{C}(=\text{NH})-$, kde x a y jsou celá čísla v rozmezí od 0 do 6, mohou být získány, schéma 7, redukcí sloučenin obecného vzorce (IX), například působením vodíku v přítomnosti katalyzátoru typu paládium na uhlí v rozpouštědle jako je například methanol, ethanol,

dichlormethan nebo tetrahydrofuran. Redukce funkční skupiny nitro může také být proveden například, za zahřívání produktu ve vhodném rozpouštědle jako je ethylacetát s malým množstvím ethanolu v přítomnosti SnCl_2 (J. Heterocyclic Chem. (1987), 24, 927-930; Tetrahedron Letters (1984), 25 (8), 839-842) nebo v přítomnosti SnCl_2 / Zn (Synthesis (1996), 9, 1076-1078), s pomocí $\text{NaBH}_4\text{-BiCl}_3$ (Synth. Com. (1995) 25 (23), 3799-3803) v rozpouštědle jako je ethanol, nebo také používající Raney nikl s přidavkem hydrátu hydrazinu (Monatshefte für Chemie, (1995), 126, 725 - 732) nebo také s pomocí india ve směsi ethanolu a chloridu amonného za teploty zpětného toku (Synlett (1998) 9, 1028).

Pokud R^{47} je zbytek typu aminofenylenu, alkylaminofenylenu nebo dialkylaminofenylenu (Alk a Alk' jsou alkylové zbytky, které jsou stejné nebo různé), sloučenina obecného vzorce (IX) se redukuje pro následné získání derivátu anilinu obecného vzorce (I) a popřípadě mono- nebo di-alkylovaného postupující klasickými reakcemi známými odborníkovi v oboru. Mono-alkylace se provádí redukční aminací s aldehydem nebo pomocí nukleofilní substituční reakce s ekvivalenem halogenoalkylu Alk-Hal. Druhá alkylace může potom být provedena v případě potřeby pomocí halogenalkylu Alk'-Hal.

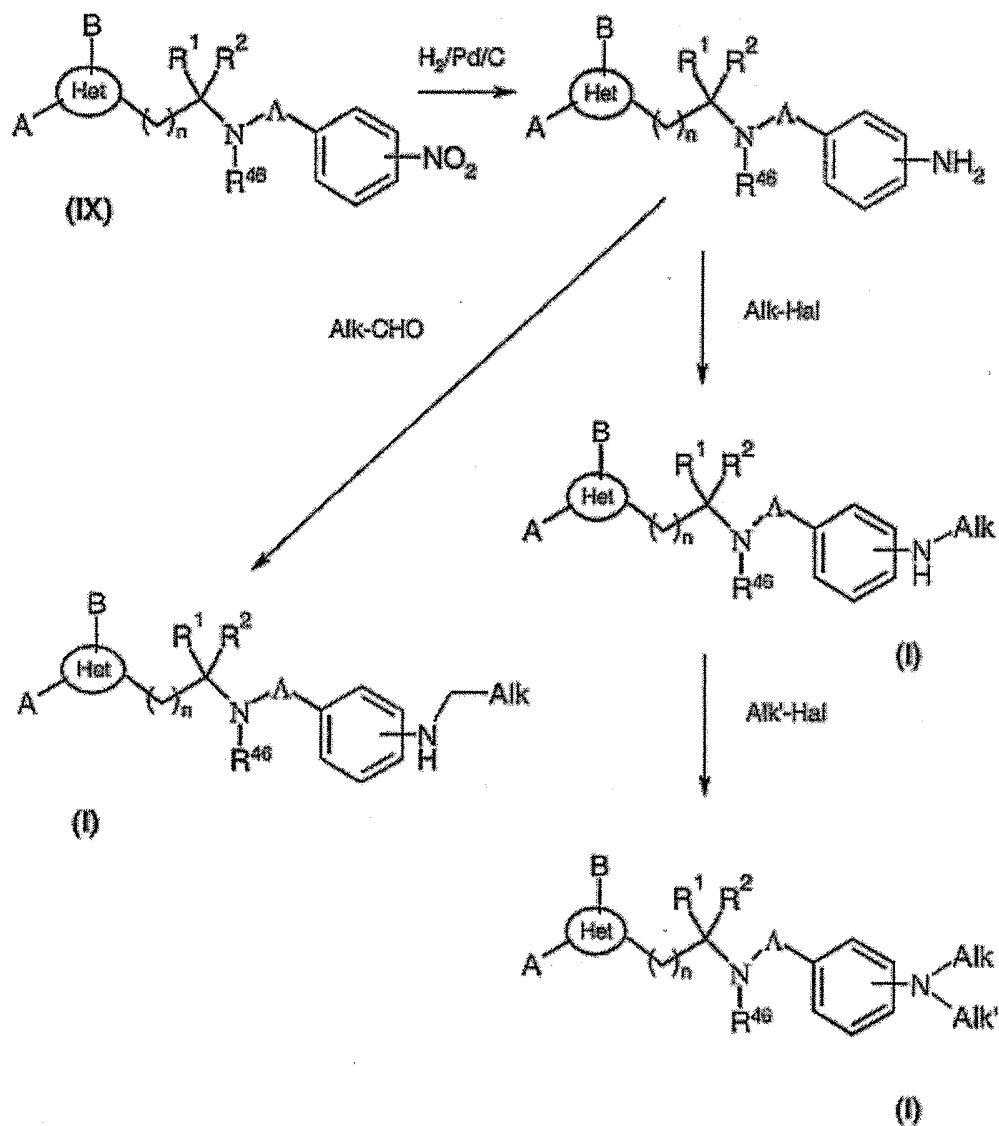


Schéma 7

Ve speciálním případě, kdy $Alk = Alk' = -CH$ a kdy A nepředstavuje $-CH_2-$, nitro derivát obecného vzorce (IX) se zpracovává optimálním množstvím paraformaldehydu pod proudem hydrogenu v rozpouštědle jako je ethanol a v přítomnosti katalyzátoru typu paládía na uhlí (schéma 7bis).

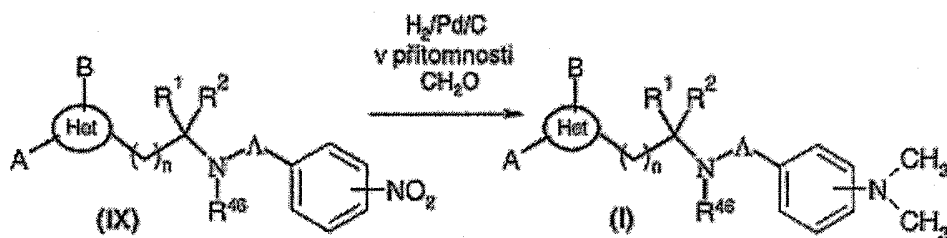


Schéma 7bis

Způsob 7 : Het je imidazol, oxazol nebo thiazol a Ω je OH

Tento způsob může být používán pokud Ω je OH. Oproti způsobu 3 zde R^1 a R^2 mohou být jiné než atomy vodíku. V tomto případě sloučeniny obecného vzorce (I) mohou být získány, schéma 8, deprotekci chráněného alkoholu obecného vzorce (X).

V případě, kdy Gp' je ochranná skupina typu silylu, deprotekce může být provedena například přidáním fluoridu tetra-terc.-butylamonia v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran. V případě, kdy Gp' je ochranná skupina typu benzylu, deprotekce se bude provádět hydrogenací v rozpouštědle jako je například methanol, ethanol, dichlormethan nebo tetrahydrofuran. V případě, kdy Gp' je ochranná skupina typu acetátu, deprotekce může být prováděna například pomocí uhličitanu sodného nebo uhličitanu draselného v alkoholickém rozpouštědle jako je methanol. Pro další případy odborník v oboru může konsultovat výhodně následující dokument: Protective groups in organic synthesis, 2. vydání, (John Wiley & Sons Inc., 1991).

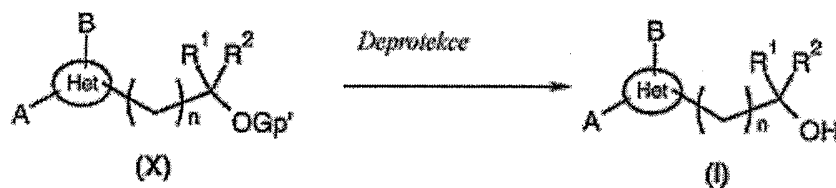


Schéma 8

Způsob 8 : Het je imidazol, oxazol nebo thiazol a Ω je OR^{48} s $\text{R}^{48} \cdot \text{H}$

Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých Ω je zbytek OR^{48} s $\text{R}^{48} \cdot \text{H}$ se získají například, schéma 9, vycházejíce z alkoholů obecného vzorce (I)bis (které jsou sloučeninami obecného vzorce (I) definovaného výše ve kterém Ω představuje OH) reakcí uvedených látek s halogenidem obecného vzorce $\text{R}^{48}\text{-Hal}$ (Hal = Br, Cl nebo I) v rozpouštědle jako je dichlormethan, acetonitril, bezvodý tetrahydrofuran nebo bezvodý ether a v přítomnosti báze jako je uhličitan draselný nebo sodný, hydrid sodný nebo triethylamin.

V případě, kdy zbytky A, B, R^1 a R^2 obsahují funkční skupiny alkohol, fenol, amin nebo anilin, může být nutné přidat kroky odstranění ochranné skupiny / deprotekce funkčních skupin klasickými způsoby známými odborníkovi v oboru (kroky neuvedené ve schématu 9).

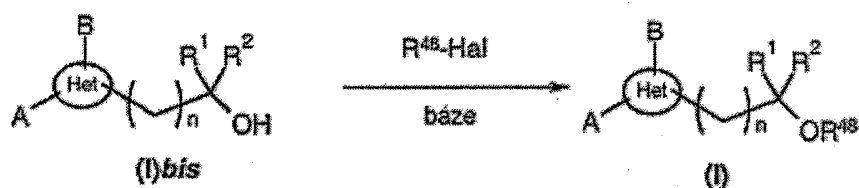


Schéma 9

Příprava meziproduktů syntézy

Příprava imidazolů a thiazolů obecného vzorce (V)

Obecné schéma

Komerčně dostupný ketonový derivát obecného vzorce (V.i) nebo (V.i)₂ ve kterém A a B jsou jako byly definovány v obecném vzorci (I) se přemění, schéma 3.1, na odpovídající α-brom-keton obecného vzorce (V.ii) nebo (V.ii)₂ reakcí s bromačným činidlem jako je CuBr₂ (J. Org. Chem. (1964), 29, 3459), brom (J. Het. Chem. (1988), 25, 337), N-bromsukcinimid (J. Amer. Chem. Soc. (1980), 102, 2838) v přítomnosti kyseliny octové v rozpouštědle jako je ethylacetát nebo dichlormethan, HBr nebo Br₂ v etheru, ethanolu nebo kyselině octové (Biorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(3), 253 -258; J. Med. Chem. (1988), 31 (10), 1910 - 1918; J. Am. Chem. Soc. (1999), 121, 24) nebo také s pomocí bromační pryskyřice (J. Macromol. Sci. Chem. (1977), A11, (3), 507 - 514). Ve speciálním případě, kdy A je zbytek p-dimethylaminofenyl, je možné používat způsob provádění reakce, který lze nalézt v publikaci Tetrahedron Lett., 1998, 39 (28), 4987. Amin obecného vzorce (V) se

potom získá způsoby popsanými ve schématech 3.2 (imidazoly) a 3.3 (thiazoly) uvedených dále.

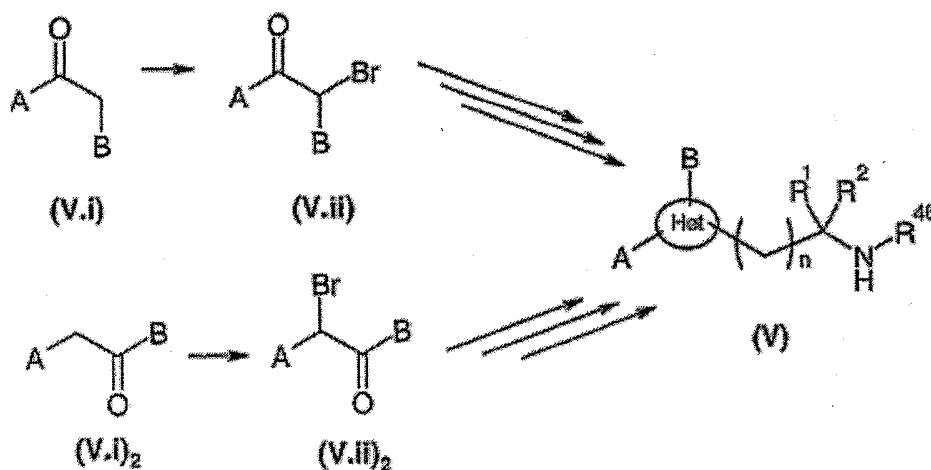


Schéma 3.1

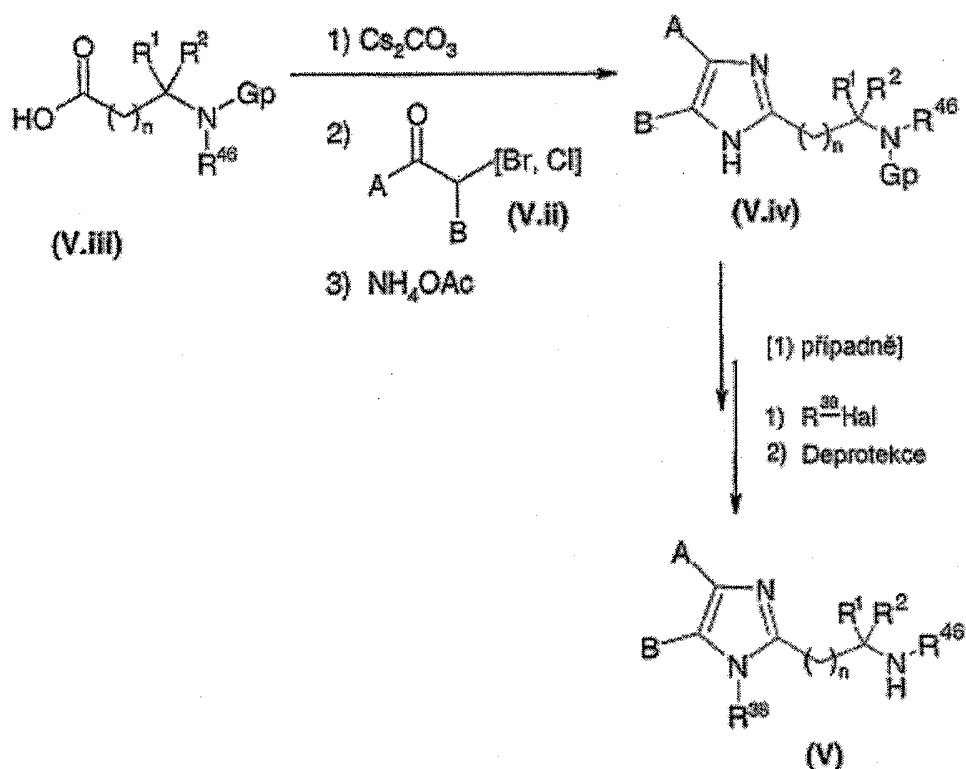
Alternativně k syntéze uvedené ve schématu 3.1 může odborník v oboru v případě potřeby použít α -chlor-keton namísto α -brom-ketonu.

Získání imidazolů obecného vzorce (V)

Kyselina obecného vzorce (V.iii), ve kterém Gp představuje ochrannou skupinu aminové funkční skupiny, například ochrannou skupinu typu karbamátu, se zpracovává, schéma 3.2, pomocí Cs_2CO_3 v rozpouštědle jako je methanol nebo ethanol. K získané cesné soli se přidá α -halogeno-keton obecného vzorce (V.ii) v inertním rozpouštědle jako je dimethylformamid. Ketoesterový meziprodukt cyklizovaný zahříváním na teplotu zpětného toku v xylenu (směs isomerů) v přítomnosti velkého přebytku octanu amonného (například 15

nebo 20 ekvivalentů) pro získání derivátu imidazolu obecného vzorce (V.iv) (voda vytvořená během reakce se popřípadě odstraňuje v průběhu reakce).

V případě, kdy R^{38} není H, aminová funkční skupina imidazolového cyklu sloučeniny obecného vzorce (V.iv) se substituuje reakcí s halogenovaným derivátem R^{38} -Hal (Hal = atom halogenu); chráněná aminová funkční skupina se potom zbaví ochrany za klasických podmínek (například kyselina trifluoroctová nebo HCl v organickém rozpouštědle, pokud se jedná o ochrannou skupinu typu karbamátu, nebo také hydrogenace v přítomnosti paládía na uhlí pokud ochranná skupina je karbamát benzylu).



Schema 3.2

Získávání thiazolů obecného vzorce (V) určené pro přípravu sloučenin obecného vzorce (I)₁ nebo (I)₂

Thiokarboxamid obecného vzorce (V.v), ve kterém Gp představuje ochrannou skupinu aminové funkční skupiny, například ochrannou skupinu typu karbamátu, získaný například reakcí odpovídajícího karboxamidu s Lawessonovým činidlem nebo s (P₂S₅)₂, se nechá reagovat, schéma 3.3, s α-brom-ketonem obecného vzorce (V.ii) nebo (V.ii)₂ postupem podle experimentálního protokolu popsáního v literatuře (J. Org. Chem., (1995), 60, 5638 - 5642). Chráněná aminová funkční skupina se potom zbaví ochrany za klasických podmínek v prostředí silné kyseliny (například kyselina trifluoroctová nebo HCl v organickém rozpouštědle, pokud se jedná o ochrannou skupinu typu karbamátu), za uvolnění aminu obecného vzorce (V).

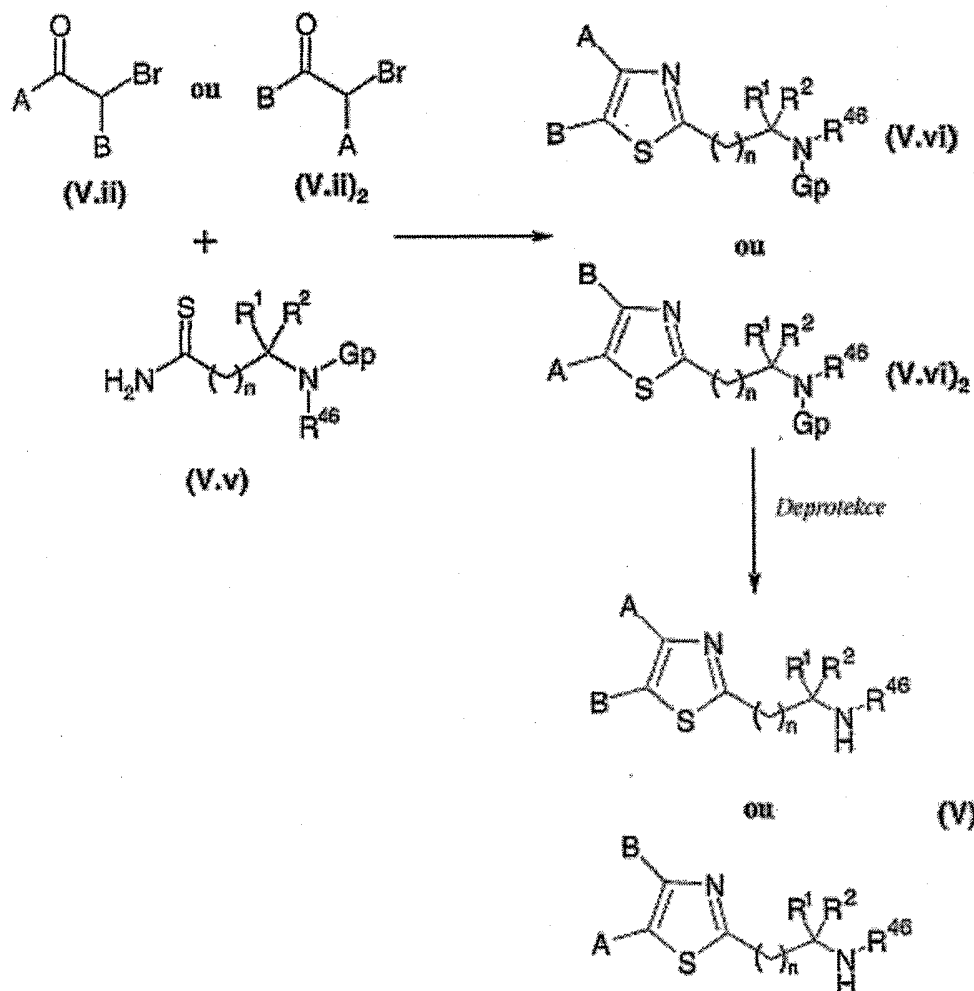


Schéma 3.3

Získání thiazolů obecného vzorce (V) určených pro přípravu sloučenin obecného vzorce (I)₃

Tyto sloučeniny se získají způsobem shrnutým ve schématu 3.4 uvedeném dále. Karboxamid obecného vzorce (VII.ii) se nejprve zpracovává například Lawessonovým činidlem nebo $(P_2S_5)_2$ a potom thiokarboxamidem obecného vzorce (VII.iii) a získaný produkt se nechá reagovat s halogovaným derivátem

obecného vzorce (V.vii) (viz Biorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6 (3), 253-258; J. Med. Chem. (1988), 31(10), 1910 - 1918; Tetrahedron Lett., (1993), 34 (28), 4481-4484; nebo J. Med. Chem. (1974), 17, 369 - 371; nebo také Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.) (1980) 29, 1830 - 1833).

Chráněný amin obecného vzorce (V.viii) takto získaný se potom zbaví ochrany v klasických podmínkách známých odborníkovi v oboru (například: kyselina trifluoroctová nebo HCl v organickém rozpouštědle, pokud Gp je ochranná skupina typu karbamát).

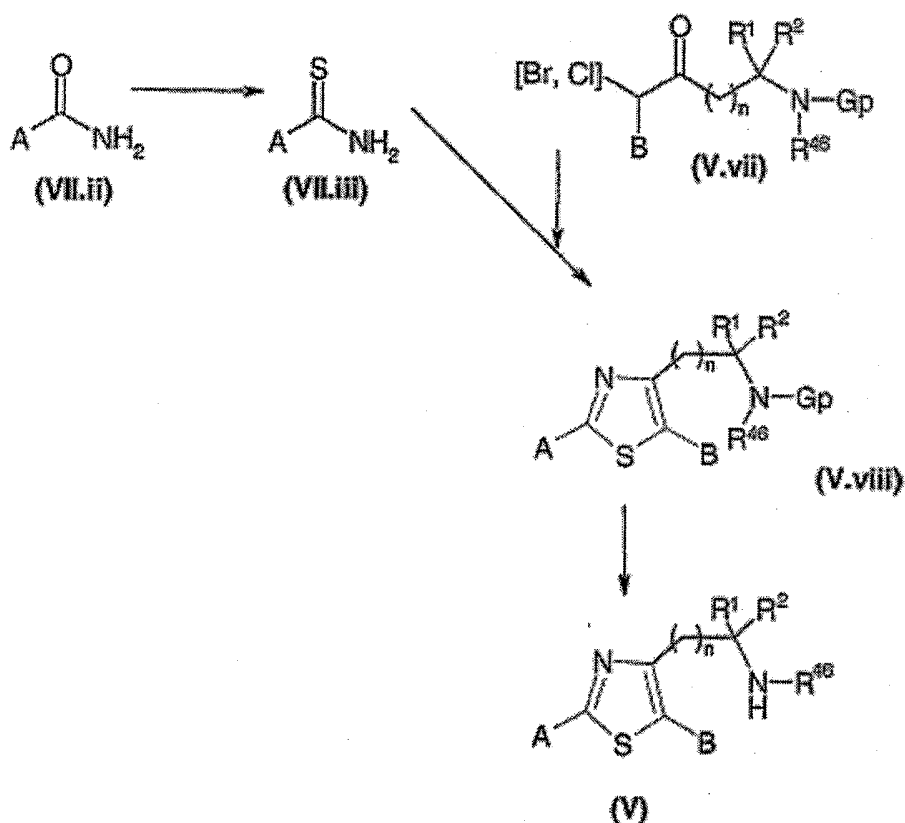


Schéma 3.4

Získání oxazolů obecného vzorce (V) určených pro přípravu sloučenin obecného vzorce (I)₁

Tyto sloučeniny se získají způsobem shrnutým ve schématu 3.5 uvedeném dále. Karboxamid obecného vzorce (VII.ii) se nechá reagovat s halogenovaným derivátem obecného vzorce (V.vii). Chráněný amin obecného vzorce (V.ix) takto získaný se potom zbaví ochrany v klasických podmínkách, známých odborníkovi v oboru, pro získání sloučeniny obecného vzorce (V) (například kyselina trifluoroctová nebo HCl v organickém rozpouštědle pokud Gp je ochranná skupina typu karbamát).

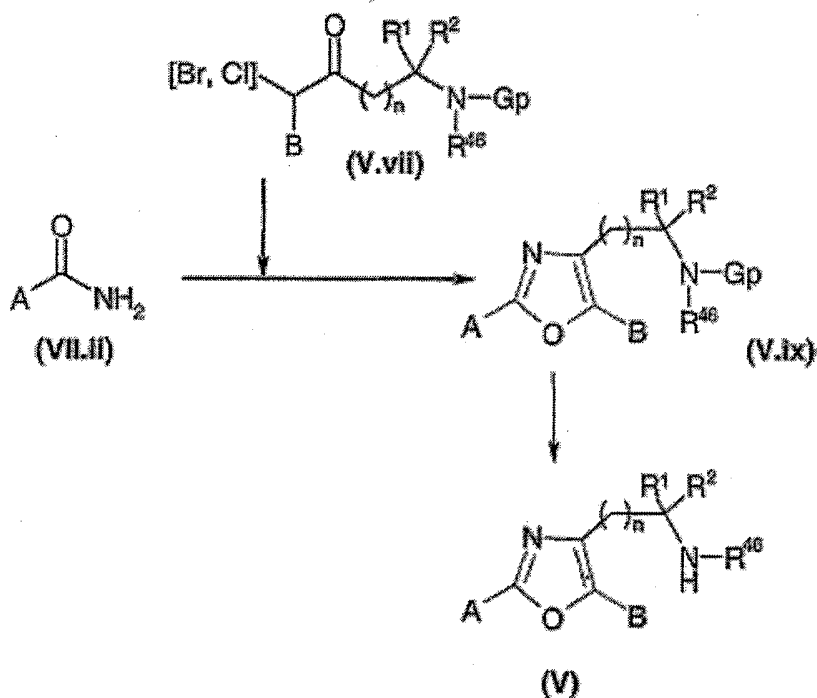


Schéma 3.5

Příprava ketonových derivátů obecného vzorce (V.i) a jistých α -bromketonových derivátů obecného vzorce (V.ii), (V.ii)₂ a (V.vii)

Nekomerční ketonové deriváty obecného vzorce (V.i) nebo jejich α -bromketoniové homology jsou dostupné vycházejíce ze způsobů popsaných v literatuře nebo podobnými způsoby, které odborník v oboru může upravit. Zejména

- pokud A představuje zbytek indolinylyl nebo tetrahydrochinolylyl, sloučeniny obecného vzorce (V.i) je možno získat vycházejíce ze způsobů uvedených v literatuře, jako například J. Med. Chem. (1986), 29, (6), 1009-1015 nebo J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), 24, 3401 - 3406.

Alternativně sloučeniny obecného vzorce (V.ii), ve kterých A představuje zbytek indolinylyl nebo tetrahydrochinolylyl, ve kterém R³³ představuje H, mohou být syntetizovány způsobem podle mírně upraveného protokol, vycházejícího ze způsobu popsaného v J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 (1992), 24, 3401 - 3406. Tento protokol je shrnut ve schématu 3.6 uvedeném dále.

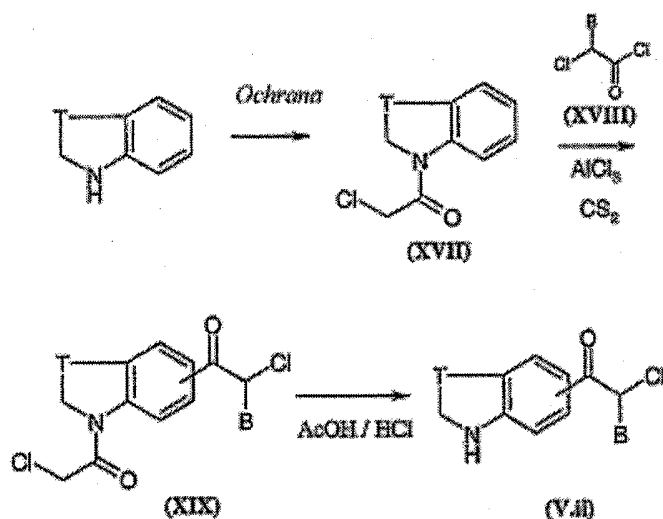


Schéma 3.6

Indolin nebo tetrahydrochinolin (T představuje. $-\text{CH}_2-$ nebo $-(\text{CH}_2)_2-$) se chrání používajíc chloracetylchlorid pro získání sloučeniny obecného vzorce (XVII) která se vystaví Friedel-Craftově reakci (substituovaný chloracetylchlorid obecného vzorce (XVIII), ve kterém B má stejný význam jako bylo uvedeno výše, v rozpouštědle jako je disulfid uhlíku a v přítomnosti chloridu hlinitého) pro získání sloučeniny obecného vzorce (XIX). Potom se sloučenina obecného vzorce (XIX) hydrolyzuje v přítomnosti kyseliny, například směsí kyselina octová/HCl, pro získání sloučenin obecného vzorce (VI) ve formě směsi isomerů meta a para. Tyto isomery mohou být odděleny frakční krystalizací v rozpouštědle jako je ledvoá kyselina octová.

Odborník v oboru zná způsoby jak upravit syntézy popsané výše na příklad kdy A představuje zbytek indoliny nebo tetrahydro-chinolyl ve kterém R^{33} nepředstavuje H. Například

pokud R^{33} představuje zbytek alkyl nebo aralkyl, kroky protekce a deprotekce jsou zbytečné.

- pokud A představuje zbytek typu 4-(4-hydroxyfenyl)-fenylu, sloučeniny obecného vzorce (V.i) se získají vycházejíce ze způsobů uvedených v literatuře, jako je například J. Org. Chem., (1994), 59 (16), 4482 - 4489.

Alternativně sloučeniny obecného vzorce (VA) a (V.ii) ve kterých A představuje zbytek typu 4-(4-hydroxyfenyl)-fenylu se získají například způsobem ilustrovaným ve schématu 3.7 uvedeném dále.

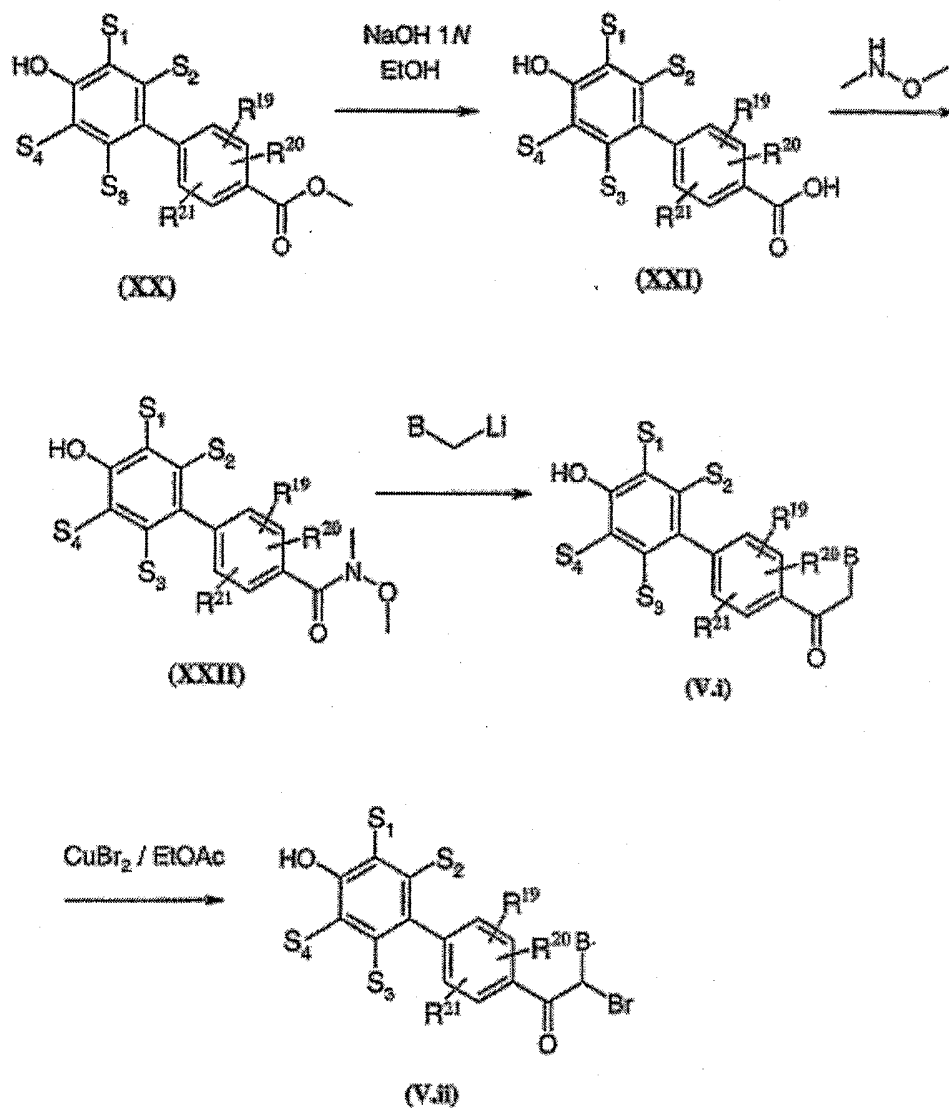


Schéma 3.7

Sloučeniny obecného vzorce (V.i) nebo (V.ii), ve kterých S_1, S_2, S_3 a S_4 jsou zvoleny nezávisle ze souboru, zahrnujícího atom vodíku a skupiny OH, kyano, nitro, alkyl, alkoxy nebo $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ jako je definováno v obecném vzorci (I), se připraví, schéma 3.7, vycházejíce z esterů obecného vzorce (XX) (viz zejména Chem. Lett. (1998), 9, 931 - 932 a Synthesis (1993),

8, 788 - 790). Rozumí se, že funkční skupiny fenol nebo anilin vycházející z povahy substituentů R^{19} , R^{20} , R^{21} , S_1 , S_2 , S_3 a S_4 mohou vést odborníka v oboru k doplnění kroků, které jsou uvedeny ve schématu 3.7, o kroky přidání ochranných skupin (apozději, v syntéze sloučenin obecného vzorce (I), také deprotektce) funkčních skupin, aby tyto neinterferovaly se zbytkem chemické syntézy. Estery obecného vzorce (XX) se hydrolyzují pro získání kyselin obecného vzorce (XXI). Tyto kyseliny se potom vystaví kopulaci s N,O-dimethylhydroxylaminem (Syn. Commun. (1995), 25 (8), 1255; Tetrahedron Lett. (1999), 40 (3), 411 - 414) v rozpouštědle jako je dimethylformamid nebo dichlormethan, v přítomnosti báze jako je triethylamin, pomocí dicyklohexylkarbodiimidu nebo hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a hydroxybenzotriazolu, pro získání meziproduktů obecného vzorce (XXII). Sloučeniny obecného vzorce (V.i) se připraví vycházejíce ze sloučenin obecného vzorce (XXII) reakcí substituce s MeLi (J. Med. Chem. (1992), 35 (13), 2392). Bromacetofenony obecného vzorce (V.ii) jsou nyní dostupné vycházejíce z acetofenonu obecného vzorce (V.i) za podmínek popsaných výše.

- pokud A představuje zbytek karbazolyl, sloučeniny obecného vzorce (V.i) se získají vycházejíce ze způsobu uvedených v literatuře, jako je například J. Org. Chem., (1951), 16, 1198 nebo Tetrahedron (1980), 36, 3017.

Alternativně se sloučeniny obecného vzorce (V.ii) ve kterých A představuje zbytek karbazolyl, ve kterém R^9 představuje H, mohou být syntetizovány podle protokol mírně upraveného vzhledem ke způsobu pro případ A = karbazolyl v Tetrahedron

(1980), 36, 3017. Tento způsob je shrnut ve schématu 3.8 uvedeném dále

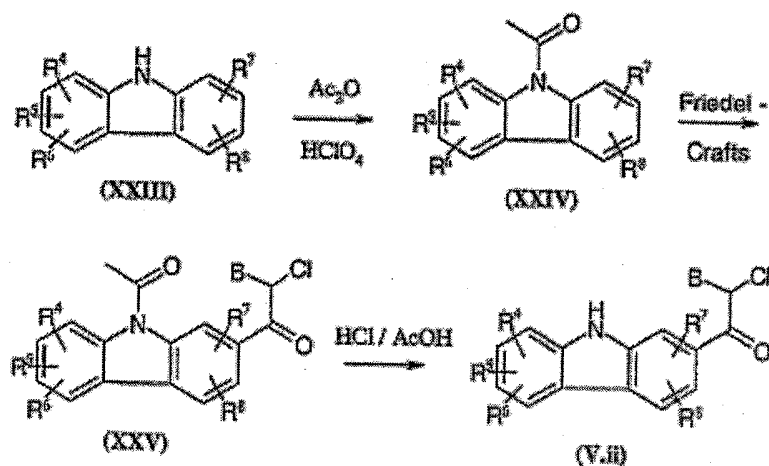


Schéma 3.8

Karbazol obecného vzorce (XXIII) se chrání, používající acetanhydrid, pro získání sloučeniny obecného vzorce (XXIV), která se je vystaví Friedel-Craftově reakci (substituovaný chloracetylchlorid obecného vzorce (XVIII) jako je definováno výše v rozpouštědle jako je disulfid uhlíku a v přítomnosti chloridu hlinitého) pro získání sloučeniny obecného vzorce (XXV). Potom se acylová skupina chrání aminosou funkční skupinu hydrolyzuje v přítomnosti kyseliny, například směsí AcOH/HCl, pro získání sloučeniny obecného vzorce (V.ii). Pokud A představuje zbytek karbazolyl ve kterém R^9 představuje alkyl nebo skupinu $-\text{COR}^{15}$ (případ, který není uveden ve schématu 3.8), krok počáteční acylace je zbytečný a poslední dva kroky schématu 3.8 dovolují získání sloučeniny obecného vzorce (V.ii). Rozumí se, že funkční skupiny fenol nebo anilin vycházející z povahy

substituentů R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mohou vést odborníka v oboru k přidání kroků zavedení ochranných skupin ke krokům uvedeným ve schématu 3.8 (a, nakonec v syntéze sloučenin obecného vzorce (I), kroku deprotekce) pro funkční skupiny, aby tyto skupiny neinterferovaly se zbývajících částí chemické syntézy.

- pokud A představuje zbytek fenothiazinyl, meziprodukty obecného vzorce (V.i) a (V.ii) se získají vycházejíce ze způsobů známých z literatur, J. Heterocyclic. Chem. (1978), 15, 175-176 a Arzneimittel Forschung (1962), 12, 48.

Alternativně se meziprodukty obecného vzorce (V.ii), ve kterých A představuje zbytek fenothiazinyl, mohou být připraveny protokolem mírně upraveným vzhledem ke způsobu popsanému pro zbytek fenothiazinyl v Arzneimittel Forschung (1962), 12, 48, který je shrnut ve schématu 3.9 uvedeném dále (viz také příklady). Fenothiazin obecného vzorce (XXVI) se chrání používající chloracetylchlorid pro získání sloučeniny obecného vzorce (XXVII), která se potom vystaví Friedel-Craftově reakci (sloučenina obecného vzorce (XVIII) v rozpouštědle jako je disulfid uhlíku v přítomnosti chloridu hlinitého) pro získání sloučeniny obecného vzorce (XXVIII). V průběhu posledního kroku způsob je, hydrolýza pomocí HCl/kyselina octová doprovázena výměnou atomu halogenu a umožňuje získání chlorketonu obecného vzorce (V.ii). Rozumí se, že funkční skupiny fenol nebo anilin vycházející z povahy substituentů R^4 , R^4 , R^6 , R^7 a R^8 mohou vést odborníka v oboru k přidání kroků přidání ochranných skupin ke krokům uvedeným ve schématu 3.9 (a, na konec v syntéze sloučenin obecného vzorce (I), také deprotekce) pro

funkční skupiny, aby tyto skupiny neinterferovaly se zbývajících částí chemické syntézy.

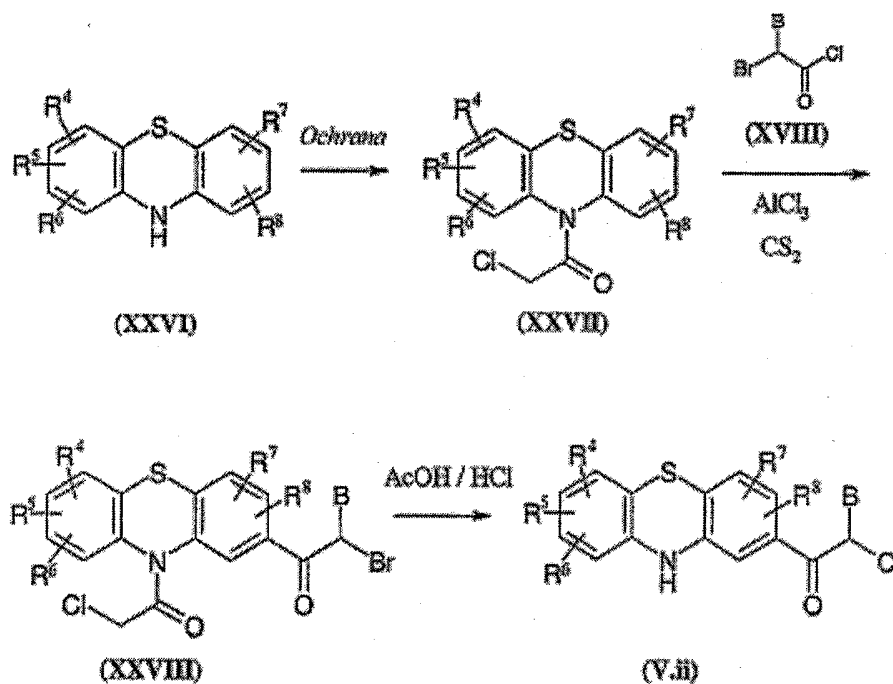


Schéma 3.9

- pokud A představuje zbytek fenylaminofenyl, sloučeniny obecného vzorce (V.i) se získají vycházejíce ze způsobů popsaných v literatuře, jako je například Chem. Commun., (1998), 15, (6) 1509 - 1510 nebo Chem Ber., (1986), 119, 3165 - 3197, nebo podobných způsob, které odborník v oboru snadno upraví.

Například meziprodukty obecného vzorce (V.i)bis a (V.ii)bis ve kterých A představuje zbytek fenylaminofenyl (který odpovídá odpovídajícím sloučeninám obecného vzorce (Va) a

(V.ii), ve kterých anilinová funkční skupina byla acetylována), mohou být připraveny podle protokolu mírně upraveného vzhledem ke způsobu popsaného pro zbytek fenylaminofenyl v Chem Ber. (1986), 119, 3165 - 3197. Tento protokol je shrnut ve schématu 3.10 uvedeném dále.

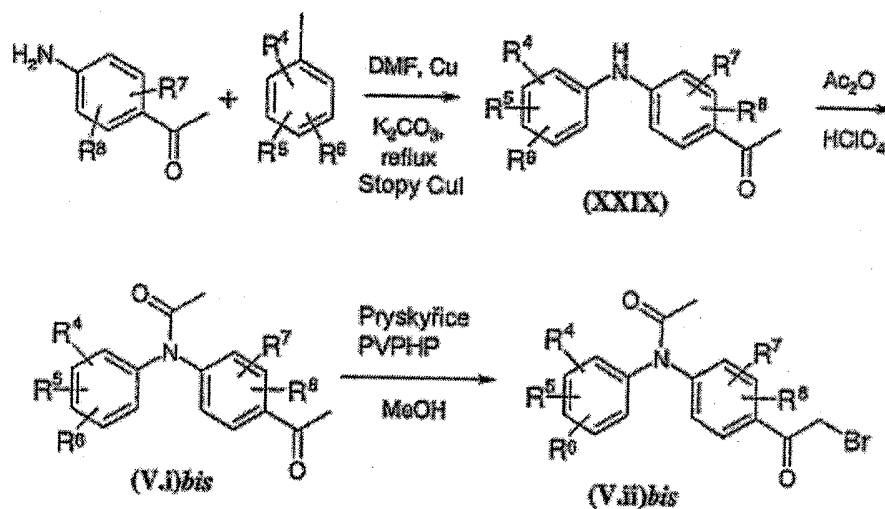


Schéma 3.10

V případě (uvedeném ve schématu 3.10) kdy zbytek R⁹ sloučeniny obecného vzorce (I), která má být syntetizována, je atom vodíku nebo skupina acetyl, difenylamin obecného vzorce (XXIX) vytvořený po reakci kopulace v přítomnosti CuI, se chrání acetylací používající například acetanhydrid pro získání sloučeniny obecného vzorce (V.i)bis. V případě (neuvedeném ve schématu 3.10) kdy zbytek R⁹ sloučeniny obecného vzorce (I, která má být syntetizována, není atom vodíku nebo zbytek acetyl, krok acetylce se nahradí krokem substituce na anilinu klasickými způsoby, známými odborníkovi v oboru, pro získání odpovídající sloučeniny

obecného vzorce (VI). Sloučenina obecného vzorce (V.i)bis (nebo (V-.i) v případě neuvedeném ve schématu 3.10) se potom vystaví bromační reakci za pomoci bromační pryskyřice, pryskyřice PVPHP (Poly(VinylPyridinium Hydrobromid Perbromid) nebo poly(perbromid hydrobromidu vinylpyridinia)), popsané v J. Macromol. Sci. Chem. (1977), A11, (3), 507 - 514, pro získání sloučeniny obecného vzorce (V.ii)bis (nebo (V.ii) v případě neuvedeném ve schématu 3.10). Rozumí se, že funkční skupiny fenol nebo anilin vycházející z povahy substituentů R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mohou vést odborníka v oboru k přidání kroků přidání ochranných skupin ke krokům uvedeným ve schématu 3.9 (a, na konec v syntéze sloučenin obecného vzorce (I), také deprotektce) pro funkční skupiny, aby tyto skupiny neinterferovaly se zbývajících částí chemické syntézy. Deprotektce acetylované anilinové funkční skupina se obecně provede v průběhu posledního kroku syntézy sloučenin obecného vzorce (I).

- pokud A představuje zbytek benzopyran nebo benzofuran, jako je definováno v obecném vzorci (I), kde R^{32} představuje atom vodíku, meziprodukty obecného vzorce (V.i) a (V.ii) se získají způsoby ilustrovanými ve schématu 3.11 uvedeném dále.

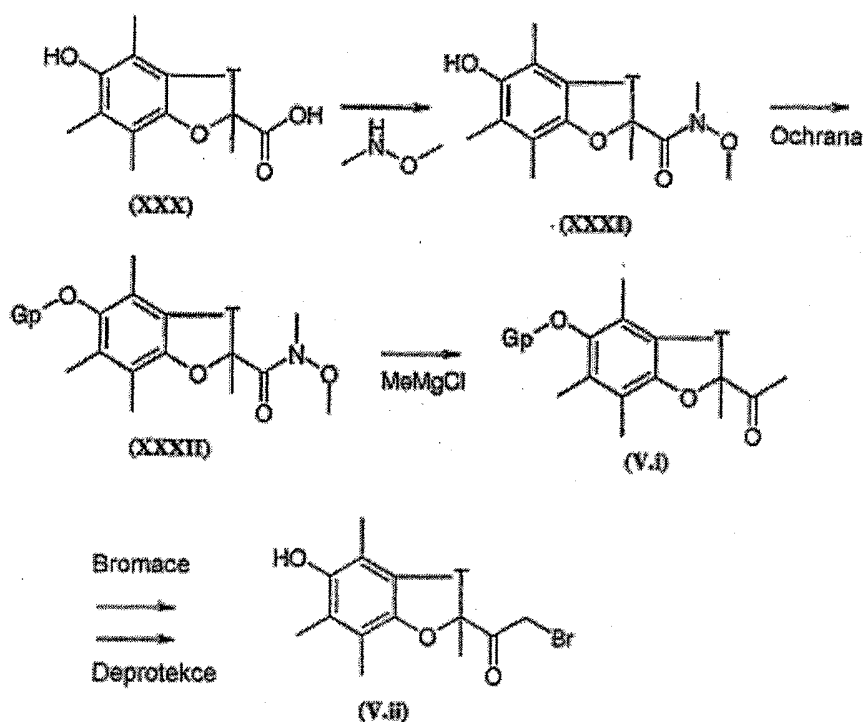


Schéma 3.11.

Sloučeniny obecných vzorců (V.ia) a (V.ii), schéma 3.11, ve kterém T je jako je definováno výše a Gp = ochranná skupina, se připraví vycházejíce z kyselin obecného vzorce (XXX). Kyseliny obecného vzorce (XXX) se vystaví kopulaci s N,O-dimethylhydroxylaminem (Syn. Commun. (1995), 25, (8), 1255; Tetrahedron Lett. (1999), 40, (3), 411 - 414) v rozpouštědle jako je dimethylformamid nebo dichlormethan, v přítomnosti báze jako je triethylamin pomocí dicyklohexylkarbodiimidu nebo hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl karbodiimidu a hydroxybenzotriazolu, pro získání meziproduktů obecného vzorce (XXXI). Ochrana fenolové funkční skupiny ve formě benzylovaného nebo terc.-butyl dimethylsilylovaného derivátu nebo pomocí jiné ochranné skupiny (Gp) známé odborníkovi v oboru se potom provede pro

získání sloučenin obecného vzorce (XXXII). Sloučeniny obecného vzorce (V.i) se připraví vycházejíce ze sloučenin obecného vzorce (XXXII) reakcí substituce s Grignardovým činidlem, MeMgCl (J. Het. Chem. (1990), 27, 1709 - 1712) nebo s MeLi (J. Med. Chem. (1992), 35, 13). Bromacetofenony obecného vzorce (V.ii) jsou nyní dostupné vycházejíce z acetofenonu obecného vzorce (V.i) za podmínek popsanych výše.

Alternativně sloučeniny obecného vzorce (V.ii) ve kterém R^{32} představuje atom vodíku nebo zbytek alkyl mohou být připraveny postupujíce způsobem, který má pouze tři kroky (viz schéma 3.12 - viz také příklady). V tomto způsobu se bromace v posledním kroku, prováděná na sloučenině obecného vzorce (V.i) pro získání sloučeniny obecného vzorce (V.ii), výhodně provádí způsobem podle J. Am. Chem. Soc. (1999), 121, 24.

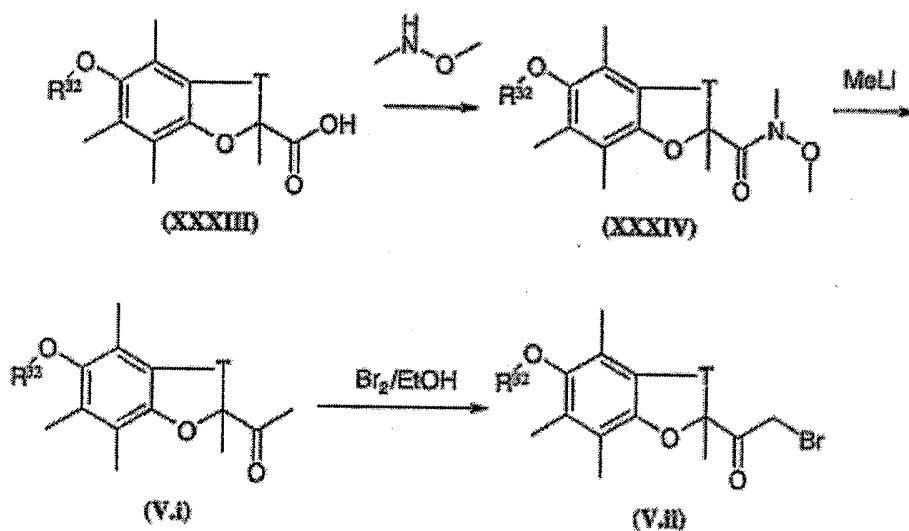


Schéma 3.12

- pokud A představuje substituovaný zbytek bifenyl, ketonové meziprodukty obecného vzorce (V.i) je možno získat zejména postupem podle syntéza Suzuki (viz Baroni a kol., T. Org. Chem. 1997, 62, 7170 - 7173; viz také příklad 44 předložené přihlášky vynálezu, krok 44.1).

Pokud A představuje substituovaný fenolový zbytek, může být nutné použít meziprodukty obecného vzorce (V.ii) definovaného výše, jejichž fenolové funkční skupina byla acetylována (dále označované jako sloučeniny obecného vzorce (V.ii)ter). Zejména

- pokud A představuje zbytek 4-hydroxy-3,5-diisopropylfenyl, α -bromketonové deriváty, homologické sloučeninám obecného vzorce (V.ii), jejich fenolová funkční skupina se chrání zbytkem acetyl, mohou být připraveny jako je shrnuto ve schématu 3.13 uvedeném dále.

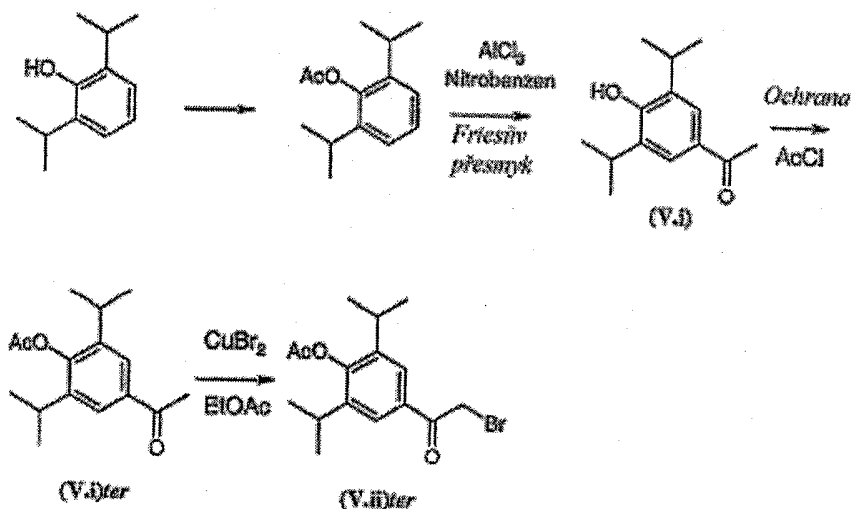


Schéma 3.13

2,6-diisopropylfenol se acetyluje způsoby známými odborníkovi v oboru, například jeho ponecháním reagovat s kyselinou octovou v přítomnosti anhydridu kyseliny trifluoroctové nebo pomocí acetylchloridu v přítomnosti báze jako je například K_2CO_3 . Acetylovaný homolog 2,6-diisopropylfenol se potom podrobí Friesovu přesmyku v přítomnosti chloridu hlinitého v rozpouštědle jako je nitrobenzen pro získání sloučenin obecného vzorce (Va). Potom se sloučenina obecného vzorce (V.i) acetyluje pro získání sloučeniny obecného vzorce (V.i)ter. Bromace se potom provádí pomocí CuBr_2 jak je uvedeno výše pro získání sloučeniny obecného vzorce (V.ii)ter. Krok deprotektce pro uvolnění fenolové funkční skupiny se provede na závěr syntézy sloučenin obecného vzorce (I) (v okamžiku, který odborník v oboru uzná za nejvodnější).

- pokud A představuje zbytek typu dimethoxyfenol, sloučeniny obecného vzorce (V.ii)ter mohou být připraveny způsobem

podobným syntéze uvedené pro sloučeninu obecného vzorce (V.ii)ter, derivát 2,6-diisopropylfenolu, s případnými několika drobnými modifikacemi, zřejmými odborníkovi v oboru. Například pokud A představuje zbytek 3,5-dimethoxy-4-hydroxyfenyl, odpovídající α -bromketonový derivát obecného vzorce (V.ii)ter může být připraven například jak je uvedeno ve schématu 3.13 vycházející z komerční sloučeniny obecného vzorce (XXXV)

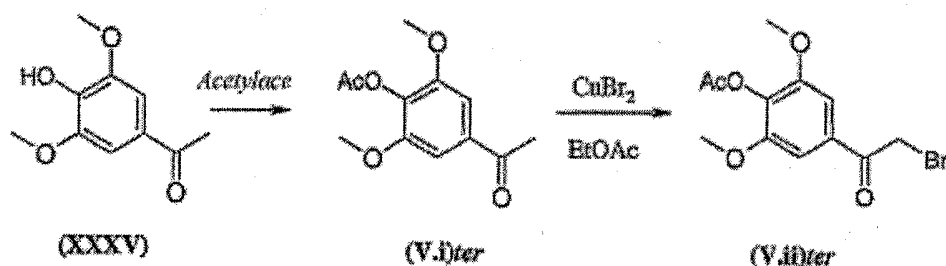


Schéma 3.14

Sloučeniny obecného vzorce (V.ii)₂ ve kterém A a B jsou jako byly definovány výše mohou být připraveny způsobem shrnutým ve schématu 3.15 uvedeném dále.

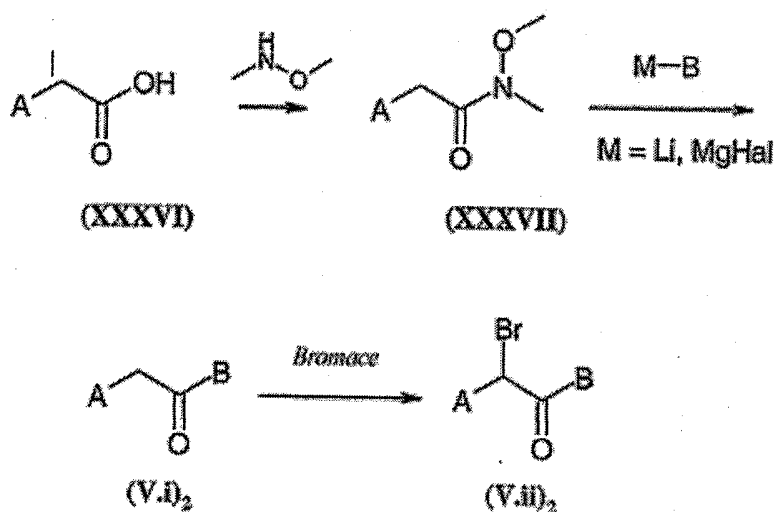


Schéma 3.15

Kyseliny obecného vzorce (XXXVI) se podrobí kopulaci s N,O-dimethylhydroxylaminem (Syn. Commun. (1995), 25, (8), 1255; Tetrahedron Lett (1999), 40, (3), 411-414) v rozpouštědle jako je dimethylformamid nebo dichlormethan, v přítomnosti báze jako je triethylamin pomocí dicyklohexylkarbodiimidu nebo hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a hydroxybenzotriazolu, pro získání meziproductů obecného vzorce (XXXVII). Sloučeniny obecného vzorce (V.i)₂ se připraví vycházejíce ze sloučenin obecného vzorce (XXXVII) substituční reakcí s deriváty lithia nebo hořčíku obecného vzorce B-M ve kterém M představuje Li nebo MgHal (Hal = I, Br nebo Cl) v rozpouštědlech jako je ether nebo bezvodý tetrahydrofuran. α -brom-chlorketony nebo α -chlorketony obecného vzorce (V.ii)₂ jsou nyní dostupné vycházejíce z ketonů obecného vzorce (Va)₂ za podmínek popsaných výše.

Mimo jiné se nekomerční α -halogenoketonové deriváty obecného vzorce (V.vii) získají vycházejíce ze způsobů popsaných v literatuře. Mohou být získány zejména způsobem shrnutým ve schématu 3.16.

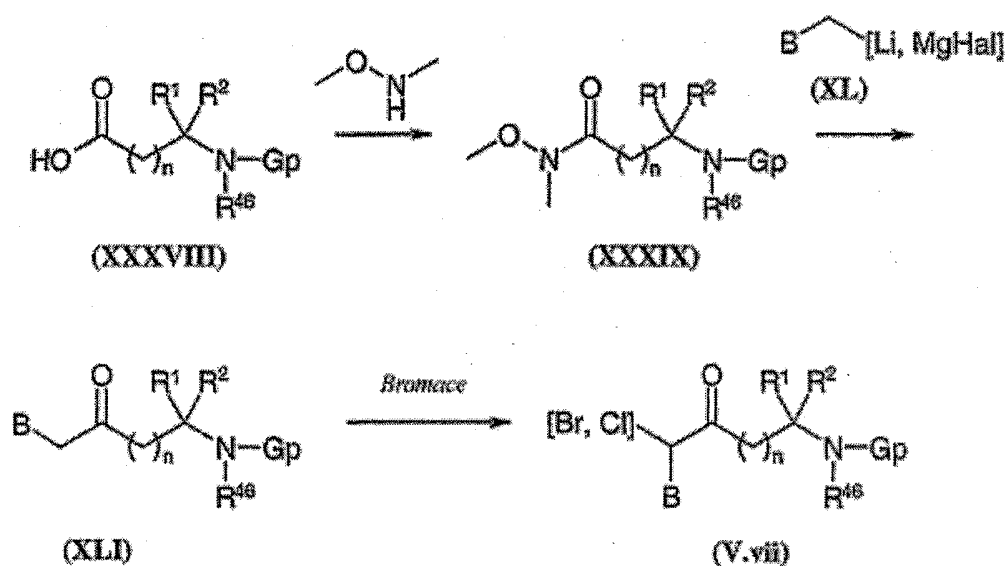


Schéma 3.16

Chráněné aminokyseliny obecného vzorce (XXXVIII) se získají ochranou odpovídajících aminokyselin skupinou typu karbamátu způsoby známými odborníkovi v oboru. Kyseliny obecného vzorce (XXXVIII) se potom podrobí kopulaci s N,O-dimethylhydroxylamin (Syn. Commun. (1995), 25, (8), 1255; Tetrahedron Lett. (1999), 40, (3), 411-414) v rozpouštědle jako je dimethylformamid nebo dichlormethan, v přítomnosti báze jako je triethylamin pomocí dicyklohexylkarbodiimid nebo hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a hydroxybenzotriazolu, pro získání meziproduktů obecného vzorce (XXXIX). Sloučeniny obecného vzorce (XLI) se připraví vycházejíce ze sloučenin obecného

vzorce (XXXIX) substituční reakcí s deriváty lithia nebo hořčíku obecného vzorce (XL) (ve kterém Hal = I, Br nebo Cl) v rozpouštědlech jako je ether nebo bezvodý tetrahydrofuran. Brom nebo chloracetofenony obecného vzorce (V.vii) jsou nyní dostupné vycházejíce z acetofenonu obecného vzorce (XLI) za podmínek popsanych výše.

Alternativně odborník v oboru také může použít nebo upravit syntézy popsané v Angew. Chem. Int. (1998), 37 (10), 411-414, Liebigs Ann. Chem. (1995), 1217 nebo Chem. Pharm. Bull. (1981), 29(11), 3249-3255.

Příprava derivátů kyselin obecného vzorce (V.iii)

Deriváty kyselin obecného vzorce (V.iii) mohou být získány, schéma 3.17, přímo reakcí komerční aminokyseliny obecného vzorce (V.vi) se sloučeninami typu (ar)alkylchlorformiátů nebo di(ar)alkylkarbonátů (A představuje zbytek alkyl nebo benzyl) za klasických podmínek známých odborníkovi v oboru.

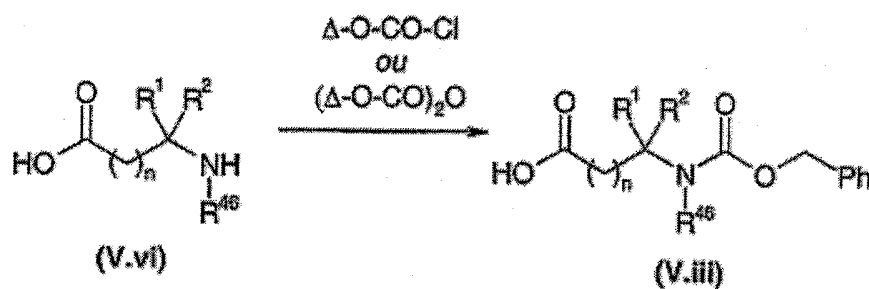


Schéma 3.17

Příprava sloučenin obecného vzorce (V.v)

Thiokarboxamidy obecného vzorce (V.v) mohou být získány ve třech krocích vycházejíce ze sloučenin obecného vzorce (V.vi) jako je uvedeno ve schématu 3.18 dále. Aminová funkční skupina aminokyseliny obecného vzorce (V.vi) se napřed opatří ochrannými skupinami za klasických podmínek s $t\text{Bu-O-CO-Cl}$ nebo $(t\text{Bu-O-CO})_2\text{O}$ (nebo jinými ochrannými skupinami známými odborníkovi v oboru) a potom se získaný meziprodukt přemění na svůj odpovídající amid způsobem popsanými v literatuře (viz například, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1998), 20, 3479 - 3484 nebo přihláška vynálezu PCT WO 99 / 09829). Nakonec se karboxamid přemění na thiokarboxamid obecného vzorce (V.v), například reakcí s Lawessonovým činidlem v rozpouštědle jako je dioxan nebo tetrahydrofuran za teploty výhodně v rozmezí mezi teplotou okolí a teplotou zpětného toku směsi, nebo také s pomocí $(\text{P}_2\text{S}_5)_2$ za klasických podmínek známých pro odborníka v oboru.

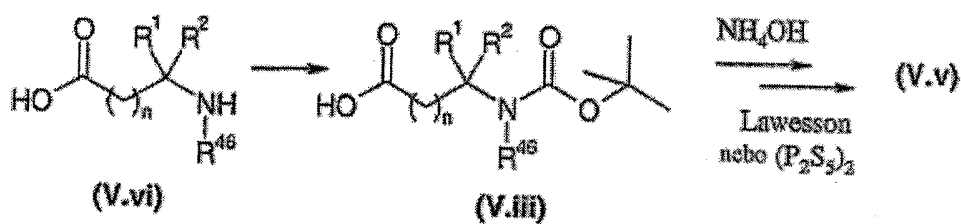


Schéma 3.18

Alternativně thiokarboxamidy obecného vzorce (V.v) mohou také být získány, schéma 3.19, adicí H_2S na odpovídající kyanové deriváty obecného vzorce (V.x) za klasických podmínek známých odborníkovi v oboru.

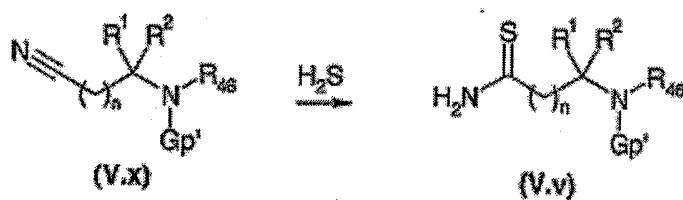


Schéma 3.19

Příprava kyselin obecného vzorce (VI)

Příprava kyselin odvozených od thiazolů obecného vzorce (VI)

Kyseliny obecného vzorce (VI) odvozené od thiazolů mohou být připraveny způsoby podle procedur uvedených ve schématu 4.1 uvedených dále.

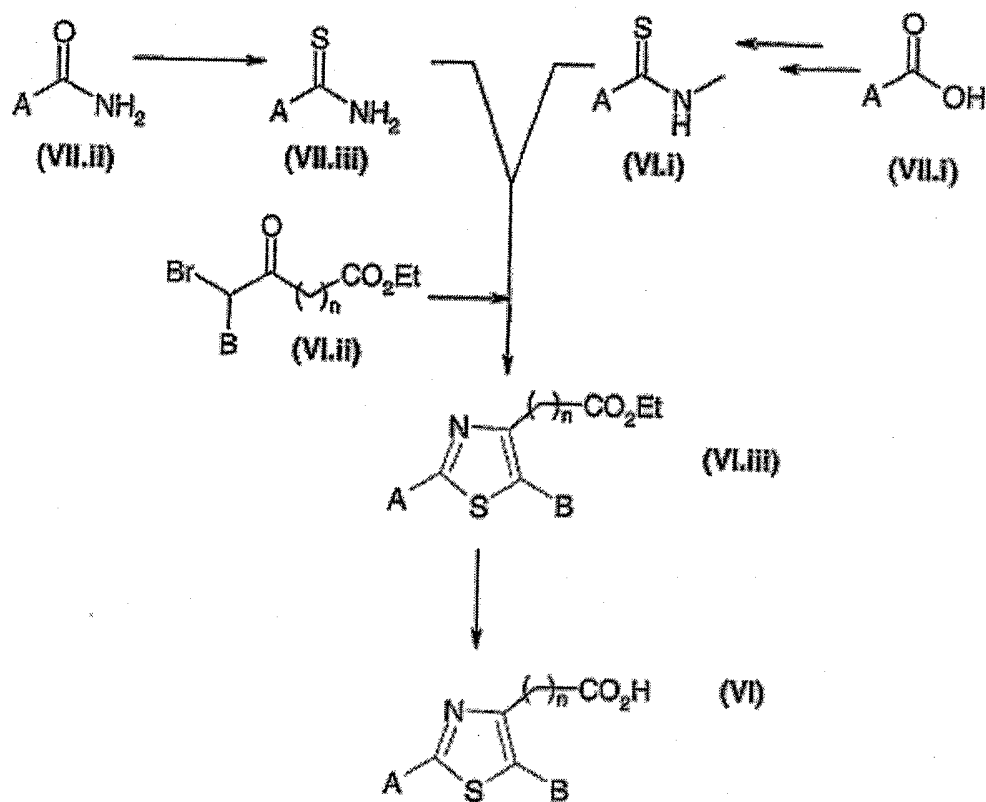


Schéma 4.1

Karboxamidy obecného vzorce (VII.ii) se ošetřují za klasických podmínek pro získání thiokarboxamidu obecného vzorce (VII.iii), například pomocí Lawessonova činidla nebo také za pomoci $(\text{P}_2\text{S}_5)_2$ za klasických podmínek známých pro odborníka v oboru. Alternativně se kyselina obecného vzorce (VII.i) aktivuje působením 1,1'-karbonyldiimidazolu a potom se zpracovává methylaminem v polárním aprotickém rozpouštědle jako je například tetrahydrofuran. Získaný karboxamidový meziprodukt se potom přemění na thiokarboxamid obecného vzorce (VI.i) za klasických podmínek, například za pomoci Lawessonova činidla nebo také s pomocí $(\text{P}_2\text{S}_5)_2$ za klasických podmínek známých pro odborníka v oboru.

Thiokarboxamid obecného vzorce (VII.iii) nebo (VI.i) se potom nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce (VI.ii), například za zahřívání na teplotu zpětného toku v rozpouštědle jako je benzen, dioxan nebo dimethylformamid. Získaný ester obecného vzorce (VI.iii) může potom být saponifikován působením báze jako je například draslík v alkoholickém médiu nebo LiOH v tetrahydrofuranu pro získání kyseliny obecného vzorce (VI).

Příprava derivátů kyselin

Kyseliny obecného vzorce (VI), odvozené od oxazolů, mohou být připraveny způsobem podle procedury představené ve schématu 4.2 uvedeném dále.

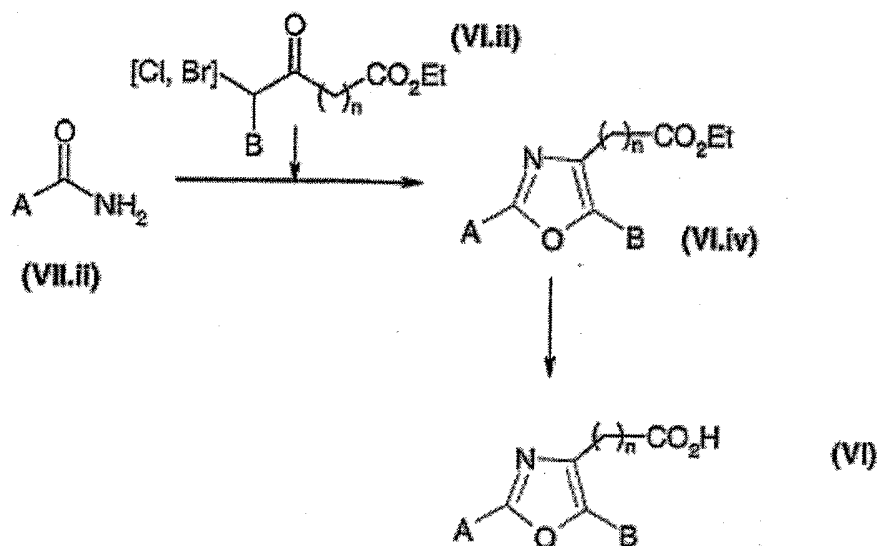


Schéma 4.2

Karboxamidy obecného vzorce (VII.ii) se nechají reagovat se sloučeninou obecného vzorce (VI.ii) za zahřívání, například

na teplotu zpětného toku, v nepřítomnosti nebo v přítomnosti rozpouštědla jako je dimethylformamid. Získaný ester obecného vzorce (VI.iv) může potom být saponifikován působením báze jako je například draslík alkoholickém médiu nebo LiOH v tetrahydrofuranu pro získání kyseliny obecného vzorce (VI).

Příprava kyselin odvozených od isoxazolinů obecného vzorce (VI)

Kyseliny odvozené od isoxazolinů obecného vzorce (VI), použitelné při přípravě sloučenin obecného vzorce (I)₄, mohou být připraveny způsobem podle procedury představené ve schématu 4.3 uvedeném dále.

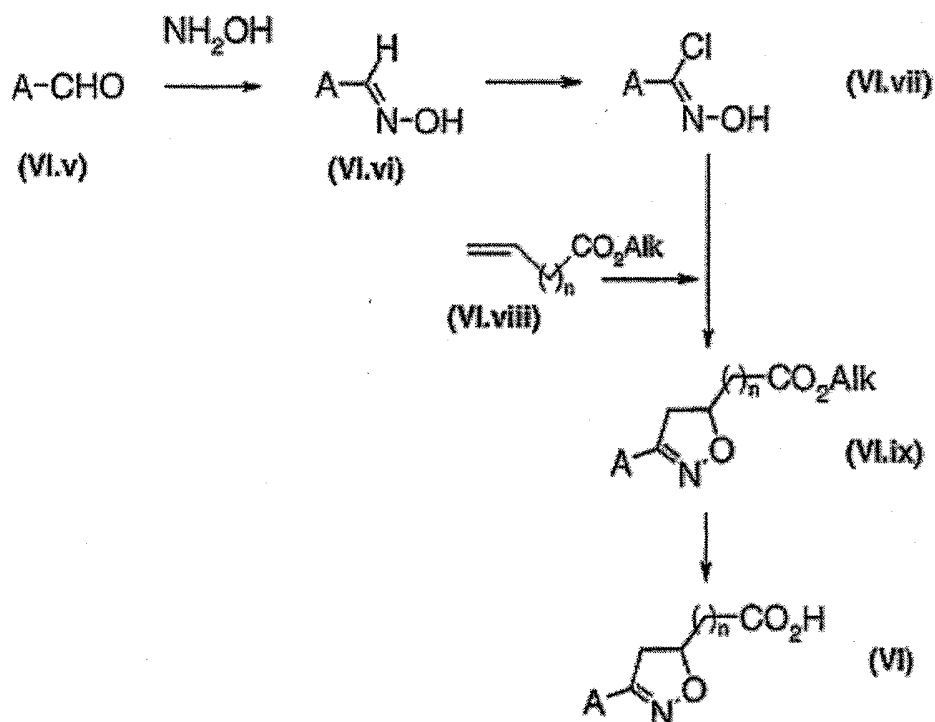


Schéma 4.3

Kyseliny obecného vzorce (VI) odvozené od isoxazolinů mohou být připraveny následujícím způsobem: komerční aldehydy obecného vzorce (VI.v) se nechají reagovat s hydrochloridem hydroxylaminu. Takto získaný oxim obecného vzorce (VI.vi) se aktivuje ve formě chloridu oximu, obecného vzorce (VI.vii), reakcí s N-chlorsukcinimidem v DMF a následuje reakce s estery obecného vzorce (VI.viii) (ve kterém Alk představuje zbytek alkyl) pro získání derivátů isoxazolinů, postupující podle experimentálního protokolu popsaného v literatuře (Tetrahedron Lett., 1996, 37 (26), 4455; J. Med. Chem., 1997, 40, 50-60 a 2064-2084). Saponifikace isoxazolinů obecného vzorce (VI.ix) se potom provádí klasickým způsobem (například působením KOH v alkoholickém rozpouštědle nebo LiOH v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran) pro získání derivátu kyseliny obecného vzorce (VI).

Nekomerční nenasycené estery obecného vzorce (VI.x) mohou být připraveny způsoby popsaný v literatuře (J. Med. Chem., 1987, 30, 193; J. Org. Chem., 1980, 45, 5017).

Příprava thiazolů a oxazolů obecného vzorce (VII)

Obecné schéma

Kyseliny obecného vzorce (VII.i), schéma 5.1, se přemění na odpovídající karboxamidy obecného vzorce (VII.ii) pomocí způsobů popsaných v literatuře (viz například, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1998), 20, 3479 - 3484 nebo přihláška vynálezu PCT WO 99/09829). Sloučeniny obecného vzorce (VII) mohou potom být získány klasickými způsoby

podle procedur uvedených ve schématu 5.2 a 5.3 (thiazoly) a schéma 5.4 (oxazoly) a uvedených dále.

Tyto způsoby syntézy jsou použitelné pro následnou přípravu sloučenin, které mají speciální obecné vzorce (I)₁ a (I)₃.

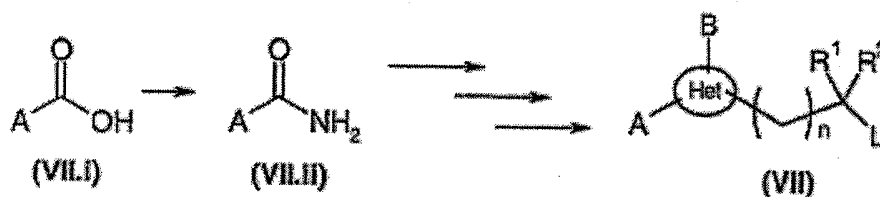


Schéma 5.1

Získání thiazolů obecného vzorce (VII)

Pokud R¹ a R² představují oba dva H, thiazoly obecného vzorce (VII) určené pro přípravu sloučenin obecného vzorce (I)₃ mohou být připraveny způsobem shrnutým ve schématu 5.2. Karboxamid obecného vzorce (VII.ii) se přemění na odpovídající thiokarboxamid obecného vzorce (VII.iii) v přítomnosti Lawessonova činidla v rozpouštědle jako je dioxan nebo benzen za teploty výhodně v rozmezí mezi teplotou okolí a teplotou zpětného toku této směsi. Thio karboxamid obecného vzorce (VII.iii) se potom zpracovává pomocí α -halogenketoesteru obecného vzorce (VII.iv), ve kterém Alk představuje zbytek alkyl (například methyl, ethyl nebo terc.-butyl) pro získání esteru obecného vzorce (VII.v), který se pak redukuje na odpovídající alkohol obecného vzorce (VII.vi), například působením hydrid lithnohlinitý nebo hydrid diisobutylaluminia v rozpouštědle jako

je tetrahydrofuran. Tato sloučenina může potom být přeměněna na halogenovaný derivát obecného vzorce (VII) způsobem známými odborníky v oboru, například, v případě bromovaného derivátu ($L = \text{Br}$), reakcí s CBr_4 v přítomnosti trifenylfosfinu v dichlormethanu za teploty okolí.

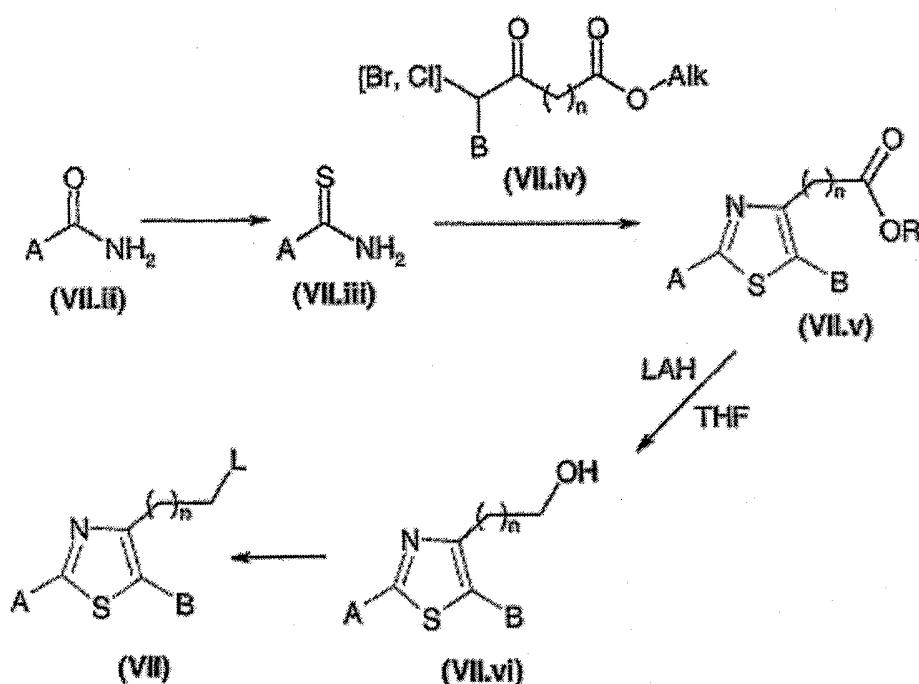


Schéma 5.2

Thiazoly obecného vzorce (VII) určené pro přípravu sloučenin obecného vzorce (I)₁ mohou být připraveny způsobem shrnutým ve schématu 5.3. Kyanový derivát obecného vzorce (VII.vii), ve kterém Gp' je ochranná skupina funkční skupiny alkohol (například skupina benzyl nebo $-\text{CO}-p$ ve kterém p představuje alkyl, například methyl nebo terc.-butyl) se pak přemění na odpovídající thiokarboxamid obecného vzorce (VII.viii) působením H_2S v rozpouštědle jako je ethanol v přítomnosti triethanolaminu za teploty výhodně v rozmezí mezi teplotou

okolí a teplotou zpětného toku směsi. Thiokarboxamid obecného vzorce (VII.viii) se potom zpracovává pomocí α -halogenketonu obecného vzorce (VII.ix) pro získání sloučeniny obecného vzorce (VII.x), která se potom zbaví ochrany pro získání odpovídajícího alkoholu obecného vzorce (VII.xi) způsoby známými odborníkovi v oboru (například pokud Gp' je ochranná skupina typu acetát, pak se tato skupina odstraní in situ působením vodného roztoku uhličitanu sodného). Získaná látka může potom být přeměněna na halogenovaný derivát obecného vzorce (VII) způsoby známými odborníkovi v oboru, například, v případě bromovaného derivátu (L = Br), reakcí s CBr₄ v přítomnosti trifenylyfosfinu v dichlormethanu za teploty okolí.

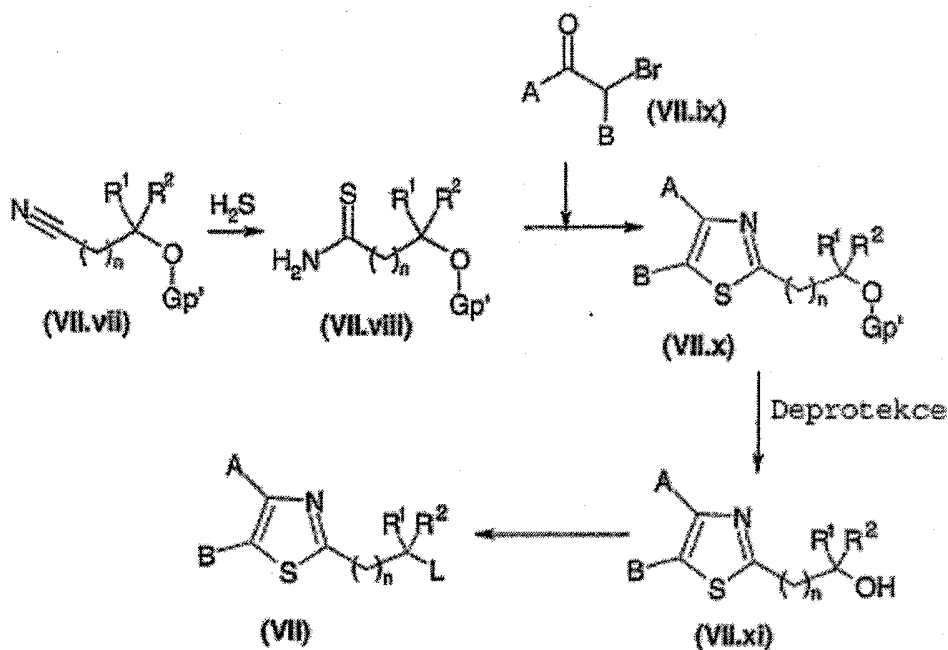


Schéma 5.3

Získání oxazolů obecného vzorce (VII)

Pokud R^1 a R^2 představují oba dva H, oxazoly obecného vzorce (VII) určené pro přípravu sloučenin obecného vzorce (I)₃ mohou být připraveny způsobem shrnutým ve schématu 5.4. Karboxamid obecného vzorce (VII.ii) se zpracovává pomocí α -halogenketoesteru obecného vzorce (VII.iv) ve kterém Alk představuje zbytek alkyl (například methyl, ethyl nebo terc.-butyl) pro získání esteru nebo kyseliny obecného vzorce (VII.xii). Tato látka se potom redukuje na odpovídající alkohol obecného vzorce (VII.xiii), například působením hydridu lithia a hliníku nebo hydrid diisobutylaluminia v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran, pokud se vychází z esteru nebo působením diboranu v tetrahydrofuranu, pokud se vychází z kyseliny. Získaná látka může potom být přeměněna na halogenovaný derivát obecného vzorce (VII) způsoby známými odborníkovi v oboru, například, v případě bromovaného derivátu ($L = Br$), reakcí s CBr₄ v přítomnosti trifenylofosfinu v dichlormethanu za teploty okolí.

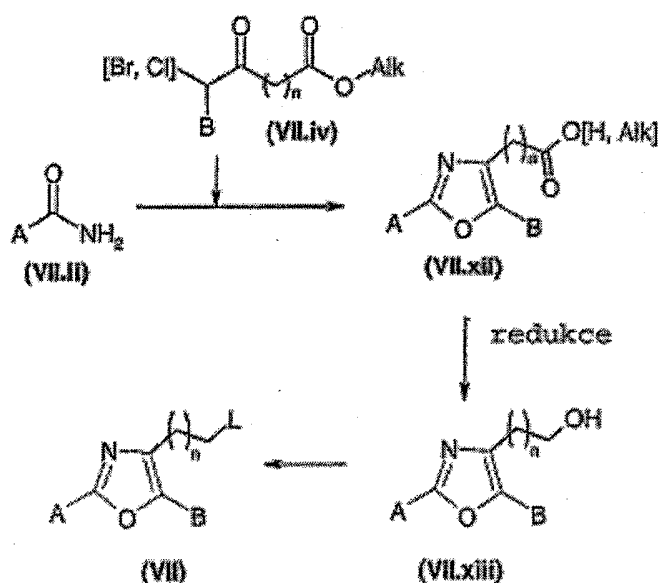


Schéma 5.4

Příprava kyselin obecného vzorce (VII.i)

Nekomerční kyseliny obecného vzorce (VII.i) se získají vycházejíce ze způsobů popsaných v literatuře. Zejména

-pokud A představuje zbytek fenothiazinyl, kyseliny obecného vzorce (VII.i) se získají vycházejíce ze způsobů popsaných v literatuře jako je například J. Med. Chem. (1992), 35, 716-724, J. Med. Chem. (1998), 41, 148 -156; Synthesis (1988) 215-217; nebo J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1 (1998), 351-354;

-pokud A představuje zbytek indoliny, kyseliny obecného vzorce (VII.i) se získají vycházejíce ze způsobů popsaných v literatuře jako je například J. Het. Chem. (1993), 30, 1133-1136 nebo Tetrahedron (1967), 23, 3823;

-pokud A představuje zbytek fenylaminofenyl, kyseliny obecného vzorce (VII.i) se získají vycházejíce ze způsobů

popsaných v literatuře jako je například J. Amer. Chem Soc. (1940), 62, 3208; Zh. Obshch. Khim. (1953), 23, 121-122 nebo J. Org. Chem. (1974), 1239-1243;

-pokud A představuje zbytek karbazolyl, kyseliny obecného vzorce (VIM) se získají vycházejíce vycházejíce ze způsobů popsaných v literatuře jako je například J. Amer. Chem Soc., (1941), 63, 1553-1555; J. Chem. Soc. (1934), 1142-1144; J. Chem. Soc. (1945), 945-956; nebo Can. J. Chem. Soc. (1982), 945-956; a

-pokud A představuje zbytek typu 4-(4-hydroxyfenyl)-fenyl, pak je možno uvést referenci například na následující publikace: Synthesis, (1993) 788-790.

Příprava sloučenin obecného vzorce (VIII)

Pokud R^1 a R^2 představují oba dva H, chráněné aminokyseliny obecného vzorce (VIII) jsou buď komerční nebo se získají pomocí ochrany komerčních aminokyselin skupinami typu karbamátu způsoby známými odborníkovi v oboru.

Pokud alespoň jeden z R^1 a R^2 není H a přitom $n = 0$, chráněné aminokyseliny obecného vzorce (VIII) s získají v jednom kroku, schéma 6.1, alkylací, v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran za nízké teploty, komerčních sloučenin obecného vzorce (VIII) za pomoci 3 ekvivalentů butyllithia a přibližně jednoho ekvivalentu halogenovaného derivátu obecného vzorce (VIII.ii) ve kterém R^1 představuje zbytek typu alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl nebo aylalkyl a Hal atom halogenu. V závislosti na případě může být také prováděna druhá alkylace (která není znázorněna ve schématu 6.1), postupující obdobným způsobem, což takto umožní

získání sloučeniny obecného vzorce (VIII) ve kterých ani R^1 ani R^2 nepředstavuje H.

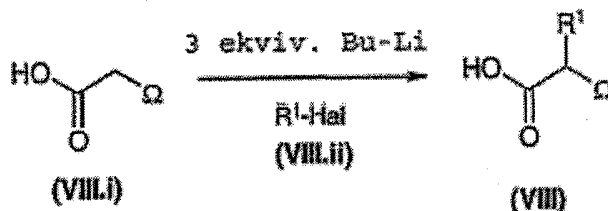


Schéma 6.1

Příprava imidazolů, thiazolů a oxazolů obecného vzorce (IX)

Příprava meziproductů obecného vzorce (IX) je popsána v přihlášce vynálezu WO 9858934 (viz zejména strany 10 až 50 a dále příklady tohoto dokumentu) nebo se provádí na základě analogie, vycházející z výchozích komerčních produktů.

Příprava chráněných alkoholů obecného vzorce (X)

Příprava sloučenin obecného vzorce (X) odvozených od imidazolů

Kyselina obecného vzorce (X.i) se postupně zpracovává, schéma 8.1, pomocí CS_2CO_3 , sloučeniny obecného vzorce (V.ii) a pomocí NH_4OAc pro získání sloučeniny obecného vzorce (X). Reakční podmínky jsou analogické podmínkám popsaným výše pro tento typ syntézy.

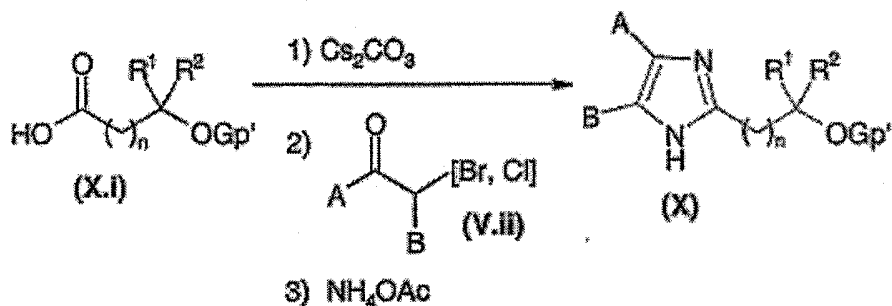


Schéma 8.1

Příprava sloučenin obecného vzorce (X) odvozených od thiazolů

Kyanový derivát obecného vzorce (X.ii) se zpracovává, schéma 8.2, pomocí H_2S pro získání odpovídajícího thiokarboxamidu obecného vzorce (X.iii), který, kondenzovaný na sloučeninu obecného vzorce (V.ii), umožňuje získání sloučenina obecného vzorce (X). Reakční podmínky jsou analogické podmínkám popsaným výše (schéma 5.3) pro tento typ syntézy.

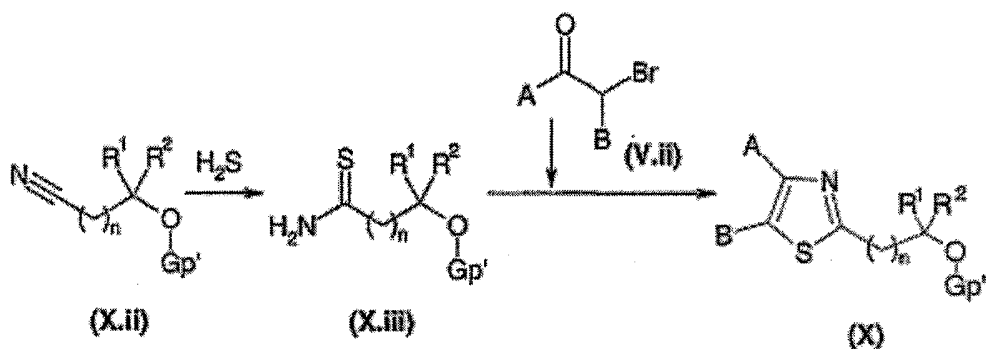


Schéma 8.2

Příprava kyselin obecného vzorce (XXXVI)

Nekomerční kyseliny obecného vzorce (XXXVI) se získají vycházejíce ze způsobů popsaných v literatuře nebo z podobných způsob, který si odborník v oboru může snadno upravit. Zejména

- pokud A představuje zbytek fenothiazinyl, kyseliny obecného vzorce (XXXVI) se získají vycházejíce ze způsobů popsaných v literatuře : J. Org. Chem., (1956), 21, 1006; Chem. Abstr., 89, 180029 a Arzneimittel Forschung (1969), 19, 1193.

- pokud A představuje zbytek difenylamin, kyseliny obecného vzorce (XXXVI) se získají vycházejíce ze způsobů popsaných v literatuře: Chem Ber., (1986), 119, 3165-3197; J Heterocyclic. Chem. (1982)., 15, 1557-1559; Chem. Abstr., (1968), 68, 68730x; nebo vycházejíce z adaptace těchto způsobů odborníkem v oboru;

- pokud A představuje zbytek typu 4-(4-hydroxyfenyl)-fenyl, kyseliny obecného vzorce (XXXVI) se získají vycházejíce ze způsobů popsaných v literatuře jako je například Tetrahedron Lett. (1968), 4739 nebo J. Chem. Soc. (1961), 2898.

- pokud A představuje zbytek karbazolyl, kyseliny obecného vzorce (XXXVI) se získají vycházejíce ze způsobů popsaných v literatuře jako je například J. Amer. Chem., (1946), 68, 2104 nebo J. Het. Chem. (1975), 12, 547-549.

- pokud A představuje zbytek typu benzopyranu nebo benzofuranu, kyseliny obecného vzorce (XXXVI) se získají

vycházejíce ze způsobů popsaných v literatuře jako je například Syn. Commun. (1982), 12(8), 57-66; J. Med. Chem. (1995), 38(15), 2880-2886; nebo Helv. Chim. Acta. (1978), 61, 837-843.

- pokud A představuje zbytek indolinylyl nebo tetrahydrochinolylyl, kyseliny obecného vzorce (XXXVI) se získají vycházejíce ze způsobů popsaných v literatuře jako například J. Med. Chem. (1997), 40, (7), 1049-1062; Bioorg. Med. Chem. Lett. (1997), 1519-1524; Chem. Abstr. (1968), 69, 43814k; nebo Chem. Abstr. (1966), 66, 17538c.

Je zřejmé, že funkční skupiny fenol, amin nebo anilin vzniké na základě povahy substituentů na zbytku A sloučenin obecného vzorce (XXXVI) mohou vést odborníka v oboru k tomu, aby k popsaným krokům syntézy přidal kroky vytvoření nebo odstranění ochranných skupin funkčních skupin, aby tato funkční skupiny neinterferovaly se zbývajícímí složkami chemické syntézy.

Pokud nejsou definovány jiným způsobem, všechny vědecké a technické výrazy zde používané mají stejný význam jako je význam, ve kterém jej běžně chápe obvyklý odborník v oboru, do kterého spadá předložený vynález. Kromě toho všechny publikace, přihlášky vynálezů, všechny vynálezy a všechny další reference které jsou zde uvedeny, jsou zahrnuty jako reference.

Následující příklady jsou uvedeny pro ilustraci výše uvedených způsobů a nemohou být v žádném případě považovány za omezení rozsahu předmětu předloženého vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: Hydrochlorid 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[2-(methylamino)ethyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenolu

1.1) 2-kyanoethyl(methyl)karbamát terc.-butylu

0,1 mol N-methyl- β -alaninnitril se rozpustí v dichlormethanu (100 ml) obsahujícím 20,9 ml (0,12 mol) diisopropylethylaminu. Směs se ochladí na teplotu 0 °C a potom se přidá ve frakcích Boc-O-Boc (26,2 g; 0,12 mol) a směs se ponechá za míchání jednu noc za teploty okolí. Reakční směs se potom vleje do ledové vody a extrahuje se v dichlormethanu. Organická fáze se promývá postupně 10 % vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou a potom nakonec nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se potom suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za vakua. Získaný červenohnědý olej se používá bez dalších úprav v následujícím kroku.

1.2) 3-amino-3-thioxopropyl(methyl)karbamát terc.-butylu

43,4 mmol meziproduktu 1.1 se rozpustí v ethanolu (40 ml) obsahujícím triethylamin (6,1 ml). Potom se směsí nechá probublávat H_2S po dobu 3 hodin před odpařením rozpouštědel do sucha. Očekávaný produkt se získá po chromatografii v koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo : 50 % ethylacetátu v heptanu) ve formě čirého oranžového oleje. Krystalizace tohoto oleje v diisopropyletheru bílou pevnou látku s výtěžkem 15 %

Teplota tání : 104 °C.

1.3) 4-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-N-((1,1-dimethylethoxy)-karboxyl)-N-methyl-2-thiazolethanamin

Meziprodukt 1.2 (2,11 mmol) a brom-1-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)ethanon (6,9 g; 2,11 mmol) se rozpustí v toluenu (75 ml) pod argonovou atmosférou a potom se směs míchá za teploty okolí po dobu 12 hodin. Reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 4 hodin. Po odpaření rozpouštědel se residuum zředí pomocí dichlormethanu a promývá se nasyceným roztokem NaCl. Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za vakua. Očekávaný produkt pak krystalizuje ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 204 °C.

1.4) Hydrochlorid 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[2-(methylamino)ethyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol

1,95 mmol meziproduktu 1.3 se rozpustí v ethylacetátu (20 ml). Roztok se ochladí na teplotu 0 °C a potom se nechá směsí probublávat plynný HCl po dobu 10 minut. Směs se nechá zahřát se na teplotu okolí za jejího neustálého míchání. Po provedení filtrace a sušení za vakua se očekávaný produkt získá ve formě bílých krystalů které se promývají etherem. Kvantitativní výtěžek.

Teplota tání : 206-208 °C.

Příklad 2 : 2,6-diterc.-butyl-4-[4-(hydroxymethyl)-1,3-oxazol-2-yl]fenol

Tato sloučenina může být získána způsobem podle procedury analogické způsobu, který je popsán pro meziprodukt 1.C přihlášky vynálezu PCT WO 99/09829 ve kterém ethylbrompyruvát nahrazuje 4-chloracetoacetát a izolovaný esterový meziprodukt se potom redukuje za pomoci DIBAL v dichlormethanu za teploty 0 °C. Reakční směs se potom zpracovává vodným roztokem NH₄Cl a filtruje se přes celit. Extrahuje se směsí 50/50 dichlormethanu a ethylacetátu. Po dekantaci, sušení nad síranem hořečnatým, filtraci a odpaření filtrátu, umožňuje krystalizace v ethanolu získání očekávaného produktu ve formě bílého prášku.
Teplota tání : 167-168 °C.

Příklad 3 : Hydrochlorid 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[1-(methylamino)ethyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenolu

3.1) N'-(terc.-butoxykarbonyl)-N'-methylalaninamid

12 mmol Boc-N-Me-DL-Ala-OH se rozpustí v dimethoxyethanu. Po kapkách se potom přidá N-methylmorfolin a potom iso-butylchlorformiát. Po 15 minutách míchání uvedené směsi za teploty -15 °C se směsí nechá probublávat čpavek (NH₃) a potom potom se míchání směsi nechá pokračovat za této teploty přes noc. Získaný precipitát se filtruje. Produkt se po sušení použije bez dalšího zpracování v následujícím kroku.

3.2) 2-amino-1-methyl-2-thioxoethyl(methyl)karbamát terc.-butylu

Tato sloučenina se získá reakcí s P_2S_5 za podmínek popsanych v příkladu 12, krok- 12.2.

3.3) 1-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]ethyl(methyl)karbamát terc.-butylu

Meziprodukt 3.2 a brom-1-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)ethanon se kondenzují způsobem, který je analogický způsobu popsanému v kroku 1.3.

3.4) Hydrochlorid 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[1-(methylamino)ethyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenolu

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsany pro krok 1.4 v příkladu 1, meziprodukt 3.3 nahrazuje meziprodukt 1.3. Získá se očekávaný produkt ve formě bílého prášku.

Teplota tání : 236-237 °C.

Příklad 4 :

2,6-diterc.-butyl-4-[2-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol

4.1) Pivalát [4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methylu

Meziprodukt 4.1 se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 1, etapa 1.3, používající 2-(terc.-butylkarbonyloxy)thioacetamid namísto použití meziproduktu 1.2 a toluen nahrazuje benzen.

Očekávaná sloučenina se získá ve formě bílé pevné látky s výtěžkem 100 %.

Teplota tání 114,6-116,0 °C.

4.2) 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(hydroxymethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol:

Meziprodukt 4.1 (1,25 mmol) se rozpustí v methanolu (20 ml). Roztok se ochladí s využitím ledové lázně a potom se po kapkách přidá roztok NaOH 1N. Směs se nechá zahřát se na teplotu okolí za jejího neustálého míchání. Po odpaření do sucha a zředění residua vodou se roztok neutralizuje za pomoci kyseliny citrónové a extrahuje se pomocí dichlormethanu. Organická fáze se promývá pomocí nasyceného vodného roztoku chloridu sodného před sušením nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za vakua. Získá se tím bílá pevná látka s výtěžkem 88 %.

Teplota tání : 126,4-127,4 °C.

4.3) 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol:

Meziprodukt 4.2 (1 ekvivalent) se methyluje reakcí s 1,1 ekvivalenty jodomethylu v přítomnosti 2 ekvivalentů triethylaminu, reakce se provádí v tetrahydrofuranu. Získá se tmavě krémově zbarvený prášek.

Teplota tání : 115,8-117 °C.

Příklad 5 : Hydrochlorid 2,6-diterc.-butyl-4-{4-[(methylamino)methyl]-1,3-oxazol-2-yl}fenolu.

5.1) 2,6-diterc.-butyl-4-[4-(brommethyl)-1,3-oxazol-2-yl]fenol:

Sloučeniny podle příkladu 2 (4,70 mmol) se rozpustí v dichlormethanu (30 ml). Po přidání CBr_4 (2,02 g; 6,10 mmol), se reakční směs ochladí na teplotu 0 °C. Ve frakcích se potom přidá PPh_3 (1,48 g; 5,63 mmol) a potom se směs ponechá zahřát se na teplotu okolí. Reakční směs se potom vleje do ledové vody před její extrakcí v dichlormethanu. Organická fáze se promývá solným roztokem před sušením nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za vakua. Získaný surový olej je dostatečně čistý k tomu, aby mohl být použit přímo v následujícím kroku.

5.2) Hydrochlorid 2,6-diterc.-butyl-4-{4-[(methylamino)methyl]-1,3-oxazol-2-yl}fenol

33 mmol methylaminu (roztok 2M v THF) se rozpustí v acetonitrilu (50 ml). 5,48 mmol meziprojektu 5.1, který je rozpuštěn v acetonitrilu (50 ml) se přidá za teploty 0 °C a potom se směs nechá za míchání za teploty okolí po dobu 3 hodin. Rozpouštědla se potom odpaří a potom residuum se rozdělí mezi ethylacetát a vodný roztok 10 % NaHCO_3 . Organická fáze se promývá solným roztokem před sušením nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za vakua. Hydrochlorid se potom získá tím, že se báze rozpustí v etheru a přidá se 1,2 ml 1N roztoku HCl v etheru. Po provedení filtrace a promývání vytvořené pevné látky etherem se získá tmavě oranžový prášek.

Teplota tání : dochází k dekompozici za teploty 150 °C.

Příklad 6 :

N-([4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl}acetamid

6.1) {4-[3,5-di(terc.-butyl)-4-hydroxyfenyl]-1,3-thiazol-2-yl)methylkarbamát benzylu

Tato sloučenina se připraví způsobem podle experimentálního protokolu popsaného v přihlášce vynálezu WO 98/58934 (viz příprava meziproduktů 26.1 a 26.2), používající Z-Gly-NH₂ namísto N-Boc sarkosinamid. Očekávaná sloučenina se získá ve formě bledě žlutého oleje s výtěžkem 99 %. MH + = 453,20

6.2) 4-[2-(aminomethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(terc.-butyl)fenol:

Do roztoku 0,106 g (1,1 mmol) meziproduktu 6.1 v 10 ml methanolu se přidá po kapkách 0,1 ml 40 % roztoku hydroxidu draselného. Po jedné noci za míchání za teploty zpětného toku se reakční směs koncentruje za vakua a residuum se zředí pomocí dichlormethanu a promývá se roztokem HCl 1N a potom 50 ml nasyceného roztoku NaCl. Organická fáze se oddělí a suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za vakua. Očekávaný produkt se získá po chromatografii v koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo : 5 % ethanolu v dichlormethanu) ve formě kaštanově hnědé pěny s výtěžkem 76 %.

MH + = 319,29.

6.3) N-([4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl}acetamid

Meziprodukt 6.2 (2 mmol) se rozpustí v dichlormethanu (20 ml). Přidá se triethylamin (3 mmol) a směs se ochladí na teplotu 0 °C. Potom se po kapkách přidá acetylchlorid (3 mmol). Po ukončení přidávání se směs nechá zahřát na teplotu okolí a míchá se jednu noc za této teploty před vlitím do ledové vody. Vodná fáze se extrahuje pomocí dichlormethanu a získaná organická fáze se promývá solným roztokem před sušením nad síranem hořečnatým. Po provedení filtrace a odpaření rozpouštědel se získá očekávaný produkt po chromatografii v koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo : 3 % ethanolu v dichlormethanu) a to s výtěžkem 79 %. Tmavě krémově zabarvená pěna. MH + = 361,2.

Příklad 7 :

[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát ethylu

Roztok obsahující meziprodukt 6.2 popsany výše (5 mmol) a 5 ml 1N roztoku hydroxidu sodného se ochladí na teplotu 10 °C. Současně se přidá ethylchlorformiát (5 mmol) a 2,5 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného. Po 16 hodinách míchání za teploty 23 °C se přidá přibližně 0,5 ml roztoku koncentrované kyseliny chlorovodíkové (přibližně 11 N) pro úpravu pH na hodnotu 4-5. Získaný olej se extrahuje ethylacetátem (2 x 5 ml), promývá vodou a potom se suší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědla se potom odpaří a očekávaný produkt se získá ve formě bílých krystalů. MH + = 391,2.

Příklad 8 :

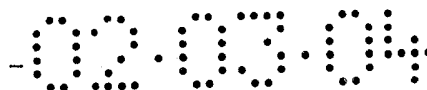
2,6-diterc.-butyl-4-[2-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol

8.1) 4-[2-(brommethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-diterc.-butylfenol:

Rozpustí se 1,5 g (4,70 mmol) meziproduktu 4.2, 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(hydroxymethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenolu, v dichlormethanu (30 ml). Po přidání CBr_4 (2,02 g; 6,10 mmol), se reakční směs ochladí na teplotu 0 °C. Ve frakcích se přidá PPh_3 (1,48 g; 5,63 mmol) a potom se směs ponechá zahřát se na teplotu okolí. Reakční směs se potom vleje do ledové vody před její extrakcí v dichlormethanu. Organická fáze se promývá solným roztokem před sušením nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za vakua. Očekávaný produkt se získá po chromatografii v koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo : 30 % ethylacetátu v heptanu), pro získání kaštanově hnědého oleje s výtěžkem 92 %. Tento produkt je dostatečně čistý pro jeho použití přímo v následujícím kroku. MH + = 382,20.

8.2) 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(morfolin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol:

1,57 mmol morfolinu a 0,4 ml (2,62 mmol) triethylaminu se rozpustí v dimethylformamidu (15 ml). Potom se přidá 0,400 g (1,05 mmol) meziproduktu 8.1 rozpuštěného v dimethylformamidu (5 ml) a potom se směs nechá míchat za teploty okolí po dobu 18 hodin. Reakční směs je potom vleje do ledové vody a extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promývá solným roztokem před sušením nad síranem hořečnatým, filtruje se a



koncentruje za vakua. Očekávaný produkt se získá po chromatografii v koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo : 50 % ethylacetátu v heptanu), pro získání oranžového oleje s výtěžkem 92 %. Získá se jasně krémově zbarvené krystaly.

Teplota tání : 136,7-137,2 °C.

Příklad 9 :

2,6-diterc.-butyl-4-[2-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsáný pro příklad 8, thiomorfolin nahrazuje morfolin v druhém kroku. Získá se očekávaný produkt ve formě jasně oranžové pevné látky.

Teplota tání : 153,4-154,6 °C.

Příklad 10 : 4-[2-(anilinomethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-diterc.-butylfenol :

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsáný pro příklad 8, anilin nahrazuje morfolin v druhém kroku. Získá se očekávaný produkt ve formě hnědých krystalů.

Teplota tání : 147,2-148,0 °C.

Příklad 11 :

2,6-diterc.-butyl-4-(2-{[[2-(dimethylamino)ethyl]-(methyl)amino]methyl}-1,3-thiazol-4-yl)fenol

11.1) Hydrochlorid 4-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-N-methyl-2-thiazolmethanamin

Tato sloučenina se získá používající experimentální protokol, shodný se způsobem použitým v krocích 14.1 a 14.4 v příkladu 14 (viz dále).

11.2) 2,6-diterc.-butyl-4-(2-[[[2-(dimethylamino)ethyl]-(methyl)amino]methyl]-1,3-thiazol-4-yl)fenol

Do roztoku 1 mmol meziprojektu 11.1 v 20 ml dimethylformamidu se po kapkách přidá za teploty okolí pod argonovou atmosférou 5 mmol triethylaminu a dále mírný přebytek (1,2 mmol) N-dimethyl-N-(2-chlorethyl)aminu. Po 24 hodinách míchání za teploty 80 °C se reakční směs vleje do ledové vody. Směs se extrahuje ethylacetátem, promývá nasyceným roztokem NaCl, suší se nad síranem hořečnatým a roztok se koncentruje. Očekávaný produkt se získá po chromatografii v koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo : od dichlormethanu obsahujícího 5 % ethanolu obsahujícího stopové množství čpavku až po dichlormethan obsahující 5 % ethanolu a stopové množství čpavku). Po odpaření, dávají čisté frakce viskózní kaštanově hnědý olej. MH + = 404,26.

Příklad 12 : Hydrochlorid 2,6-diterc.-butyl-4-{5-methyl-2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenolu

12.1) N-Boc-sarkosinamid

15,0 g (0,120 mol) hydrochloridu sarkosinamidu (N-Me-Gly-NH₂ . HCl) se rozpustí v dichlormethanu obsahujícím 46,2 ml (0,265 mol) diisopropylethylamin. Směs se ochladí na teplotu

0 °C a potom se přidá ve frakcích Boc-O-Boc (28,8 g; 0,132 mol) a směs se ponechá za míchání jednu noc za teploty okolí. Reakční směs se potom vleje do ledové vody a extrahuje se v dichlormethanu. Organická fáze se promývá postupně 10 % vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou a potom nakonec nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se potom suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za vakua. Získaný produkt se čistí krystalizací v diisopropyletheru pro získání bílé pevné látky s výtěžkem 72 %.

Teplota tání : 103 °C.

12.2) 2-([(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]methyl}amino-ethanthioamid

16,0 g (0,085 mol) meziproduktu 12.1 se rozpustí v dimethoxyethanu (500 ml) a získaný roztok se ochladí na teplotu 5 °C. Potom se přidá hydrogenuhličitan sodný (28,5 g; 0,34 mol) a potom po malých částech (P_2S_5)₂ (38,76 g ; 0,17 mol). Reakční směs se ponechá zahřát se na teplotu okolí za neustálého míchání po dobu 24 hodin. Po odpaření rozpouštědel za vakua se k residuu přidá 10 % vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a roztok se extrahuje za pomoci ethylacetátu. Organická fáze se promývá postupně 10 % vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou a potom nakonec nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se potom suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za vakua. Získaný produkt se čistí krystalizací v etheru pro získání pevné látky bílé barvy s výtěžkem 65 %.

Teplota tání : 150-151 °C.

12.3) Brom-1-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)propan-1-on

Tato sloučenina se získá jednoduchým způsobem reakcí 1-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)propan-1-onu (připraven vycházející z 2,6-diterc.-butylfenolu postupem podle Russ. J. Org. Chem. (1997), 33, 1409 - 1416) pomocí bromu v kyselině octové nebo také postupem podle protokolu popsaneho v jedné z následujících referencí : Biorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(3), 253 - 258; J. Med. Chem. (1988), 31 (10), 1910-1918; J. Am. Chem. Soc. (1999), 121, 24.

12.4) 5-methyl-4-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-N-[(1,1-dimethylethoxy)-karbonyl]-N-methyl-2-thiazolmethanamin

Meziprodukt 12.2 (4,3 g; 2,11 mmol) a meziprodukt 12.3 (2,11 mmol) se rozpustí v toluenu (75 ml) pod argonovou atmosférou a potom se směs míchá za teploty okolí po dobu 12 hodin. Reakční směs se zahřeje na teplotu zpětného toku po dobu 4 hodin. Po odpaření rozpouštědel se residuum zředí ethylacetátem a promývá 10 % roztokem NaHCO_3 a potom nasyceným roztokem NaCl . Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za vakua. Očekávaný produkt se získá po chromatografii v koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo : 30 % ethylacetátu v heptanu). Izolovaný olej se používá bez dalších úprav v následujícím kroku.

12.5) Hydrochlorid 2,6-diterc.-butyl-4-(5-methyl-2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl)fenolu

Tato sloučenina se získá ve formě bílého prášku postupem podle experimentálního protokolu analogického způsobu použitému v kroku 1.4 v příkladu 1.

Teplota tání : 140-142 °C.

Příklad 13 : Hydrochlorid 1-[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methanaminu

13.1) 2-chlor-1-(10H-fenothiazin-2-yl)ethanon

2-chlor-1-[10-(chloracetyl)-10H-fenothiazin-2-yl]ethanon se připraví vycházejíce z fenothiazinu způsobem podle protokolu popsaného v literatuře (J. Heterocyclic. Chem. (1978), 15, 175 a Arzneimittel Forschung, (1962), 12, 48), který je následovaný reakcí deprotektce kyselém prostředí (kyselina octová a kyselina chlorovodíková) skupiny chloracetyl (a potom se provede ochrana skupiny v poloze 10 fenothiazinu pro provádění Friedel-Craftsovy reakce).

13.2) 2-amino-2-thioxoethylkarbamát benzylu

85 mmol Z-Gly-NH₂ se rozpustí v dimethoxyethanu (500 ml) a získaný roztok se ochladí na teplotu 5 °C. Potom se přidá hydrogen-uhličitan sodný (28,5 g; 0,34 mol) a potom se přidá v malých částech (P₂S₅)₂ (38,76 g; 0,17 mol). Reakční směs se ponechá zahřát se na teplotu okolí za neustálého míchání po dobu 24 hodin. Po odpaření rozpouštědel za vakua se k residuu přidá 10 % vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a roztok se extrahuje za pomoci ethylacetátu. Organická fáze se promývá postupně 10 % vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou a potom nakonec nasyceným roztokem chloridu

sodného. Organická fáze se potom suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za vakua. Získaný produkt se potom čistí krystalizací v etheru.

13.3) [4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát benzylu

Meziprodukts 13.1 a 13.2 se kopulují způsobem, který je analogický způsobu popsanému v kroku 1.3 v příkladu 1.

13.4) Hydrochlorid 1-[4-(10H fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methanaminu

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsaný pro krok 1.4 v příkladu 1, meziprodukt 13.3 nahrazuje meziprodukt 1.3. Po sušení za vakua se získá očekávaný produkt ve formě tmavě zeleného prášku.

Teplota tání : > 275 °C.

Příklad 14 :

N-{[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-N-methylacetamid

14.1) N-Boc-sarkosinamid

Příprava této sloučeniny již byla popsána výše v kroku 12.1 v příkladu 12.

14.2) 2- {[(1,1-dimethylethoxy) karbonyl]methyl}amino-ethanthioamid

Příprava této sloučeniny již byla popsána výše v kroku 12.2 v příkladu 12.

14.3) 4-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-N-[(1,1-dimethylethoxy)-karbonyl]-N-methyl-2-thiazolmethanamin

Meziprodukt 14.2 (4,3 g ; 2,11 mmol) a brom-1-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)ethanon (6,9 g ; 2,11 mmol) se rozpustí v benzenu (75 ml) pod argonovou atmosférou a potom se směs míchá za teploty okolí po dobu 12 hodin. Reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 4 hodin. Po odpaření rozpouštědel se residua zředí pomocí dichlormethanu a promývají nasyceným roztokem NaCl. Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za vakua. Očekávaný produkt se získá po chromatografii v koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo : 20 % ethylacetátu v heptanu) ve formě oleje, který velmi pomalu krystalizuje v ledničce s výtěžkem 28 %. Teplota tání : 126,5-127,3 °C.

14.4) Hydrochlorid 4-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-N-methyl-2-thiazolmethanaminu

1,95 mmol meziproduktu 14.3 se rozpustí v ethylacetátu (20 ml). Roztok se ochladí na teplotu 0 °C a potom se nechá směsí probublávat plynný HCl po dobu 10 minut. Směs se nechá zahřát se na teplotu okolí za jejího neustálého míchání. Po provedení filtrace a sušení za vakua se očekávaný produkt získá (kvantitativní výtěžek).

14.5) N-([4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)-N-methylacetamid

Tato sloučenina se získá způsobem podle protokolu, který je shodný s protokolem popsáním pro krok 6.3 v příkladu 6, meziprodukt 14.5 nahrazuje meziprodukt 6.2. Bílé krystaly.

Teplota tání : 132,3-133,1 °C.

Příklad 15 : Hydrochlorid 1-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-methoxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-N-methylmethanaminu

15.1) 4-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyfenyl]-N-[(1,1-dimethylethoxy)-karbonyl]-N-methyl-2-thiazolmethanamin

Meziprodukt 14.3 se methyloje působením methyljodidu v přítomnosti NaH v tetrahydrofuranu pro získání očekávaného produktu. Kaštanově hnědý olej, který se tímto způsobem získá, se použije bez dalších úprav v následujícím kroku.

15.2) Hydrochlorid 1-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-methoxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-N-methylmethanamid

Způsob přípravy sloučeniny je stejný jako způsob v kroku 14.4 v příkladu 14, meziprodukt 15.1 nahrazuje meziprodukt 14.3 a ethylacetát je nahrazen směsí ethylacetátu a etheru. Očekávaný produkt se získá ve formě jasně krémových krystalů.

Teplota tání : 218,4-219,6 °C.

Příklad 16: Hydrochlorid 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(ethylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenolu

Použitý experimentální protokol je identický s protokolem, který je používán v reakčních krocích 14.1 a 14.4 v příkladu 14, N-ethylglycinamid (J. Med. Chem. (1995), 38(21), 4244-4256) nahrazuje N-sarkosinamid v prvním z kroků. Získají se bílé krystaly.

Teplota tání : 232,4-234,6 °C.

Příklad 17 :

Hydrochlorid 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenolu

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsáný pro příklad 8, 4-fenylpiperazin nahrazuje morfolin v druhém kroku. Získají se jasné krémové krystaly.

Teplota tání : 225,3-226,9 °C.

Příklad 18 : Hydrochlorid 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenolu

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsáný pro příklad 8, N-methylhomopiperazin nahrazuje morfolin v druhém kroku. Získají se bílé krystaly.

Teplota tání : 222,1-225,4 °C.

Příklad 19 : Hydrochlorid N-{1-[4-(4-anilinofenyl)-1,3-thiazol-2-yl]ethyl}-N-methylaminu

19.1) 1-(4-anilinofenyl)ethanon

4-amino-acetofenon (4,87 g ; 36,0 mmol) se rozpustí v dimethylformamidu (75 ml). Potom se přidá 15 g (0,108 mol) uhličitanu draselného (který se předem suší za teploty 170 °C pod argonovou atmosférou), 7,236 g (36,0 mmol) jodobenzenu, 0,4 g práškové mědi a katalytické množství jodidu měďného. Reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 12 hodin. Poté, co se reakční směs ponechá ochladit na teplotu okolí, se směs filtruje na celitu a vleje se do ledové vody. Po provedení extrakce ethylacetátem se organická fáze promývá vodou před sušením nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za vakua. Získaný produkt se čistí krystalizací v heptanu pro získání žluté pevné látky s výtěžkem 53,4 %.

Teplota tání : 105 °C.

19.2) N-(4-acetylphenyl)-N fenylacetamid

Tato sloučenina se získá postupující způsob, který byl inspirován postupem v Tetrahedron (1980), 36, 3017 - 3019.

Meziprodukt 19.1 (60 mmol) se suspenduje v 150 ml acetanhydridu. Přidá se kyselina perchlorová 70 % (0,5 ml). Po zahřívání po dobu 15 minut na teplotu 70 °C se směs vleje na led a vzniklý precipitát se filtruje. Po sušení za vakua, opětném rozpuštění v dichlormethan a zpracování aktivním uhlím se suspenze filtruje přes celit a rozpouštědla se odpaří. Po ukončení krystalizace v heptanu se získá žlutá pevná látka s výtěžkem 54,2 %.

Teplota tání : 118-120 °C (hodnota v literatuře : 122-123 °C).

19.3) N-[4-(bromacetyl)fenyl]-N fenylacetamid

Meziprodukt 19.2 (0,633 g ; 2,5 mmol) se rozpustí v methanolu (20 ml) a přidá se 1 g (2,0 mmol) bromoční pryskyřice PVPHP (J. Macromol. Sci. Chem. (1977), A11, (3), 507 - 514). Po míchání pod argonovou atmosférou po dobu 4 hodin se směs filtruje a pryskyřice se vymývají methanolem. Po odpaření rozpouštědel z filtrátu a krystalizaci v methanolu se získá bílá pevná látka s výtěžkem 59 %.

Teplota tání : 152-153 °C.

19.4) (4-{4-[acetyl(fenyl)amino]fenyl}-1,3-thiazol-2-yl)methyl(methyl)karbamát terc.-butylu

Meziprodukt 19.3 (2,11 mmol) a meziprodukt 3.2 (2,11 mmol) se rozpustí v toluenu (75 ml) pod argonovou atmosférou a potom se směs míchá za teploty okolí po dobu 12 hodin. Reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 4 hodin. Po odpaření rozpouštědel se residuum zředí pomocí dichlormethanu a promývá se nasyceným roztokem NaCl. Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje se za vakua. Získaný očekávaný produkt se používá bez dalších úprav v následujícím kroku.

19.5) Hydrochlorid N-{1-[4-(4-anilinofenyl)-1,3-thiazol-2-yl]ethyl}-N-methylaminu

Meziprodukt 19.4 (1,5 mmol) se zpracovává pomocí koncentrovaného HCl (15 ml) a kyseliny octové (30 ml). Po zahřátí na teplotu zpětného toku se tato teplota udržuje po dobu 24 hodin a po odpaření rozpouštědel se residuum vyjme v

toluenu, rozpouštědla se znovu odpaří a potom se produkt krystalizuje v malém množství vody. Získá se šedivý prášek. Teplota tání : > 250 °C.

Příklad 20 : Hydrochlorid 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(isopropylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenolu

Meziprodukt 6.2 (2 mmol), v roztoku v methanolu (20 ml), se nechá reagovat s acetonem (2,2 mmol), NaBH₄ (2,2 mmol) v přítomnosti molekulárních sít. Produkt této reakce se potom přemění na hydrochlorid postupujícíe přitom způsobem, který je analogický postupu v kroku 1.4 v příkladu 1. Získají se bílé krystaly.

Teplota tání : 197,1-198,8 °C.

Příklad 21 : Hydrochlorid 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(cyklohexylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenolu

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsáný pro příklad 20, cyklohexanon nahrazuje aceton. Získají se bílé krystaly.

Teplota tání : 202,1-203,4 °C.

Příklad 22 : Hydrochlorid 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsáný pro příklad 8, N-isopropylpiperazin nahrazuje morfolin v druhém kroku. Získají se bílé krystaly.

Teplota tání : 238,4-239,7 °C.

Příklad 23 : Hydrochlorid N-methyl-1-[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]ethanaminu

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsáný pro krok 19.4 v příkladu 19, meziprodukt 13.1 nahrazuje meziprodukt 19.3, tento krok je následován etapou analogickou kroku 1.4 v příkladu 1 pro získání hydrochlorid. Získá se tmavě zelený prášek.

Teplota tání : > 250 °C.

Příklad 24 :

Hydrochlorid 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsáný pro příklad 8, N-ethylpiperazin nahrazuje morfolin v druhém kroku. Získají se bílé krystaly.

Teplota tání : 247,0 - 248,8 °C.

Příklad 25 :

Hydrochlorid N-{[4-(4-anilinofenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-N-ethylamin

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsáný pro kroky 14.1 a 14.4 v příkladu 14, N-ethylglycinamid (J. Med. Chem. (1995), 38 (21), 4244-56) nahrazuje sarkosinamid a meziprodukt 19.3 nahrazuje brom-1-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)ethanon. Získá se tmavě zelený prášek.

Teplota tání : > 250 °C.

Příklad 26 :

Hydrochlorid N-([4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)ethanaminu

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsáný pro kroky 14.1 a 14.4 v příkladu 14, N-ethyl-glycinamid (J. Med. Chem. (1995), 38 (21), 4244 - 56) nahrazuje sarkosinamid a meziprodukt 13.1 nahrazuje brom-1-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)ethanon. Získá se tmavě zelený prášek.

Teplota tání : > 250 °C.

Příklad 27 : Hydrochlorid 2,6-diterc.-butyl-4-(2-([4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]methyl)-1,3-thiazol-4-yl)fenolu

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsáný pro příklad 8, 4-dimethylaminopiperidin (J. Med. Chem. (1983), 26, 1218-1223 nebo J. Chem. Soc. (1957), 3165-3172) nahrazuje morfolin v druhém kroku. Získá se tmavě zelený prášek.

Teplota tání : 113,0-113,4 °C.

Příklad 28 : Hydrochlorid 1-([4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)piperidin-4-olu

28.1) 1-([4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)piperidin-4-ol

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsáný pro příklad 8, hydrochlorid piperidin-4-onu (J. Org.

Chem. (1949), 14, 530-535) nahrazuje morfolin a dodatečné 2 ekvivalenty triethylaminu se použijí v druhém kroku. Získaný produkt se použije bez dalších úprav a čištění v následujícím kroku.

28.2) Hydrochlorid 1-([4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)piperidin-4-olu

Meziprodukt 28.1 se redukuje na alkohol působením NaBH_4 v methanolu. Poté, co je reakce ukončena se do reakční směsi přidá dichlormethan a slaná voda. Vodná fáze se extrahuje pomocí dichlormethanu a promývá vodou solným roztokem. Spojené organické fáze se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří.

Výše získaný produkt se rozpustí v ethylacetátu a roztok se ochladí na teplotu 0°C . Pomalu se přidá 1N roztok HCl v etheru (3 ekvivalenty), přitom se směs udržuje na teplotě 0°C po dobu přidávání a potom se směs ponechá zahřát se na teplotu okolí, přitom míchání se udržuje po dobu dalších 12 hodin. Očekávaný produkt se získá ve formě bílé pevné látky. Teplota tání : $215,4-218,2^\circ\text{C}$.

Příklad 29:

2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 4-methylpentylu

29.1) N-([(4-methylpentyl)oxy]karboxyl)- β -alanin

Triphosgene s teplotou 23°C (5,3 g; 0,019 mol) se přidá do roztoku obsahujícího 4-methyl-1-pentanol (5 g; 0,049 mol) v

80 ml dichlormethanu. Směs se ochladí na teplotu 0 °C a potom se přidá po kapkách pyridin (3,8 g; 0,049 mol). Směs se zahřeje na teplotu 23 °C a míchání pokračuje po dobu 2 hodin. Rozpouštědla se odpaří pomocí rotační odpary. Získaná bílá pevná látka se filtruje na fritě po jejím rozetření v etheru. Ether z filtrátu se odpaří.

Směs obsahující β -alanin (4,4 g, 0,049 mol) a 50 ml 1N roztoku hydroxidu sodného se ochladí na teplotu 10 °C. Do směsi se současně přidá 4-methylpentylkarbonát chlorid, čerstvě připravený krátce před tím a 50 ml roztok hydroxidu sodného 1N o teplotě 5 °C se přidá do směsi β -alaninu a hydroxidu sodného připravené výše uvedeným způsobem. Po 16 hodinách míchání za teploty 23 °C se přidá přibližně 80 ml roztoku kyseliny chlorovodíkové (přibližně 1N) pro úpravu pH na hodnotu 4-5 až do získání lehkého bílého precipitátu. Reakční směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 50 ml) a extrakt se promývá vodou a potom se suší nad síranem hořečnatým. Získá se bezbarvý olej (7,2 g; výtěžek 68 %).

^1H NMR (δ ppm, DMSO) : 0,85 (dq, 6H); 1,15 (m, 2H); 1,49-1,53 (m, 3H); 2,35 (t, 2H); 3,14-3,19 (m, 2H); 3,88-3,91 (m, 2H); 7,04 (s, 1H); 12 (s, 1H)

29.2) 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 4-methylpentylu

Směs meziproduktu 29.1 (4,52 g; 0,021 mol) a uhličitanu cesného (3,4 g; 0,0105 mol) v 35 ml methanolu se míchá za teploty 23 °C po dobu 1 hodiny. Methanol se odstraní odpařením za sníženého tlaku v rotační odparce. Směs takto

získaná se rozpustí v 70 ml dimethylformamidu a potom se přidá 2-brom-4-fenylacetofenon (5,7 g; 0,021 mol). Po 16 hodinách míchání se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Směs takto získaná se vyjme v ethylacetátu a potom se filtruje bromid cesný. Ethylacetát z filtrátu se odpaří a reakční olej se vyjme ve směsi xylenů (300 ml) a octanu amonného (32 g; 0,42 mol). Směs se zahřívá na teplotu zpětného toku po přibližně jednu a půl hodiny za odvádění vznikající vody za pomoci Dean-Starkova přístroje a potom se po ochlazení vleje do reakční směsi směs ledové vody a ethylacetátu. Po dekantaci se organická fáze promývá nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, potom se směs suší nad síranem hořečnatým a potom se odpaří za vakua. Po čištění v koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo : ethylacetát-heptan / 5-5 až 10-0), získá se prášek bílé barvy (výtěžek 10 %).

Teplota tání : 128,3 °C. MH + = 392,3.

Sloučeniny z příkladů 30 až 43 se získají způsoby podle procedur analogických způsobům, které byly popsány pro příklad 29 nebo výše uvedeny v části nazvané " Příprava sloučenin obecného vzorce (I) ".

Příklad 30 :

2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 3,3-dimethylbutylu

Teplota tání : 119,2 °C. MH + = 385,3.

Příklad 31 :

2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát isopentylu



Teplota tání : 128-130 °C. MH + = 378,3.

Příklad 32 :

2-[4-(4'-brom-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát hexylu

Teplota tání : 138-140 °C. MH + = 470,2.

Příklad 33:

2-[4-(4-terc.-butylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu

Teplota tání : 173 °C. MH + = 378,2.

Příklad 34 :

2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 3,3-dimethylbutylu

Teplota tání : 98,4 °C. MH += 392,15.

Příklad 35:

2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát hexylu

Teplota tání : 110-114 °C. MH + = 385,3.

Příklad 36 :

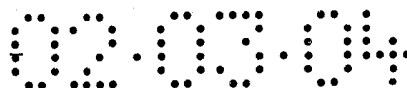
2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 4,4,4-trifluorbutylu

Teplota tání : 148,3 °C. MH + = 411,3.

Příklad 37 :

2-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát hexylu

Teplota tání : 197,4 °C. MH + = 444,4.



Příklad 38 :

2-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 3,3-dimethylbutylu

Teplota tání : 118-120 °C. MH + = 441,3.

Příklad 39:

2-[4-(4-methoxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 3,3-dimethylbutylu

Teplota tání : 116,8 °C. MH + = 346,2.

Příklad 40 :

2-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu

Teplota tání : 177,5 °C. MH + = 450,3.

Příklad 41 :

2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu

Teplota tání : 122,4 °C. MH + = 391,2.

Příklad 42:

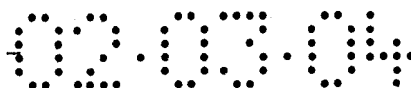
2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 2-fenylthylu

Teplota tání : 142-143 °C. MH + = 412,2.

Příklad 43 :

2-[4-(4'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 149,3 °C. MH + = 382,2.



Příklad 44 :

2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

44.1) 1-(1,1'-bifenyl-4-yl)propan-1-on

Za teploty zpětného toku se po dobu 4 hodin zahřívá směs obsahující kyselina fenylboritou (6,1 g; 50 mmol), 4'-brompropiofenon (10,65 g; 50 mmol), uhličitan sodný (5,3 g; 50 mmol) a chlorid paladnatý (500 mg, 2,8 mmol) v 300 ml vody. Potom se přidá kyselina boritá (1 g; 0,8 mmol) a směs se potom zahřívá po dalších 30 minut. Do směsi ochlazené na teplotu 23 °C se přidá 250 ml ethylacetátu a potom se směs filtruje na fritě a potom přes papír GFA. Filtrát se dekantuje a organická fáze se promývá nasyceným roztokem NaCl před sušením nad MgSO_4 a koncentrací pomocí rotační odparky. Precipitát se míchá po dobu 30 minut v 100 ml isopentanu a 5 ml dichlormethanu. Po provedení filtrace na fritě se pevná látka promývá v isopentanu. Získá se prášek krémové barvy (8,7 g; 83 %).

Teplota tání : 98-99 °C. MH + = 211,1

44.2) 1-(1,1'-bifenyl-4-yl)-2-brompropan-1-on

Meziprodukt 43.1 připraven výše se míchá s bromační pryskyřicí PVPHP (30 g; 2 mmol Br_3/g) v 120 ml toluenu po dobu 3 hodin za teploty přibližně 5 °C. Pak se přidá přibližně 15 g bromační pryskyřice a potom se směs míchá ještě dále po dobu 3 hodin za teploty 23 °C. Znovu se přidá přibližně 15 g pryskyřice a potom se směs nechá míchat po dobu 16 hodin. Pryskyřice se izoluje filtrací na fritě a

proplachuje se v toluenu a potom v dichlormethanu. Filtrát se koncentruje do sucha a získaný precipitát se míchá v isopropylacetátu po dobu 30 minut. Směs se filtruje na fritě a proplachuje se pomocí isopentanu. Získá se prášek krémové barvy (9,58 g; 87 %).

Teplota tání : 102-104 °C. MH + = 398,2.

44.3) N-(butoxykarbonyl)-β-alanin

Roztok obsahující β-alanin (8,9 g; 0,1 mol) a 100 ml 1N roztoku hydroxidu sodného se ochladí na teplotu 10 °C. Současně se přidá terc.-butylchlorformiát (13,66 g; 0,1 mol) a 50 ml 2N roztoku hydroxidu sodného. Po 16 hodinách míchání za teploty 23 °C se přidá přibližně 10 ml roztoku koncentrované kyseliny chlorovodíkové (přibližně 11 N) pro úpravu pH na hodnotu 4-5. Získaný olej se extrahuje v ethylacetátu (2 x 50 ml), promývá vodou a potom se suší nad síranem hořečnatým. Získaný produkt krystalizuje v isopentanu ve formě bílého prášku (výtěžek 68 %).

Teplota tání : 50,5 °C.

44.4) 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Směs N-(butoxykarbonyl)-β-alaninu (připravená v kroku 44.3; 3,27 g; 0,0173 mol) a uhličitanu cesného (2,81 g; 0,0087 mol) v 50 ml methanolu se míchá za teploty 23 °C po dobu 1 hodiny. Methanol se odstraní odpařením za sníženého tlaku v rotační odparce. Směs takto získaná se rozpustí v 50 ml dimethylformamidu a potom se přidá meziprodukt 44.2 (5 g;

0,0173 mol). Po 16 hodin míchání se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Směs takto získaná se vyjme v ethylacetátu a potom se bromid cesný filtruje. Ethylacetát z filtrátu se odpaří a reakční olej se vyjme ve směsi xylenů (80 ml) a octanu amonného (26,6 g; 0,35 mol). Směs se zahřívá za teploty zpětného toku po přibližně jednu a půl hodiny a za odvádění vznikající vody za pomoci Dean-Starkova přístroje a potom se po ochlazení do reakční směsi vleje směs ledové vody a ethylacetátu. Po dekantaci se organická fáze promývá nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, pak se suší nad síranem hořečnatým a potom se odpaří za vakua. Po čištění v koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo : CH_2Cl_2 - ethanol / 9 - 1), získá se bezbarvý olej, který krystalizuje ve směsi isopentanu a isopropyl-etheru. Po provedení filtrace a sušení se získá prášek bílé barvy (3,31 g, výtěžek 50 %).

Teplota tání : 143-144 °C. MH + = 378,2.

Sloučeniny z příkladů 45 až 49 se získají způsoby podle procedur analogických způsobům uvedeným pro příklad 44 nebo výše uvedených v kapitole nazvané " Příprava sloučenin obecného vzorce (I) ".

Příklad 45

: 2-[4-(4'-methyl-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 168,4 °C. MH + = 378,2.

Příklad 46 :

2-[4-(4'-chlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 164,2 °C. MH + = 398,2.

Příklad 47 :

2-[4-(2'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 113,8 °C. MH + = 382,2.

Příklad 48 :

2-{4-[4'-(methylthio)-1,1'-bifenyl-4-yl]-1H-imidazol-2-yl}ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 167,9 °C. MH + = 410,3.

Příklad 49: 2-[4-(2',4'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 105,7 °C. MH + = 430,2.

Příklad 50:

Hydrochlorid 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(propylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenolu

50.1) 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(propylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol :

Do balonu obsahujícího 20 ml bezvodého MeOH se pod inertní atmosférou přidá postupně 0,636 g (2,0 mmol) meziproduktu 6.2, 0,16 ml (2,2 mmol) propionaldehydu a 1 g předem aktivovaných práškových molekulárních sít 4 A. Reakční směs se intenzívně míchá po dobu 18 hodin před přidáváním po částech 0,083 g (2,2 mmol) NaBH. Míchání pokračuje po další 4 hodiny a potom se přidá 5 ml vody. Po uplynutí další čtvrt hodiny se molekulární síta filtrují a reakční směs se

extrahuje dvakrát 100 ml CH_2Cl_2 . Organická fáze se promývá postupně 50 ml vody a 50 ml solného roztoku před sušením nad síranem sodným, filtruje se a koncentruje se za vakua. Residuum se čistí v koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo : 30 % ethylacetátu v heptanu). Získá se žlutý olej, který se používá bez dalších úprav v následujícím kroku.

50.2) Hydrochlorid 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-
[(propylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol

Meziprodukt 50.1 se rozpustí v bezvodém etheru (15 ml). Roztok se ochladí na teplotu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom se přidá po kapkách a v přebytku roztok HCl 1N v etheru (0,6 ml). Směs se nechá zahřát se na teplotu okolí za jejího neustálého míchání. Po provedení filtrace, promývání etherem a potom isopentanem a po sušení za vakua se získá bělo-šedá pevná látka s výtěžkem 4 %.

MH + = 361,2.

Příklad 51 : Hydrochlorid N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-N-propylaminu

Použitý experimentální experimentální protokol je stejný jako je způsob popsáný pro krok 50.1 v příkladu 50, sloučenina podle příkladu 13 nahrazuje meziprodukt 6.2. Získá se žluto-zelená pevná látka s výtěžkem 32 %. MH + = 354,2.

Příklad 52 :

N-([4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)butan-1-amin

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsáný pro příklad 8, butylamin nahrazuje morfolin v kroku 8.2. Získá se žlutá pevná látka s výtěžkem 25,6 %.
Teplota tání : 139,0-141,0 °C.

Příklad 53 :

Hydrochlorid N-([4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)pentan-1-aminu

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsáný pro krok 50.1 v příkladu 50, sloučenina podle příkladu 13 a valeraldehyd nahrazuje meziprodukt 6.2 respektive propionaldehyd. Získá se pevná látka tmavé barvy s výtěžkem 38 %. MH + = 382,2.

Příklad 54 :

Hydrochlorid (R,S)-1-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)piperidin-3-olu

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsáný pro příklad 8, (R,S)-3-hydroxypiperidin nahrazuje morfolin v kroku 8.2. Získaný produkt ve formě báze se salifikuje podle protokolu popsáného pro krok 50.2 pro získání pevné látky jasné krémové barvy s výtěžkem 81 %.
Teplota tání : 126,9-130,1 °C.

Příklad 55 :

Hydrochlorid (R,S)-1-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)pyrrolidin-3-olu

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsáný pro příklad 8, (R,S)-3-hydroxypyrrolidin nahrazuje morfolin v kroku 8.2. Získaný produkt ve formě báze se salifikuje podle protokolu popsaneho pro krok 50.2 pro získání pevné látky jasné krémové barvy s výtěžkem 93 %.
Teplota tání : 79,8-83,3 °C.

Příklad 56 : [4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methanol

56.1) Pivalát [4-(10H fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyly

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro krok 1.3 v příkladu 1, používající 2-(terc.-butylkarbonyloxy)thioacetamid a 2-brom-1-[10-(chloracetyl)-10H-fenothiazin-2-yl]ethanon namísto použití meziproductu 1.2 a brom-1-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)ethanonu. Očekávaná sloučenina se získá ve formě nazelenalé pevné látky s výtěžkem 63,2 %.
Teplota tání : 120,0-122,0 °C.

56.2) [4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methanol:

Tato sloučenina se připraví vycházejíce z meziproductu 56.1 podle protokolu identického s protokolem popsáným pro krok 4.2 v příkladu 4. Očekávaná sloučenina se získá ve formě zelenavé pevné látky s výtěžkem 61 %.

Teplota tání : 145,0-147,0 °C.

Příklad 57 :

N,N-dimethyl-N-([4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)amin

57.1) 2-[2-(brommethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H fenothiazin

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro krok 8.1 v příkladu 8, používající meziprodukt 56.2 namísto použití meziproduktu 4.2. Očekávaná sloučenina se získá ve formě zeleno-žlutá nazlátkých blýskajících se krystalů s výtěžkem 42 %.

Teplota tání : 165-170 °C (dekomp.).

57.2) N,N-dimethyl-N-([4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)amin

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro krok 8.2 v příkladu 8 používající meziprodukt 57.1 a N,N-dimethylamin namísto použití meziproduktu 8.1 a morfolinu. Očekávaná sloučenina se získá ve formě žluté pevné látky s výtěžkem 41,8 %.

Teplota tání : 155,0-157,0 °C.

Příklad 58 : Hydrochlorid 2-{2-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazinu

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsáný pro příklad 8, meziprodukt 57.1 a N-methylpiperazin nahrazuje meziprodukt 8.1 a morfolin v kroku 8.2. Získaný

produkt ve formě báze se salifikuje podle protokolu popsaného pro krok 50.2 pro získání šedé pevné látky s výtěžkem 67 %.

Teplota tání : 210,0-212,0 °C.

Příklad 59 :

2-[2-(piperidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin

Použitý experimentální protokol je stejný jako je způsob popsaný pro příklad 8, meziprodukt 57.1 a piperidin nahrazuje meziprodukt 8.1 a morfolin v kroku 8.2. Získaný produkt ve formě báze se salifikuje podle protokolu popsaného pro krok 50.2 pro získání šedožluté pevné látky s výtěžkem 67 %.

Teplota tání : 186,0-188,0 °C.

Příklad 60 :

Hydrochlorid 2-[2-(piperazin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazinu

60.1) 4-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperazin-1-karboxylát terc.-butylu

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, používající meziprodukt 57.1 a N-terc.-butoxykarbonylpiperazin namísto meziproduktu 8.1 a morfolinu. Očekávaná sloučenina se získá s výtěžkem 81,2 %. MH + = 481,2.

60.2) Hydrochlorid 2-[2-(piperazin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazinu

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro krok 1.4 v příkladu 1, meziprodukt 60.1 nahrazuje meziprodukt 1.3. Očekávaná sloučenina se získá ve formě šedozelené pevné látky s výtěžkem 78,9 %.

Teplota tání : 210,0-215,0 °C.

Příklad 61 :

Hydrochlorid 1-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}azetidin-3-olu :

61.1) Hydrochlorid 1-(difenylmethyl)-3-hydroxyazetidinu

Aminodifenylmethan (55 g; 0,3 mol) a epichlorhydrin (23,5 ml; 0,3 mol) se smíchají v methanolu (200 ml). Směs se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 5 dnů. Methanol se potom odpaří pro získání béžové pevné látky. Tato pevná látka se potom filtruje a promývá se etherem pro získání bílé pevné látky s výtěžkem 45 %.

Teplota tání : 186,0-186,4 °C.

61.2) Azetidin-3-ol:

Meziprodukt 61.1 se rozpustí ve směsi ethanol / THF (7:3) do kterého se přidá voda pro získání dobrého rozpuštění. Atmosféra se vytěsňuje argonem a potom vodíkem před převedení teploty směsi na teplotu okolí a to pod tlakem 3 barů vodíku. Po provedení filtrace a promývání ethanolom se



rozpouštědla odpaří a vzniklá pasta se vyjme v etheru. Pevná látka takto vzniklá se filtruje a promývá etherem pro získání bílé pevné látky (výtěžek 86 %).
Teplota tání : 74,0-76,8 °C.

61.3) Hydrochlorid 1-[[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl]azetidin-3-olu

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, meziprodukt 61.2 nahrazuje morfolin v kroku 8.2. Získaný produkt ve formě báze se salifikuje podle protokolu popsaného pro krok 50.2 pro získání pevné látky jasné krémové barvy s výtěžkem 74 %.
Teplota tání : 124,2-126,5 °C.

Příklad 62:

2-[2-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, meziprodukt 57.1 nahrazuje meziprodukt 8.1 v kroku 8.2 pro získání bílé pevné látky s výtěžkem 86,0 %.
Teplota tání : 203,0-205,0 °C.

Příklad 63 :

2-[2-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, meziprodukt 57.1 a

thiomorfolin nahrazuje meziprodukt 8.1 a morfolin v kroku 8.2. Očekávaný produkt se získá ve formě žluté pevné látky s výtěžkem 80,8 %.

Teplota tání : 229,0-231,0 °C.

Příklad 64 : 2-{2-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, meziprodukt 57.1 a homopiperazin nahrazují meziprodukt 8.1 a morfolin v kroku 8.2. Očekávaný produkt se získá ve formě žluté pevné látky s výtěžkem 27,0 %.

Teplota tání : 135-137 °C.

Příklad 65 :

Hydrochlorid (3R)-1-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pyrrolidin-3-ol

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, (R)-3-pyrrolidinol nahrazuje morfolin v kroku 8.2. Získaný produkt ve formě báze se salifikuje podle protokolu popsaného pro krok 50.2 pro získání bílé pevné látky s výtěžkem 93 %.

Teplota tání : 162,0-164,6 °C.

Příklad 66: Hydrochlorid (3S)-1-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pyrrolidin-3-olu

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, (S)-3-pyrrolidinol

nahrazuje morfolin v kroku 8.2. Získaný produkt ve formě báze se salifikuje podle protokolu popsaneho pro krok 50.2 pro získání bílé pevné látky s výtěžkem 93 %.

Teplota tání : 162,8-165,9 °C.

Příklad 67 :

Hydrochlorid 2,6-di-terc.-butyl-4-[2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenolu

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, pyrrolidin nahrazuje morfolin v kroku 8.2. Získaný produkt ve formě báze se salifikuje podle protokolu popsaneho pro krok 50.2 pro získání pevné látky lomené bílé barvy s výtěžkem 73 %.

Teplota tání : 188,0-195,0 °C.

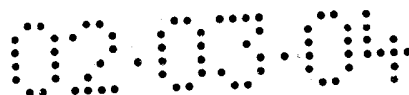
Příklad 68 : Hydrochlorid 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(butylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenolu

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, butylamin nahrazuje morfolin v kroku 8.2. Získaný produkt ve formě báze se salifikuje podle protokolu popsaneho pro krok 50.2 pro získání pevné látky lomené bílé barvy s výtěžkem 72 %.

Teplota tání : 179,7-180,2 °C.

Příklad 69 :

2-{2-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin



Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, meziprodukt 57.1 a N-ethylpiperazin nahrazují meziprodukt 8.1 a morfolin v kroku 8.2. Očekávaný produkt se získá ve formě bílé pevné látky s výtěžkem 57,7 %.

Teplota tání : 182,0-184,0 °C.

Příklad 70: Hydrochlorid N-methyl-N-([4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]methyl)aminu :

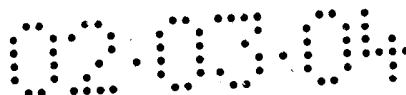
70.1) Methyl-([4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]methyl)karbamát terc.-butylu

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro krok 44.4 v příkladu 44, Boc-Sar-OH a 2-chlor-1-[10-(chloracetyl)-10H-fenothiazin-2-yl]ethanon (viz etapa 13.1 v příkladu 13) nahrazují N-(butoxykarbonyl)-β-alanin a meziprodukt 44.2, zatímco ethanol nahrazuje methanol v kroku 44.4. Očekávaný produkt se získá s výtěžkem 81,6 % a použije se bez dalších úprav v následujícím kroku.

70.2) Hydrochlorid N-methyl-N-([4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]methyl)amin

Meziprodukt 70.1 je zbaví ochrany před jeho přeměnou na odpovídající hydrochlorid postupující přitom způsobem, který je analogický postupu v kroku 1.4 v příkladu 1. Očekávaný produkt se získá ve formě kaštanově hnědého prášku s výtěžkem 53,7 %.

Teplota tání : 190,0-195,0 °C.



Příklad 71 :

[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát
methylylu

Sloučeniny podle příkladu 13 (0,622 g; 2,0 mmol) se rozpustí v dioxanu (100 ml) ochlazeném na teplotu 0 °C. Přidá se triethylamin a potom, po kapkách, se přidá methylchlorformiát (2,5 mmol). Reakční směs se potom ponechá za míchání po dobu 3 hodin za teploty okolí před vlitím do ledové vody a extrakci ethylacetátem. Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za vakua. Očekávaný produkt se čistí na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo : 10 % acetonu v dichlormethanu). Čistě frakce se spojí a rozpouštědla se odpaří pro získání pevné látky lomené bílé barvy s výtěžkem 46,0 %.
Teplota tání : 151-153 °C.

Příklad 72 :

[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát
butylu

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 71, používajíce N-butylchlorformiát namísto methylchlorformiátu. Očekávaný produkt se získá ve formě žluté pevné látky s výtěžkem 61,0 %.

Teplota tání : 186,0-188,0 °C.

Příklad 73 :

N-neopentyl-N-([4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)amin

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro krok 50.1 v příkladu 50, sloučenina podle příkladu 13 a pivalaldehyd nahrazují meziprodukt 6.2 a propionaldehyd. Očekávaný produkt se získá ve formě pevné látky lomené bílé barvy s výtěžkem 40,6 %.
Teplota tání : 172,0-174,0 °C.

Příklad 74 :

1-([4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)piperidin-4-ol.

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, meziprodukt 57.1 a 4-hydroxy-piperidin nahrazují meziprodukt 8.1 a morfolin v kroku 8.2. Očekávaný produkt se získá ve formě bílé pevné látky s výtěžkem 52,5 %.
Teplota tání : 205,0-207,0 °C.

Příklad 75 :

N-([4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)acetamid

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 6, sloučenina podle příkladu 13 nahrazuje meziprodukt 6.2 v kroku 6.3. Očekávaný produkt se získá ve formě žluté pevné látky s výtěžkem 25,0 %.

Teplota tání : 219,0-221,0 °C.

Příklad 76 :

N-([4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl]butanamid

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 6, sloučenina podle příkladu 13 a butanoylchlorid nahrazují meziprodukt 6.2 a acetylchlorid v kroku 6.3. Očekávaný produkt se získá ve formě žluté pevné látky s výtěžkem 47,2 %.

Teplota tání : 218,0-220,0 °C.

Příklad 77 :

2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(4-propylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol

77.1) Hydrochlorid 4-{[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl]piperazin-1-karboxylát terc.-butylu

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, N-Boc-piperazin nahrazuje morfolin v kroku 8.2. Získá se bledě oranžová pevná látka s výtěžkem 64 %.

Teplota tání : 108-109 °C.

77.2) Hydrochlorid 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(piperazin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenolu

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro krok 1.4, meziprodukt 77.1

nahrazuje meziprodukt 1.3. Bílá pevná látka se získá s výtěžkem 86 %.

Teplota tání : 255,4-257,7 °C.

77.3) 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(4-propylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro krok 50.1 v příkladu 50, meziprodukt 77.2 nahrazuje meziprodukt 6.2 a triethylamin v přebytku se přidá na počátku pro přeměnu meziproduktu 77.2 na odpovídající bázi. Očekávaný produkt se získá ve formě pevné látky lomené bílé barvy s výtěžkem 45 %.

Teplota tání : 236,5-238,2 °C.

Příklad 78 : Hydrochlorid 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[2-methyl-1-(methylamino)propyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenolu

78.1) N-(terc.-butoxykarbonyl)-N-methylvalin

N-methyl-D,L-valin (10,0 g; 0,0763 mol) se rozpustí ve směsi dioxan - voda (9 :1) (100 ml) obsahující triethylamin (13 ml). Směs se ochladí na teplotu 0 °C a potom se po částech přidá Boc-O-Boc (18,32 g; 0,0763 mol) a směs se ponechá za míchání jednu noc za teploty okolí. Reakční směs se potom vleje do ledové vody a extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promývá postupně 10 % vodným roztokem hydrogen uhličitanu sodného a vodou a potom nakonec nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se potom suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za vakua pro získání olejovitého produktu, který krystalizuje v petroleum

etheru. Očekávaný produkt se získá s výtěžkem 67 % a je použit bez dalších úprav a čištění v následujícím kroku.

Teplota tání : 83-85 °C.

78.2) N²-(terc.-butoxykarbonyl)-N²-methylvalinamid

Do meziproduktu 78.1 (11,8 g; 0,051 mol) v dichlormethanu (200 ml), se přidá postupně hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-karbodiimidu (9,777 g; 0,051 mol) a hydroxybenzotriazol (7,8 g; 0,051 mol). Potom se po kapkách přidá triethylamin (13 ml) a potom se směs nechá míchat po dobu 12 hodin za teploty okolí. Reakční směs se potom vleje do 10 % vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po dekantaci se organická fáze promývá vodou a potom nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se potom se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za vakua. Residuum se vyjme v methanolu předem nasyceném plynným čpavkem (150 ml). Směs se vloží do autoklávové pece s teplotou 50 °C a míchá se po dobu 4 dnů za této teploty. Methanol se odpaří a potom se produkt vyjme v dichlormethanu před jeho promýváním nasyceným roztokem chloridu sodného.

Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za vakua. Produkt se čistí rozetřením v etheru pro získání bílé pevné látky s výtěžkem 23,5 %.

Teplota tání : 181-183 °C.

78.3) 1-(aminokarbonothioyl)-2-methylpropyl(methyl)karbamát terc.-butylu

Tato sloučenina se připraví reakcí meziproduktu 78.2 s P_2S_5 za podmínek popsanych v příkladu 12, krok 12.2. Očekávaný produkt se čistí kolonovou chromatografií v koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo = 5 % methanolu v dichlormethanu) pro získání pevné látky lomené bílé barvy s výtěžkem 32,5 %.

Teplota tání : 199,0-201,0 °C.

78.4) Hydrochlorid 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[2-methyl-1-(methylamino)propyl]-1,3-thiazol-4-yl}-fenol

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro krok 1.3 v příkladu 1, meziprodukt 78.3 nahrazuje meziprodukt 1.2. Sloučenina získaná jako meziprodukt se zbaví ochrany působením kyselinou bromovodíkovou uvolňovanou in situ pro získání očekávaného produktu ve formě volné báze, která se čistí pomocí kolonové chromatografie v koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo : 30 % ethylacetátu v heptanu). Volná báze se potom salifikuje rozpuštěním v ethylacetátu, do kterého se nechá proudit plynný HCl po dobu 10 minut. Po jedné hodině míchání této směsi se směs odpaří do sucha a residuum se vyjme v etheru. Po provedení filtrace se získá bledě růžová pevná látka s výtěžkem 92 %.

Teplota tání : 248,6-250,0 °C.

Příklad 79: Hydrochlorid N,2-dimethyl-1-[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-aminu

79.1) Methyl-{2-methyl-1-[4-(10H fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}karbamát terc.-butylu

Meziprodukty 78.3 a 13.1 se kopulují způsobem, který je analogický způsobu popsanému v kroku 1.3 v příkladu 1. Získá se očekávaná sloučenina ve formě oleje, který se čistí pomocí kolonové chromatografie na oxidu křemičitém (vymývací rozpouštědlo : čistý dichlormethan). Očekávaný produkt se získá ve formě bílé pevné látky s výtěžkem 72,4 %. Tato látka se použije bez dalších úprav a čištění v následujícím kroku.

79.2) Hydrochlorid N,2-dimethyl-1-[4-(10H fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-aminu

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro krok 1.4 v příkladu 1, meziprodukt 79.1 nahrazuje meziprodukt 1.3. Po promývání etherem a isopentanem a po následném sušení se očekávaná sloučenina získá ve formě tmavě zeleného prášku s výtěžkem 62 %.

MH + = 368,1.

Příklad 80 :

N-{{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}hexanamid

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 6, sloučenina podle příkladu 13 a hexanoylchlorid nahrazují meziprodukt 6.2 a acetylchlorid v kroku 6.3. Očekávaný produkt se získá ve formě kaštanově hněd0 pevné látky s výtěžkem 40,7 %.

Teplota tání : 192,0-194,0 °C.

Příklad 81 :

(3R)-1-{{4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl}methyl}pyrrolidin-3-ol

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, meziprodukt 57.1 a (R)-3-pyrrolidinol nahrazují meziprodukt 8.1 a morfolin v kroku 8.2. Očekávaný produkt se získá ve formě bílé pevné látky s výtěžkem 49,5 %.

Teplota tání : 180,0-182,0 °C.

Příklad 82 :

(3S)-1-{{4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl}methyl}pyrrolidin-3-ol

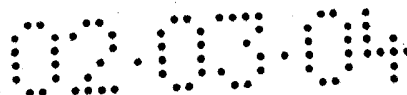
Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, meziprodukt 57.1 a (S)-3-pyrrolidinol nahrazují meziprodukt 8.1 a morfolin v kroku 8.2. Očekávaný produkt se získá ve formě bílé pevné látky s výtěžkem 49,5 %.

Teplota tání : 178,0-180,0 °C.

Příklad 83 :

1-{{4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl}methyl}azetidin-3-ol

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, meziprodukt 57.1 a azetidin-3-ol (meziprodukt 61.2) nahrazují meziprodukt 8.1 a



morfolin v kroku 8.2. Očekávaný produkt se získá ve formě pevné látky lomené bílé barvy s výtěžkem 20,4 %.

Teplota tání : 240,0-242,0 °C.

Příklad 84 :

2-{2-[(4-propylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-
10H-fenothiazin

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, meziprodukt 57.1 a N-propylpiperazin nahrazují meziprodukt 8.1 a morfolin v kroku 8.2. Očekávaný produkt se získá ve formě bílé pevné látky s výtěžkem 42,6 %.

Teplota tání : 189,0-190,0 °C.

Příklad 85 :

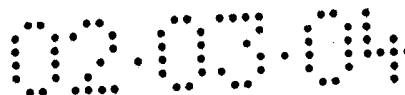
2-{2-[(4-acetylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-
10H-fenothiazin

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, meziprodukt 57.1 a N-acetyl-piperazin nahrazují meziprodukt 8.1 a morfolin v kroku 8.2. Očekávaný produkt se získá ve formě pevné látky lomené bílé barvy s výtěžkem 53,5 %.

Teplota tání : 218,0-220,0 °C.

Příklad 86: 2-{2-[(4-butylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-
thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, meziprodukt 57.1 a N-



butylpiperazin nahrazují meziprodukt 8.1 a morfolin v kroku 8.2. Očekávaný produkt se získá ve formě bílé pevné látky s výtěžkem 69,3 %.

Teplota tání : 188,0-190,0 °C.

Příklad 87:

4-([4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)piperazin-1-karboxylát methyly

Meziprodukt 60.2 (0,380 g; 1 mmol) se rozpustí v THF. Potom se přidá do takto získaného roztoku triethylamin (1 ml) a potom, po kapkách, methylchlorformiát (0,1 ml). Když je reakce ukončena, vleje se reakční směs do ledové vody a extrahuje se ethylacetátem. Získaná organická fáze se filtruje a rozpouštědla se odpaří. Po krystalizaci v isopropanolu se očekávaný produkt získá ve formě bílé pevné látky s výtěžkem 66,1 %.

Teplota tání : 180,0-182,0 °C.

Příklad 88 :

Hydrochlorid 4-[2-(aminomethyl)-1H-imidazol-4-yl]-2,6-di-terc.-butylfenolu

88.1) [4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methylkarbamát benzylu

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je podobný jako způsob, který je uveden pro krok 44.4 v příkladu 44, karbobenzyloxyglycin a brom-1-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)ethanon nahrazují N-(butoxykarbonyl)-β-alanin a

meziprodukt 44.2. Očekávaný produkt se získá s výtěžkem 55 %.

Teplota tání : 212,1-213,4 °C.

88.2) Hydrochlorid 4-[2-(aminomethyl)-1H-imidazol-4-yl]-2,6-di-terc.-butylfenolu

Meziprodukt 88.1 (2,2 g; 5,05 mmol) se rozpustí ve směsi 50/50 ethanolu a THF (70 ml). Potom se přidá 0,7 g paládia na uhlí (10 %) a tento soubor se umístí pod vodíkovou atmosféru (tlak 3,5 barů). Katalyzátor se filtruje a potom se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Získaná báze se solubilizuje v etheru a hydrochlorid se připraví přidáním 1N roztoku HCl v etheru (20 ml). Po provedení filtrace a sušení za vakua se očekávaný produkt získá ve formě lehce zašedlé bílé pevné látky, která se promývá etherem a potom isopentanem (výtěžek 56 %).

Teplota tání : 225-228,3 °C.

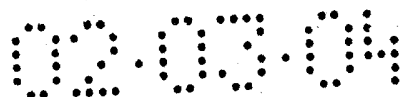
Příklad 89 :

Hydrochlorid 4-{2-[(benzylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-terc.-butylfenolu

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, benzylamin nahrazuje morfolin v kroku 8.2. Očekávaný produkt se získá ve formě bílé pevné látky s výtěžkem 62 %.

Teplota tání : 166,4-167,8 °C.

Příklad 90 :



Hydrochlorid 4-{2-[(4-acetylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-terc.-butylfenolu

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, N-acetyl-piperazin nahrazuje morfolin v kroku 8.2. Očekávaný produkt se získá ve formě bílé pevné látky s výtěžkem 64 %.

Teplota tání : 199,0-200,4 °C.

Příklad 91 :

Hydrochlorid N-methyl-N-{[4-(10H-fenoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}aminu

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 12, 2-chlor-1-(10H-fenoxazin-2-yl)ethanon nahrazuje brom-1-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)propan-1-on (2-chlor-1-(10H-fenoxazin-2-yl)ethanon se připraví způsobem podobným způsobu, který je používán pro meziprodukt 13.1 - viz J. Org. Chem. (1960), 25, 747 - 753). Očekávaný produkt se získá po kopulaci a deprotektci a salifikaci ve formě zelené pevné látky.

Teplota tání : 218-220 °C.

Příklad 92 :

Hydrochlorid 4-[2-(azetidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-terc.-butylfenolu

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, azetidin nahrazuje morfolin v kroku 8.2. Očekávaný produkt se získá ve formě bílé pevné látky s výtěžkem 90 %.

Teplota tání : 141,7-144,2 °C.

Příklad 93 :

Hydrochlorid 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(4-butylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenolu

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, N-butyl-piperazin nahrazuje morfolin v kroku 8.2. Očekávaný produkt se získá ve formě pevné látky lomené bílé barvy s výtěžkem 68 %.

Teplota tání : 229,9-230,5 °C.

Sloučeniny z příkladů 94 a 112 se získají způsoby podle procedur analogických způsobů, které byly popsány pro příklad 29 nebo výše uvedeny v kapitole nazvané " Příprava sloučenin obecného vzorce (I) ".

Příklad 94 :

2-[4-(3'-chlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 142,6 °C. MH + = 398,3.

Příklad 95 :

2-[4-(3'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 141,5 °C. MH + = 381,2.

Příklad 96 :

2-[4-(4-isobutylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 95,5 °C. MH + = 344,2.

Příklad 97 : 2-[4-(4-isobutylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu

Teplota tání : 125,2 °C. MH + = 378,4.

Příklad 98 :

2-[4-(3'-chlor-4'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 132,4 °C. MH + = 416,3.

Příklad 99 :

2-[4-(3',4'-dichlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 137,5 °C. MH + = 432,2.

Příklad 100 :

2-[4-(4-propylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 83,2 °C. MH + = 330,4.

Příklad 101 :

2-[4-(4-ethylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 92,4 °C. MH + = 316,3.

Příklad 102 :

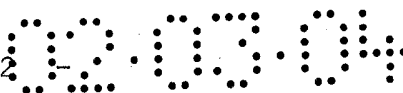
2-[4-(4'-kyano-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 147 °C. MH + = 389,2.

Příklad 103 :

2-{4-[4'-(trifluormethyl)-1,1'-bifenyl-4-yl]-1H-imidazol-2-yl}ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 168,5 °C. MH + = 432,3.



Příklad 104 :

2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-5-ethyl-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 127-128 °C. MH + = 392,2.

Příklad 105 :

2-[4-(2'-chlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 99,7 °C. MH + = 398,1.

Příklad 106 :

2-[4-(2',3'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 90 °C. MH + = 400,1.

Příklad 107 :

2-[4-(2'-brom-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 109,6 °C. MH + = 442,1.

Příklad 108 :

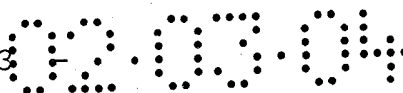
2-[4-(3',5'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 111,1 °C. MH + = 400,2.

Příklad 109 :

2-[4-(2'-methoxy-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 116-121 °C. MH + = 394,3.



Příklad 110 :

2-[4-(3'-nitro-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 100,5-101,5 °C. MH + = 409,2.

Příklad 111 :

2-[4-(2',5'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 109,5 °C. MH + = 400,2.

Příklad 112 :

2-[4-(3'-methoxy-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu

Teplota tání : 112-113 °C. MH + = 394,2.

Příklad 113 :

Hydrochlorid 4-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)piperazin-1-karboxylátu methyly

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, methylester kyseliny piperazin-1-karboxylové nahrazuje morfolin v kroku 8.2. Očekávaný produkt se získá ve formě bílých krystalů s výtěžkem 51 %.

Teplota tání : 240,6-241,4 °C.

Příklad 114 :

[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát methyly

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 71, meziprodukt 6.2 nahrazuje sloučeninu podle příkladu 13. Očekávaný produkt se získá ve formě bílé krystalické pevné látky s výtěžkem 18 %.
Teplota tání : 94,0-95,9 °C.

Příklad 115 :

N-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}benzamid

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 71, meziprodukt 6.2 nahrazuje sloučeninu podle příkladu 13 a benzoylchlorid nahrazuje methylchlorformiát. Očekávaný produkt se získá ve formě bílé krystalické pevné látky s výtěžkem 84 %.
Teplota tání : 200,4-201,2 °C.

Příklad 116 :

N-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-2-fenylacetamid

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 71, meziprodukt 6.2 nahrazuje sloučeninu podle příkladu 13 a fenylacetylchlorid nahrazuje methylchlorformiát. Očekávaný produkt se získá ve formě bílé krystalické pevné látky s výtěžkem 45 %.
Teplota tání : 123,5-125,4 °C. .

Příklad 117 :

N-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}propanamid

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 71, meziprodukt 6.2 nahrazuje sloučeninu podle příkladu 13 a propionylchlorid nahrazuje methylchlorformiát. Očekávaný produkt se získá ve formě bílé krystalické pevné látky s výtěžkem 45 %.

Teplota tání : 82,0-83,5 °C.

Příklad 118 :

acetát 1-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)piperidin-4-ylu

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, 1-acetyl-piperazin nahrazuje morfolin v kroku 8.2. Očekávaný produkt se získá ve formě oranžové krystalické pevné látky s výtěžkem 50 %.

Teplota tání : 160,3-160,6 °C.

Příklad 119 :

1-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)pyrrolidin-3,4-diol

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je stejný jako způsob, který je uveden pro příklad 8, 3,4-dihydroxypyrrolidin nahrazuje morfolin v kroku 8.2. Očekávaný produkt se získá ve formě kaštanově hnědé pěny s výtěžkem 29 %.

MH + = 405,20.

Farmakologická studie produktů podle předloženého vynálezu

Studie účinků na vazbu specifického ligandu MAO-B, [³H]Ro 19-6327

Inhibiční aktivita produktů podle předloženého vynálezu se určí měřením jejich účinků na vazbu specifického ligandu MAO-B, [³H]Ro 19-6327.

a) Mitochondriální přípravek krysího kůry mozkové

Mitochondriální přípravek krysí kůry mozkové se vytvoří způsobem popsáním v Cesura A. M., Galva M. D., Imhof R. a Da Prada M., J. Neurochem. 48 (1987), 170 - 176. Krysám se useknou hlavy a jejich mozková kůra se odebere, homogenizuje v 9 objemech sacharóзовého pufru 0,32 M pufovaného na pH 7,4 pomocí 5 mM HEPES a potom se centrifuguje při 800 g po dobu 20 minut. Supernatanty se odeberou a zbytek se promývá dvakrát pomocí sacharóзовého pufru 0,32 M jako je uvedeno výše. Odebrané supernatanty se centrifují při 10000 g po dobu 20 minut. Získané spodní vrstvy se suspendují v pufru Tris (50 mM Tris, 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 0,5 mM EGTA, 1 mM MgCl₂, pH 7,4) a centrifugují se při 10000 g po dobu 20 minut. Tento krok se opakuje dvakrát a výsledná spodní vrstva, odpovídající mitochondriální frakci se uchovává za teploty -80 °C v pufru Tris. Proteinový obsah přípravku se určí způsobem, který popsal Lowry.

b) Vazba [³H]Ro 19-6327

V Eppendorfově baňce se inkubuje 100 µl mitochondriálního přípravku (2 mg proteinu/ml) po dobu 1 hodiny za teploty 37 °C v přítomnosti 100 µl [³H]Ro 19-6327 (33 nM, konečná

koncentrace) a 100 μ l pufru Tris obsahujícího nebo neobsahujícího inhibitory. Reakce se zastaví přidáním 1 ml studeného pufru Tris do každé baňky a potom se vzorky centrifugují 2 minuty při 12000 g. Supernatanty se odsají a zbytek se promývá pomocí 1 ml pufru Tris. Tato látka se potom rozpustí v 200 μ l dodecylsulfátu sodného (20 % hmotn./objem) po dobu 2 hodin za teploty 70 °C. Radioaktivita se určuje počítáním vzorků pomocí kapalninového scintilačního počítače.

c) Výsledky

Sloučeniny z příkladů 1, 3, 5, 11 a 18 popsaných výše vykazují inhibiční koncentraci IC_{50} nižší nebo rovnou 10 μ M.

Studie účinků na lipidovou peroxidaci krysí kůry mozkové

Inhibiční aktivita produktů podle předloženého vynálezu se určí měřením jejich účinků na stupeň lipidové peroxidace, určené na základě koncentrace malondialdehydu (MDA). MDA vytvářený peroxidací nenasycených mastných kyselin je dobrým indikátorem lipidové peroxidace (H. Esterbauer and K. H. Cheeseman, Meth. Enzymol. (1990) 186: 407 - 421). Samci krys Sprague Dawley o hmotnosti 200 až 250 g (Charles River) byli usmrceni useknutím hlavy. Mozkový kůra se odebere a potom se homogenizuje Thomasovým drtičem v pufru Tris-HCl 20 mM, pH = 7,4. Homogenát se dvakrát centrifuguje při 50000 g po dobu 10 minut ze teploty 4 °C. Spodní vrstva se konzervuje za teploty -80 °C, v den experimentu se suspenduje na koncentraci 1 g / 15 ml a centrifuguje při 515 g po dobu 10

minut za teploty 4 °C. Supernatant se okamžitě používá pro určení lipidové peroxidace. Homogenát kryší mozkové kůry (500 µl) se inkubuje za teploty 37 °C po dobu 15 minut v přítomnosti sloučenin určených k testování nebo rozpouštědla (10 µl). Reakce lipidové peroxidace se iniciuje přidáním 50 µl FeCl₂ s koncentrací 1 mM, EDTA a 1 mM a kyseliny askorbové s koncentrací 4 mM. Po 30 minutách inkubace za teploty 37 °C se reakce zastaví přidáním 50 µl roztoku hydroxylovaného diterc.-butyltoluenu (BHT 0,2 %). MDA se kvantitativně určuje za pomoci kolorimetrického testu tím, že se nechá reagovat chromogenní činidlo (R) N-methyl-2-fenylindol (650 µl) s 200 µl homogenátu po dobu 1 hodiny za teploty 45 °C. Kondenzace molekuly NMA se dvěma molekulami činidla R vytváří stabilní chromofor, jehož maximální absorpční vlnová délka je rovna 586 nm. (Caldwell a kol. European J. Pharmacol. (1995), 285, 203 - 206). Sloučeniny z příkladů 1, 3 až 28, 50 až 62, 64 až 86, 88 až 93 a 114 až 118 popsané výše vykazují inhibiční koncentraci IC₅₀ nižší nebo rovnou 10 µM.

Test vazby na sodíkové kanály kryší kůry mozkové

Tento test spočívá v měření interakce sloučenin vzhledem k napětově závislé vazbě tritiovaného batrachotoxinu na sodíkové kanály způsobem podle protokolu, který popsal Brown (J. Neurosci. (1986), 6, 2064 - 2070).

Příprava homogenátů kryší kůry mozkové

Mozková kůra krys Sprague-Dawley o hmotnosti 230-250 g (Charles River, Francie) se odeberou a homogenizují za pomoci homogenátoru Potter vybaveného teflonovým pístem (10 pohybů nahoru a dolů) v 10 objemech izolačního pufru, jehož složení je následující (sacharóza 0,32 M; K_2HPO_4 5 mM; pH 7,4). Homogenát je vystaven první centrifugaci při 1000 g po dobu 10 minut. Supernatant se odebere a centrifuguje se při 20000 g po dobu 15 minut. Spodní vrstva se vyjme v izolačním pufru a centrifuguje se při 20000 g po dobu 15 minut a potom se suspenduje v inkubačním pufru (HEPES 50 mM; KCl 5,4 mM; $MgSO_4$ 0,8 mM; glukóza 5,5 mM; cholinchlorid 130 mM, pH 7,4) a potom se rozdělí do alikvotu a uchovává za teploty $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ až do dne dávkování. Konečné proteinové koncentrace jsou v rozmezí mezi 4 a 8 mg/ml. Dávkování proteinů se provádí pomocí komerční soupravy dodané společností BioRad (Francie).

Měření vazby tritiovaného batrachotoxinu

Vazebná reakce se provádí inkubací po dobu 1 hodiny a 30 minut za teploty $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ množství 100 μl homogenátu krysí kůry mozkové obsahujícího 75 μg proteinů s 100 μl [^3H] batrachotoxinu - A 20 - alfa benzoátu (37,5 Ci/mmol, NEN) o koncentraci 5 nM (konečná koncentrace), 200 μl tetrodotoxinu o koncentraci 1 μM (konečná koncentrace) a štířího jedu 40 $\mu\text{g/ml}$ (konečná koncentrace) a 100 μl samotného inkubačního pufru nebo v přítomnosti produktů určených k testování a v různých koncentracích. Nespecifická vazba se určí v přítomnosti 300 μM veratridinu a hodnota takto určené specifické vazby se odečítá od všech dalších hodnot. Vzorky

se potom filtrují za pomoci přístroje Brandel (Gaithersburg, Maryland, USA) používající destiček Unifilter GF/C předem inkubovaných s 0,1 % polyethyleniminu (20 μ l/jamku) a proplachují se dvakrát pomocí 2 ml filtračního pufru (HEPES 5 mM; CaCl_2 1,8 mM; MgSO_4 0,8 mM; cholinchlorid 130 mM; BSA 0,01 %; pH 7,4). Po přidání 20 μ l Microscint 0[®] se radioaktivita odečítá za pomoci kapalinového scintilačního počítače (Topcount, Packard). Měření se provádí dvojmo. Výsledky jsou vyjádřeny v % specifické vazby tritiovaného batrachotoxinu vzhledem ke kontrole.

Výsledky

Sloučeniny z příkladů 1, 3, 5, 12, 15, 16, 18, 20, 28 až 47, 49, 52, 61, 65 až 69, 89 a 94 až 112 popsaných výše vykazují všechny inhibiční koncentraci IC_{50} nižší nebo rovnou 1 μ M.

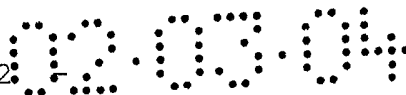
Zastupuje:

Dr. Otakar Švorčík

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina vyznačující se tím, že je zvolena ze souboru, zahrnujícího následující sloučeniny

- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[2-(methylamino)ethyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-[4-(hydroxymethyl)-1,3-oxazol-2-yl]fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[1-(methylamino)ethyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{4-[(methylamino)methyl]-1,3-oxazol-2-yl}fenol;
- N-{[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}acetamid;
- [4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát ethylu;
- 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol;
- 4-[2-(anilinomethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-diterc.-butylfenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-(2-{[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino]methyl}-1,3-thiazol-4-yl)fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{5-methyl-2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;



- 1-[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methanamin;
- N-{{4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl}-N-methylacetamid;
- 1-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-methoxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-N-methylmethanamin;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(ethylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- N-{1-[4-(4-anilinofenyl)-1,3-thiazol-2-yl]ethyl}-N-methylamin;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(isopropylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(cyklohexylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- N-methyl-1-[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]ethanamin;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- N-{{4-(4-anilinofenyl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl}-N-ethylamin;
- N-{{4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl}ethanamin;
- 2,6-diterc.-butyl-4-(2-{[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;

- 1- {[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperidin-4-ol;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 4-methylpentylu;
- 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 3,3-dimethylbutylu;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát isopentylu;
- 2-[4-(4'-brom-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát hexylu;
- 2-[4-(4-terc.-butylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 3,3-dimethylbutylu;
- 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát hexylu;
- 2-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát hexylu;
- 2-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 3,3-dimethylbutylu;
- 2-[4-(4-methoxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 3,3-dimethylbutylu;
- 2-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu;
- 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 2-fenylthylu;
- 2-[4-(4'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;

- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4'-methyl-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4'-chlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2',4'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(propylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-N-propylamin;
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}butan-1-amin;
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pentan-1-amin;
- 1-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperidin-3-ol;
- 1-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pyrrolidin-3-ol;
- [4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methanol;
- N,N-dimethyl-N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}amin;
- 2-{2-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- 2-[2-(piperidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin;
- 2-[2-(piperazin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin;

- 1-{{4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl}azetidin-3-ol;
- 2-[2-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin;
- 2-[2-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin;
- 2-{2-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- (3R)-1-{{4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl}pyrrolidin-3-ol;
- (3S)-1-{{4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl}pyrrolidin-3-ol;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-[2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(butylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2-{2-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- N-methyl-N-{{4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)methyl} amin;
- [4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl)methylkarbamát metyly;
- [4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl)methylkarbamát butylu;
- N-neopentyl-N-{{4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl}amin;
- 1-{{4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl}piperidin-4-ol;
- N-{{4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl}acetamid;

- N-{{4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl}methyl}butanamid;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(4-propylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[2-methyl-1-(methylamino)propyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- N,2-dimethyl-1-[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amin;
- N-{{4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl}methyl}hexanamid;
- (3R)-1-{{4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl}methyl}pyrrolidin-3-ol;
- (3S)-1-{{4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl}methyl}pyrrolidin-3-ol;
- 1-{{4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl}methyl}azetidin-3-ol;
- 2-{2-[(4-propylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- 2-{2-[(4-acetylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- 2-{2-[(4-butylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- 4-{{4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl}methyl}piperazin-1-karboxylát methylu;
- 4-[2-(aminomethyl)-1H-imidazol-4-yl]-2,6-di-terc.-butylfenol;
- 4-{2-[(benzylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-terc.-butylfenol;
- 4-{2-[(4-acetylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-terc.-butylfenol;

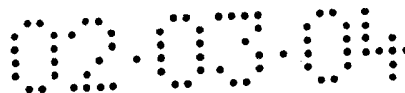
- N-methyl-N-{[4-(10H-fenoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}amin
- 4-[2-(azetidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-terc.-butylfenol;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(4-butylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2-[4-(3'-chlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(3'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4-isobutylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4-isobutylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu;
- 2-[4-(3'-chlor-4'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(3',4'-dichlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4-propylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4-ethylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4'-kyano-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-5-ethyl-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2'-chlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2',3'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;

- 2-[4-(2'-brom-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(3',5'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2'-methoxy-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(3'-nitro-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2',5'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(3'-methoxy-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 4-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperazin-1-karboxylát methylu;
- [4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát methylu;
- N-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}benzamid;
- N-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-2-fenylacetamid;
- N-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}propanamid;
- acetát 1-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperidin-4-ylu;
- 1-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pyrrolidin-3,4-diol;

nebo sůl takové sloučeniny.

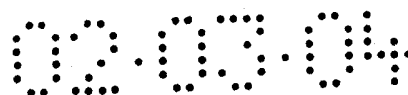
2. Sloučenina vyznačující se tím, že je zvolena ze souboru, zahrnujícího následující sloučeniny

- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[2-(methylamino)ethyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-[4-(hydroxymethyl)-1,3-oxazol-2-yl]fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[1-(methylamino)ethyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{4-[(methylamino)methyl]-1,3-oxazol-2-yl}fenol;
- N-{[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}acetamid;
- [4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát ethylu;
- 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol;
- 4-[2-(anilinomethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-diterc.-butylfenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-(2-{[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino]methyl}-1,3-thiazol-4-yl)fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{5-methyl-2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 1-[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methanamin;
- N-{[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-N-methylacetamid;
- 1-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-methoxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-N-methylmethanamin;



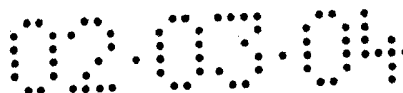
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(ethylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- N-{1-[4-(4-anilinofenyl)-1,3-thiazol-2-yl]ethyl}-N-methylamin;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(isopropylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(cyklohexylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- N-methyl-1-[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]ethanamin;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- N-{[4-(4-anilinofenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-N-ethylamin;
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}ethanamin;
- 2,6-diterc.-butyl-4-(2-{[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-4-yl)fenol;
- 1-{[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperidin-4-ol;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 4-methylpentylu;
- 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 3,3-dimethylbutylu;

- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát isopentylylu;
- 2-[4-(4'-brom-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát hexylu;
- 2-[4-(4-terc.-butylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 3,3-dimethylbutylu;
- 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát hexylu;
- 2-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát hexylu;
- 2-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 3,3-dimethylbutylu;
- 2-[4-(4-methoxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 3,3-dimethylbutylu;
- 2-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu;
- 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 2-fenylthylu;
- 2-[4-(4'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4'-methyl-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4'-chlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;

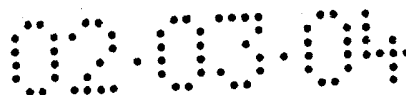


- 2-[4-(2'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2',4'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(propylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-N-propylamin;
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}butan-1-amin;
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pentan-1-amin;
- 1-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperidin-3-ol;
- 1-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pyrrolidin-3-ol;
- [4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methanol;
- N,N-dimethyl-N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}amin;
- 2-{2-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- 2-[2-(piperidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin;
- 2-[2-(piperazin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin;
- 1-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}azetidin-3-ol;
- 2-[2-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin;
- 2-[2-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin;

- 2-{2-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- (3R)-1-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pyrrolidin-3-ol;
- (3S)-1-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pyrrolidin-3-ol;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-[2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(butylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2-{2-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- N-methyl-N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]methyl} amin;
- [4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát metylyu;
- [4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát butylyu;
- N-neopentyl-N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}amin;
- 1-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperidin-4-ol;
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}acetamid;
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}butanamid;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(4-propylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[2-methyl-1-(methylamino)propyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;



- N,2-dimethyl-1-[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amin;
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}hexanamid;
- (3R)-1-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pyrrolidin-3-ol;
- (3S)-1-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pyrrolidin-3-ol;
- 1-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}azetidin-3-ol;
- 2-{2-[(4-propylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- 2-{2-[(4-acetylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- 2-{2-[(4-butylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- 4-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperazin-1-karboxylát methylu;
- 4-[2-(aminomethyl)-1H-imidazol-4-yl]-2,6-di-terc.-butylfenol;
- 4-{2-[(benzylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-terc.-butylfenol;
- 4-{2-[(4-acetylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-terc.-butylfenol;
- N-methyl-N-{[4-(10H-fenoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl} amin;
- 4-[2-(azetidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-terc.-butylfenol;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(4-butylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;



- 2-[4-(3'-chlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(3'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4-isobutylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4-isobutylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu;
- 2-[4-(3'-chlor-4'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(3',4'-dichlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4-propylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4-ethylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4'-kyano-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-5-ethyl-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2'-chlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2',3'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2'-brom-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(3',5'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2'-methoxy-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;

- 2-[4-(3'-nitro-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2',5'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(3'-methoxy-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 4-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperazin-1-karboxylát methyly;
- [4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát methyly;
- N-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}benzamid;
- N-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-2-fenylacetamid;
- N-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}propanamid;
- acetát 1-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperidin-4-ylu;
- 1-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pyrrolidin-3,4-diol;

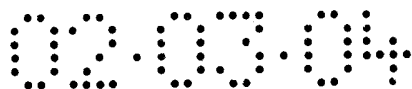
nebo farmaceuticky přijatelná sůl takové sloučeniny, jako léčivo.

3. Farmaceutická kompozice obsahující jako účinnou látku alespoň jednu ze sloučenin podle nároku 2.

4. Použití sloučeniny, která je zvolena ze souboru, zahrnujícího následující sloučeniny

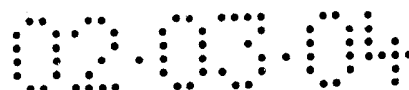
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[2-(methylamino)ethyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;

- 2,6-diterc.-butyl-4-[4-(hydroxymethyl)-1,3-oxazol-2-yl]fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[1-(methylamino)ethyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{4-[(methylamino)methyl]-1,3-oxazol-2-yl}fenol;
- N-{[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}acetamid;
- [4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát ethylu;
- 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol;
- 4-[2-(anilinomethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-diterc.-butylfenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-(2-{[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino]methyl}-1,3-thiazol-4-yl)fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{5-methyl-2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 1-[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methanamin;
- N-{[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-N-methylacetamid;
- 1-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-methoxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-N-methylmethanamin;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(ethylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;



- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- N-{1-[4-(4-anilinofenyl)-1,3-thiazol-2-yl]ethyl}-N-methylamin;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(isopropylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(cyklohexylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- N-methyl-1-[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]ethanamin;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- N-{[4-(4-anilinofenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-N-ethylamin;
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}ethanamin;
- 2,6-diterc.-butyl-4-(2-{[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-4-yl)fenol;
- 1-{[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperidin-4-ol;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 4-methylpentylu;
- 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 3,3-dimethylbutylu;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát isopentylu;

- 2-[4-(4'-brom-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát hexylu;
- 2-[4-(4-terc.-butylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 3,3-dimethylbutylu;
- 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát hexylu;
- 2-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát hexylu;
- 2-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 3,3-dimethylbutylu;
- 2-[4-(4-methoxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 3,3-dimethylbutylu;
- 2-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu;
- 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 2-fenylthylu;
- 2-[4-(4'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4'-methyl-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4'-chlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;



- 2-[4-(2',4'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(propylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-N-propylamin;
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}butan-1-amin;
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pentan-1-amin;
- 1-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperidin-3-ol;
- 1-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pyrrolidin-3-ol;
- [4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methanol;
- N,N-dimethyl-N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}amin;
- 2-{2-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- 2-[2-(piperidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin;
- 2-[2-(piperazin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin;
- 1-{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}azetidin-3-ol;
- 2-[2-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin;
- 2-[2-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin;
- 2-{2-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;

- (3R)-1-{{4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl}methyl}pyrrolidin-3-ol;
- (3S)-1-{{4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl}methyl}pyrrolidin-3-ol;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-[2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(butylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2-{2-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- N-methyl-N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]methyl}amin;
- [4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát methylu;
- [4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát butylu;
- N-neopentyl-N-{[4-(10-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}amin;
- 1-{{4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl}methyl}piperidin-4-ol;
- N-{{4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl}methyl}acetamid;
- N-{{4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl}methyl}butanamid;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(4-propylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[2-methyl-1-(methylamino)propyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- N,2-dimethyl-1-[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amin;

- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}hexanamid;
- (3R)-1-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pyrrolidin-3-ol;
- (3S)-1-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pyrrolidin-3-ol;
- 1-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}azetidin-3-ol;
- 2-{2-[(4-propylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- 2-{2-[(4-acetylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- 2-{2-[(4-butylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- 4-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperazin-1-karboxylát metylyu;
- 4-[2-(aminomethyl)-1H-imidazol-4-yl]-2,6-di-terc.-butylfenol;
- 4-{2-[(benzylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-terc.-butylfenol;
- 4-{2-[(4-acetylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-terc.-butylfenol;
- N-methyl-N-{[4-(10H-fenoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}amin;
- 4-[2-(azetidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-terc.-butylfenol;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(4-butylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2-[4-(3'-chlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;

- 2-[4-(3'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4-isobutylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4-isobutylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu,
- 2-[4-(3'-chlor-4'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(3',4'-dichlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4-propylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4-ethylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4'-kyano-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-5-ethyl-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2'-chlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2',3'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2'-brom-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(3',5'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2'-methoxy-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(3'-nitro-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;

- 2-[4-(2',5'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(3'-methoxy-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 4-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)piperazin-1-karboxylát methyly;
- [4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát methyly;
- N-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)benzamid;
- N-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)-2-fenylacetamid;
- N-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)propanamid;
- acetát 1-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)piperidin-4-ylu;
- 1-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)pyrrolidin-3,4-diol;

nebo farmaceuticky přijatelnou sůl jedné z uvedených sloučenin

pro přípravu léčiva, určeného k tomu, aby mělo alespoň jednu z následujících tří aktivit:

- inhibice monoamin oxidáz, zejména monoamin oxidázy B,
- inhibice lipidové peroxidace,
- modulační aktivita vůči sodíkovým kanálům.

5. Použití podle nároku 4, vyznačující se tím, že připravené léčivo je určeno pro léčbu jedné z následujících poruch nebo jednoho z následujících onemocnění: Parkinsonova nemoc,

senilní demence, Alzheimerova nemoc, Huntingtonova chorea, laterální amyotrofni skleróza, schizofrenie, deprese, psychózy, migréna nebo bolest a zejména neuropatická bolest.

6. Použití jedné z následujících sloučenin

- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[2-(methylamino)ethyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-[4-(hydroxymethyl)-1,3-oxazol-2-yl]fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[1-(methylamino)ethyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{4-[(methylamino)methyl]-1,3-oxazol-2-yl}fenol;
- N-{[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}acetamid;
- [4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát ethylu;
- 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol;
- 4-[2-(anilinomethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-diterc.-butylfenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-(2-{[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino]methyl}-1,3-thiazol-4-yl)fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{5-methyl-2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;

- 1-[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methanamin;
- N-{[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-N-methylacetamid;
- 1-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-methoxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-N-methylmethanamin;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(ethylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- N-{1-[4-(4-anilinofenyl)-1,3-thiazol-2-yl]ethyl}-N-methylamin;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(isopropylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(cyklohexylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- N-methyl-1-[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]ethanamin;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- N-{[4-(4-anilinofenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-N-ethylamin;
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}ethanamin;
- 2,6-diterc.-butyl-4-(2-{[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-4-yl)fenol;

- 1- {[4- (3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperidin-4-ol;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(propylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- N- {[4- (10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-N-propylamin;
- N- {[4- (10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}butan-1-amin;
- N- {[4- (10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pentan-1-amin;
- 1- {[4- (3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperidin-3-ol;
- 1- {[4- (3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pyrrolidin-3-ol;
- [4- (10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methanol;
- N,N-dimethyl-N- {[4- (10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}amin;
- 2-{2-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- 2-[2-(piperidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin;
- 2-[2-(piperazin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin;
- 1- {[4- (3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}azetidin-3-ol;
- 2-[2-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin;
- 2-[2-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-10H-fenothiazin;
- 2-{2-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;

- (3R)-1-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)pyrrolidin-3-ol;
- (3S)-1-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)pyrrolidin-3-ol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-[2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(butylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2-{2-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- N-methyl-N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]methyl}amin;
- [4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát methylu;
- [4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát butylu;
- N-neopentyl-N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}amin;
- 1-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperidin-4-ol;
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}acetamid;
- N-{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}butanamid;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(4-propylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[2-methyl-1-(methylamino)propyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- N,2-dimethyl-1-[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amin;

- N-{{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}hexanamid;
- (3R)-1-{{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pyrrolidin-3-ol;
- (3S)-1-{{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pyrrolidin-3-ol;
- 1-{{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}azetidin-3-ol;
- 2-{2-[(4-propylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- 2-{2-[(4-acetylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- 2-{2-[(4-butylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-10H-fenothiazin;
- 4-{{[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperazin-1-karboxylát methylu;
- 4-[2-(aminomethyl)-1H-imidazol-4-yl]-2,6-di-terc.-butylfenol;
- 4-{2-[(benzylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-terc.-butylfenol;
- 4-{2-[(4-acetylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-terc.-butylfenol;
- N-methyl-N-{{[4-(10H-fenoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}amin;
- 4-[2-(azetidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-terc.-butylfenol;
- 2,6-di-terc.-butyl-4-{2-[(4-butylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 4-{{[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperazin-1-karboxylát methylu;

- [4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methylkarbamát methyly;
- N- {[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}benzamid;
- N- {[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-2-fenylacetamid;
- N- {[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}propanamid;
- acetát 1- {[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperidin-4-ylu;
- 1- {[4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}pyrrolidin-3,4-diol;

nebo farmaceuticky přijatelné soli jedné z uvedených sloučenin

pro přípravu léčiva, určeného k inhibici monoamin oxidáz a/nebo k inhibici lipidové peroxidace.

7. Použití podle nároku 6, vyznačující se tím, že použitá sloučenina je zvolena ze souboru, zahrnujícího následující sloučeniny

- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[1-(methylamino)ethyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 1-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-methoxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-N-methylmethanamin;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(ethylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 1- {[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}piperidin-4-ol;

- 1-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)pyrrolidin-3-ol;
- 1-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)azetidin-3-ol;
- (3R)-1-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)pyrrolidin-3-ol;
- (3S)-1-([4-(3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)pyrrolidin-3-ol;
- N,2-dimethyl-1-[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amin;

a farmaceuticky přijatelné soli uvedených sloučenin.

8. Použití podle nároku 6 nebo 7, vyznačující se tím, že připravené léčivo je určeno pro léčbu jedné z následujících poruch nebo jednoho z následujících onemocnění: Parkinsonova nemoc, senilní demence, Alzheimerova nemoc, Huntingtonova chorea, laterální amyotrofni skleróza, schizofrenie, deprese a psychózy.

9. Použití jedné z následujících sloučenin:

- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[2-(methylamino)ethyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[1-(methylamino)ethyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{4-[(methylamino)methyl]-1,3-oxazol-2-yl}fenol;
- 2,6-diterc.-butyl-4-{5-methyl-2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 1-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-methoxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-N-methylmethanamin;

- 2,6-diterc.-butyl-4-{2-[(ethylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 4-methylpentylu;
- 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 3,3-dimethylbutylu;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát isopentylu;
- 2-[4-(4'-brom-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát hexylu;
- 2-[4-(4-terc.-butylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 3,3-dimethylbutylu;
- 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát hexylu;
- 2-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát hexylu;
- 2-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát hexylu;
- 2-[4-(4-methoxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 3,3-dimethylbutylu;
- 2-[4-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu;
- 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát 2-fenylthylu;
- 2-[4-(4'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;

02.03.04

- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4'-methyl-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4'-chlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2',4'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(3'-chlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(3'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4-isobutylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4-isobutylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát benzylu;
- 2-[4-(3'-chlor-4'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(3',4'-dichlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4-propylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4-ethylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(4'-kyano-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-5-ethyl-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;

- 2-[4-(2'-chlor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2',3'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2'-brom-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(3',5'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2'-methoxy-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(3'-nitro-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(2',5'-difluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;
- 2-[4-(3'-methoxy-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát butylu;

nebo farmaceuticky přijatelné soli jedné z uvedených sloučenin

pro přípravu léčiva určeného k modulaci sodíkových kanálů.

10. Použití podle nároku 9, vyznačující se tím, že připravené léčivo je určeno pro léčbu jedné z následujících poruch nebo jednoho z následujících onemocnění : Parkinsonova nemoc, Alzheimerova nemoc, laterální amyotrofni skleróza, migréna nebo bolest a zejména neuropatická bolest.

Zastupuje:

Dr. Otakar Švorčík