

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

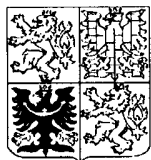
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3577-96

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29. 05. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.06.94**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/9401965**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11. 06. 97**
(Věstník č. 6/97)

(86) PCT číslo: **PCT/SE95/00604**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/33747**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D417/06
C 07 D413/06
C 07 D421/06
C 07 D263/32
C 07 D277/22
C 07 D293/06
A 61 K31/41
A 61 K31/42
A 61 K31/425

(71) Přihlášovatel:

ASTRA AKTIEBOLAG, Södertälje, SE;

(72) Původce:

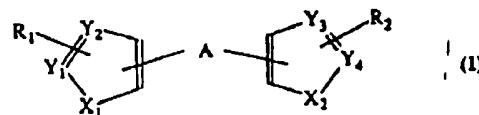
Boar Robin B., Letchworth, GB;

Gray Duncan A., Hyssington, GB;

O'Shea Dennis M., Welwyn Garden City, GB;

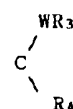
(74) Zástupce:

Koreček Ivan JUDr., Na baště sv. Jiří 9,
Praha 6, 16000;

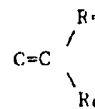


(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nové 1,1-bis(heteroazolyl)-alkanové
deriváty a jejich použití jako
neuroprotektivních činidel**



(a)



(b)

(57) Anotace:

Řešení se týká nových heterocyklických sloučenin obecného vzorce I, kde X_1 a X_2 jsou nezávisle O, S nebo Se, Y_1 a Y_2 jsou nezávisle C nebo N s tou podmínkou, že alespoň jeden z Y_1 a Y_2 je N, Y_3 a Y_4 jsou nezávisle C nebo N s podmínkou, že alespoň jeden z Y_3 a Y_4 je N, R_1 a R_2 představují každý jednu nebo více skupin nezávisle vybraných z H, nižšího alkylu, nižšího alkoxy-nižšího alkylu, hydroxy-nižšího alkylu, nižšího acyloxy-nižšího alkylu nebo CF_3 ; a A má vzorec a nebo b, jejich geometrických a optických isomerů a racemátů, když takové isomery existují, jakož i jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami a jejich solvátů, majících terapeutickou aktivitu, způsobů a meziproductů pro jejich přípravu, farmaceutických formulací, obsahujících uvedené sloučeniny a medicínálního použití uvedených sloučenin.

JUDr. Ivan KOREČEK
Advokátní a patentová kancelář
160 00 Praha 6, Na baště sv. Jiří 9
P.O. BOX 275, 160 41 Praha 6
Česká republika

1

3544-96

PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	ÚŘAD	05. XII. 96	89389	Č. j.
Příl.			DOŠLO	

Nové 1,1-bis(heteroazoly)-alkanové deriváty a jejich použití
jako neuroprotektivních činidel

Oblast techniky

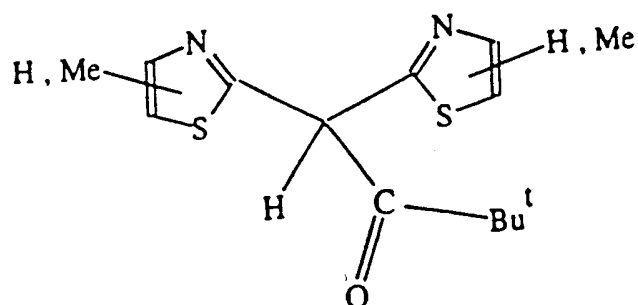
Předložený vynález se týká nových heterocyklických sloučenin, majících terapeutickou účinnost, způsobů a meziproductů pro jejich přípravu, farmaceutických formulací, které obsahují tyto sloučeniny a medicínálního použití uvedených sloučenin.

Dosavadní stav techniky

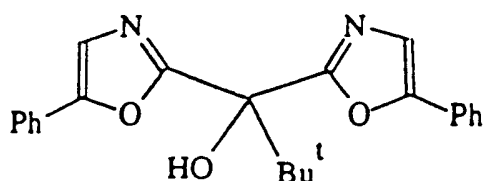
Existuje velká skupina akutních a chronických neuropsychiatrických poruch, pro které není v současnosti dostupné bezpečné a klinicky účinné léčení. Tato skupina různých chorob zahrnuje široké spektrum počátečních událostí, které jsou charakterizovány iniciací progresivních procesů, které dříve nebo později vedou k neuronální buněčné smrti a dysfunkci. Mrtvice, cerebrální ischemie, trauma nebo neurodegenerativní choroba jako je Alzheimerova choroba nebo Parkinsonova choroba jsou nejčastěji se vyskytující stavy, které jsou spojeny s neurodegenerací mozku a/nebo míchy.

Uskutečněný výzkum potenciálního léčení neurodegenerativních chorob zahrnul výzkum antagonistů excitátorových aminokyselin, inhibitorů lipidové peroxidace, antagonistů vápníkových kanálků, inhibitorů specifických drah kaskády arachidonové kyseliny, kappa opioidních agonistů, adenosin agonistů, PAF antagonistů a různých jiných činidel. V současné době zde není shoda o relativní důležitosti úlohy, kterou hrají sloučeniny, patřící do jakékoliv z těchto obecných tříd.

Ve článku o reakcích 2-halogenthiazolů s keton-enoláty, J.P.Wolfe a spol. (J.Org.Chem., 1986, 51, 1184-1188) popisují bis(2-thiazolyl)deriváty následujícího vzorce:

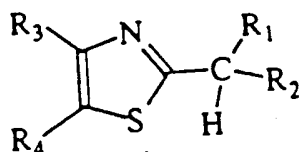


Ve článku o syntéze 2-aryloxazolů (Synthesis, 1984, 1048-1050) je popsána následující sloučenina:



S jakoukoliv z výše uvedených sloučenin není spojována žádná farmakologická aktivita. Způsob substituce výše uvedených sloučenin je staví mimo rozsah předloženého vynálezu.

V patentové přihlášce DE 2801794 (US 4371734)) je nárokován způsob přípravy thiazolů obecného vzorce:



Specifickým příkladem uvedených thiazolů je 4-methyl- α -(4-fenyl-2-thiazolyl)-2-thiazolacetonitril. Uvedené sloučeniny jsou použitelné jako meziprodukty při přípravě určitých barviv. U uvedených sloučenin není popsána žádná farmakologická aktivita. Definice skupin R_1 a R_2 je staví mimo rozsah předloženého vynálezu.

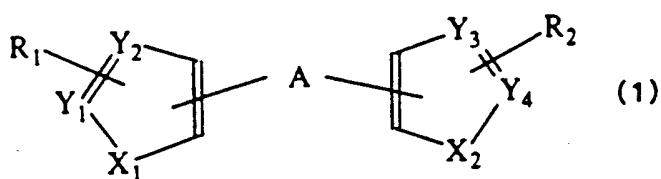
Ve článku o syntéze deuteriem značených thiazolů popisují Roussel a Metzger (Bull. Soc. Chim. Fr., 1962, 2075-2078) izolaci a parciální charakterizaci 1,1-di(2-thiazolyl)ethanolu. S touto sloučeninou není spojována žádná farmakologická aktivita. Tato sloučenina je vyloučena z rozsahu předloženého vynálezu pomocí disclaimeru v nároku 1.

Podstata vynálezu

Primárním objektem předloženého vynálezu je poskytnutí strukturně nových heterocyklických sloučenin, které díky svmu farmakologickému profilu jsou považovány za cenné při léčení akutních a chronických neuropsychiatrických poruch, vyznačujících se tím, že dříve nebo později vedou k neuronální buněčné smrti a dysfunkci. Takové choroby zahrnují mrtvici, cerebrální ischemii, dysfunkce vzniklé z mozkového nebo míšního trauma, hypoxii a anoxiii jako z utonutí, a zahrnující perinatální a neonatální hypoxické asfyxiální mozkové poškození, multiinfarktovou demenci, AIDS demenci, neurodegenerativní choroby jako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, Huntingtonova chorea, epilepsie, skleroza multiplex a amyotrofní laterální skleroza, mozková dysfunkce v souvislosti s chirurgickým zákrokem, zahrnujícím extrakorporální oběh nebo v souvislosti s mozkovou chirurgií, zahrnující endarterektomii arteria carotis, a CNS dysfunkce

jako výsledek vystavení neurotoxinům nebo ozáření. Tato použitelnost je manifestována, například, schopností těchto sloučenin inhibovat opožděnou neuronální smrt v gerbilovém bilaterálním okluzním modelu ischemie.

Předložený vynález se týká sloučeniny obecného vzorce 1



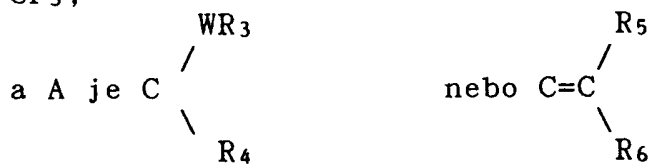
kde

X_1 a X_2 jsou nezávisle O, S nebo Se,

Y_1 a Y_2 jsou nezávisle C nebo N s tou podmínkou, že alespoň jeden z Y_1 a Y_2 je N,

Y_3 a Y_4 jsou nezávisle C nebo N s podmínkou, že alespoň jeden z Y_3 a Y_4 je N,

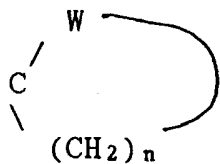
R_1 a R_2 představují každý jednu nebo více skupin nezávisle vybraných z H, nižšího alkylu, nižšího alkoxy-nižšího alkylu, hydroxy-nižšího alkylu, nižšího acyloxy-nižšího alkylu nebo CF_3 ;



kde W je O, S, NH nebo N-nižší alkyl,

R_3 je H, nižší alkyl nebo nižší acyl,
nebo WR_3 je H,

R_4 je nižší alkyl nebo nižší perfluoralkyl,
nebo R_3 a R_4 spolu tvoří kruh



kde n je 2, 3 nebo 4,

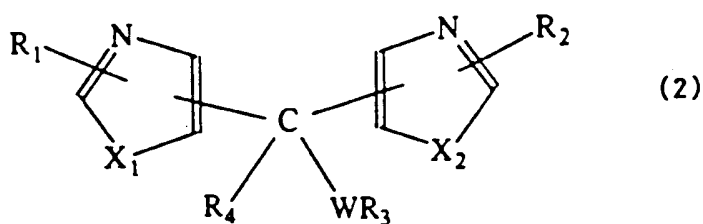
R₅ a R₆ nezávisle jsou H nebo nižší alkyl;

jejích geometrických a optických isomerů a racemátů, když takové isomery existují, jakož i jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami a jejich solvátů;

s podmínkou, že vyloučen je 1,1-di(2-thiazolyl)ethanol.

Výraz "farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou" je míněn jako zahrnující, ale neomezující se na takové soli jako je hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, nitrát, hydrogensulfát, dihydrogenfosfát, ethandisulfonát, mesylát, fumarát, maleát a sukcinát.

Preferované provedení tohoto vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce 2

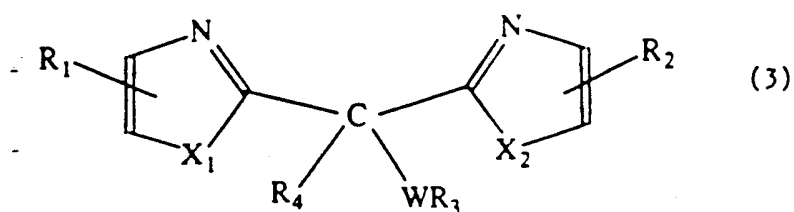


kde

X₁ a X₂ jsou nezávisle O nebo S;

a W, R₁, R₂, R₃ a R₄ mají výše definovaný význam.

Nejpreferovanější provedení tohoto vynálezu zahrnuje sloučeninu, mající obecný vzorec 3



kde X_1 a X_2 jsou nezávisle O nebo S;

W je O, NH nebo N-nižší alkyl;

a R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají výše definovaný význam.

Analogické sloučeniny, kde X_1 a/nebo X_2 jsou Se, například 1,1-bis(2-selenazolyl)-2,2,2-trifluorethanol a 1,1-bis(2-selenazolyl)ethylamin jsou specificky zahrnuty v rozsahu tohoto vynálezu.

V popise a připojených nárocích bude uvedený chemický vzorec nebo název zahrnovat všechny geometrické a optické isomery a racemáty sloučeniny, pokud tyto existují jakož i její farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami a solváty jako například hydráty.

Následující definice by měly být aplikovány v popise a připojených nárocích.

Pokud není uvedeno jinak nebo jinak označeno, výraz "nižší alkyl" znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, mající od 1 do 6 atomů uhlíku. Příklady uvedeného nižšího alkyly zahrnují methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, terc.butyl a přímý nebo rozvětvený pentyl a

hexyl.

Pokud není uvedeno nebo označeno jinak, výraz "nižší perfluoralkyl" označuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, mající od 1 do 4 atomů uhlíku plně substituovanou fluorem. Příklady uvedených nižší perfluoralkylových skupin zahrnují trifluormethyl, pentafluorethyl a heptafluorisopropyl.

Pokud není uvedeno nebo označeno jinak, znamená výraz "nižší acyl" přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu, mající 1 až 6 atomů uhlíku. Příklady uvedeného nižšího acylu zahrnují formyl, acetyl, propionyl, isobutyryl, valeryl, a pivaloyl.

Pokud není uvedeno nebo označeno jinak, znamená výraz "hydroxy-nižší alkyl" nižší alkylovou skupinu jak je definována výše substituovanou hydroxyskupinou. Příklady uvedeného hydroxy-nižšího alkylu zahrnují hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl a 2-hydroxyethyl.

Pokud není uvedeno nebo označeno jinak, znamená výraz "nižší acyloxy-nižší alkyl" nižší alkylovou skupinu jak je definována výše substituovanou atomem kyslíku, který sám nese nižší acylovou skupinu jak je definována výše. Příklady uvedeného nižšího acyloxy-nižšího alkylu zahrnují acetoxymethyl, propionyloxymethyl, 1-acetoxyethyl a 2-acetoxyethyl.

Pokud není uvedeno nebo označeno jinak, znamená výraz "nižší alkoxy" přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinu mající od 1 do 6 atomů uhlíku. Příklady uvedeného nižšího alkoxy zahrnují methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sek.butoxy, terc.butoxy a přímý a rozvětvený

pentoxy a hexoxy.

Pokud není uvedeno nebo označeno jinak, znamená výraz "nižší alkoxy-nižší alkyl" nižší alkylovou skupinu jak je definována výše substituovanou nižší alkoxyskupinou jak je definována výše. Příklady uvedeného nižšího alkoxy-nižšího alkylu zahrnují methoxymethyl, ethoxymethyl, methoxyethyl a ethoxyethyl.

Nejpreferovanějšími sloučeninami vzorce 1 podle předloženého vynálezu jsou:

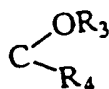
1,1-bis(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)ethanol;

1,1-di(2-thiazolyl)-2,2,2-trifluorethanol

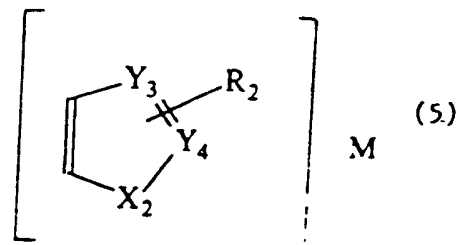
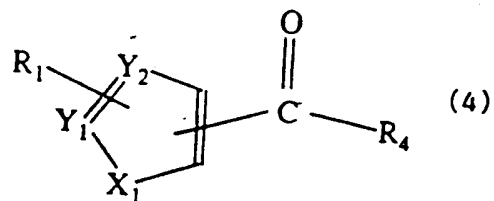
a jejich farmaceuticky přijatelné sole a solváty.

Předložený vynález se také týká způsobů přípravy sloučeniny vzorce 1. V následujícím obecném popisu je míněno, že je-li to vhodné, mohou být přidány vhodné chránicí skupiny a následně být odstraněny a různé reaktanty a meziprodukty a způsob provedení budou zřejmě odborníkům v oboru organické syntézy. Konvenční postupy pro použití takových chránicích skupin jsou popsány, například v "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W.Greene, Wiley-Interscience, New York, 1981.

Uvedená sloučenina, kde A je
může být připravena

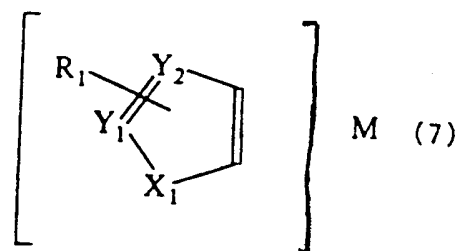
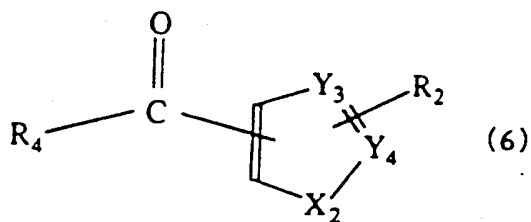


(a) reakcí sloučeniny obecného vzorce 4 s organokovovým derivátem obecného vzorce 5



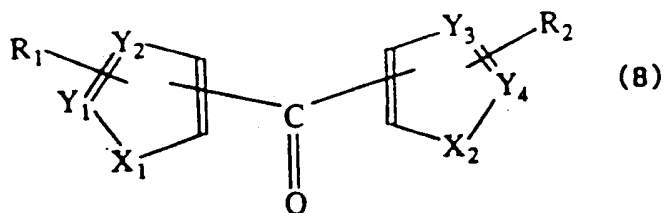
nebo

(b) reakcí sloučeniny obecného vzorce 6 s organokovovým derivátem obecného vzorce 7



nebo

(c) reakcí sloučeniny obecného vzorce 8 s organokovovým derivátem obecného vzorce R_4M



a rozložením reakční směsi se zdrojem protonů (R_3 je H) nebo alkylačním (R_3 je nižší alkyl) nebo acylačním (R_3 je nižší acyl) činidlem,
nebo

(d) zejména v případech, kde R_4 je perfluoralkyl, reakcí sloučeniny obecného vzorce 8 se silylderivátem obecného vzorce R_4SiMe_3 .

Alternativně, sloučenina vzorce 1

kde A je $\begin{array}{c} \text{OH} \\ / \\ \text{C} \\ \backslash \\ R_4 \end{array}$ může být nejprve získána jako výše a pak

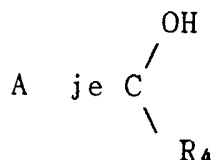
převedena na sloučeninu, kde R_3 je nižší alkyl nebo nižší acyl.

Způsoby (a), (b) nebo (c) mohou být provedeny například reakcí ketonu vzorce 4 nebo 6 nebo 8 se předem vytvořeným organokovovým derivátem 5 nebo 7 nebo R_4M ve vhodném bezvodém rozpouštědle jako je diethylether, tetrahydrofuran nebo hexan nebo jejich směsích. Uvedená reakce by měla být provedena při vhodné teplotě, normálně mezi $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a výhodně pod inertní atmosférou, normálně dusíkem nebo argonem. Ve specifickém provedení se roztok ketonu vzorce 4 nebo 6 nebo 8 v bezvodém diethyletheru nebo tetrahydrofuranu přikape k organokovovému derivátu vzorce 5 nebo 7 nebo R_4M v bezvodém diethyletheru nebo tetrahydrofuranu nebo hexanu nebo jejich směsi při teplotě asi $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pod atmosférou dusíku. Po vhodné časové periodě se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti a pak se přeruší přidávkem vody nebo nižšího alkoholu. Požadovaný produkt 1, kde

A je $\begin{array}{c} \text{OH} \\ / \\ \text{C} \\ \backslash \\ R_4 \end{array}$ může být pak izolován a čištěn a

charakterizován použitím standardních technik.

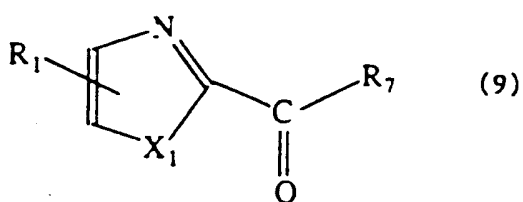
Způsob (d) může být proveden například zpracováním roztoku ketonu 8 a silylderivátu R_4SiMe_3 ve vhodném bezvodém rozpouštědle jako je diethylether nebo tetrahydrofuran s tetrabutylamoniumfluoridem. Uvedená reakce by měla být provedena při vhodné teplotě, normálně mezi $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a výhodně pod inertní atmosférou, normálně dusíku nebo argonu. Po vhodné časové periodě se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti a pak se zpracuje se 6M kyselinou chlorovodíkovou. Požadovaný produkt, kde



může být pak izolován a čištěn a

charakterizován použitím standardních technik.

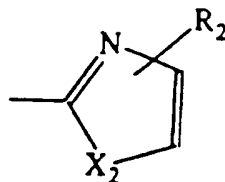
Předložený vynález také zahrnuje některé nové meziprodukty obecného vzorce 9:



kde

R_1 a R_2 mají výše definovaný význam;

R_7 je perfluoralkyl nebo



a X_1 a X_2 jsou nezávisle O, S nebo Se;

s podmínkou, že di(2-thiazolyl)keton je vyloučen.

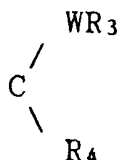
V organokovových derivátech obecného vzorce 5 nebo 7 nebo R_4M M znamená kovový zbytek jako je Li nebo Mg-halogen. Takové sloučeniny jsou buď obchodně dostupné nebo byly již popsány v literatuře nebo mohou být připraveny přímým použitím známých metod organokovové chemie.

Silylové deriváty vzorce R_4SiMe_3 jsou buď obchodně dostupné, například CF_3SiMe_3 nebo již byly popsány v literatuře nebo mohou být připraveny přímou aplikací známých metod.

Sloučeniny vzorce 1, kde A je $C = \begin{array}{c} R_5 \\ / \\ C \\ \backslash \\ R_6 \end{array}$ mohou být

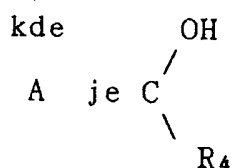
připraveny

(a) eliminací HWR_3 ze sloučeniny vzorce 1, kde A je

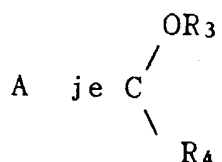


nebo (b) použitím sloučeniny obecného vzorce 8 jako substrátu pro pro standardní reakci tvorby alkenů jako je Wittigova reakce, Petersonova reakce nebo McMurryova reakce.

Způsob (a) může být například proveden zpracováním roztoku sloučeniny vzorce 1

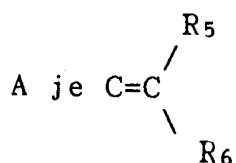


ve vhodném inertním rozpouštědle s kyselinou nebo bází nebo činidlem jako je thionylchlorid nebo oxychlorid fosforečný. Uvedená reakce by měla být provedena při vhodné teplotě, normálně mezi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotou refluxu rozpouštědla. V preferovaném provedení se roztok sloučeniny vzorce 1,



v rozpouštědle jako je dichlormethan

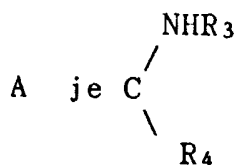
nebo chloroform při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ zpracuje s kyselinou jako je bezvodý chlorovodík nebo kyselina p-toluensulfonová nebo s thionylchloridem. Reakce pak probíhá při teplotě okolí nebo vyšší. Požadovaný produkt 1, kde



může být pak izolován a čištěn

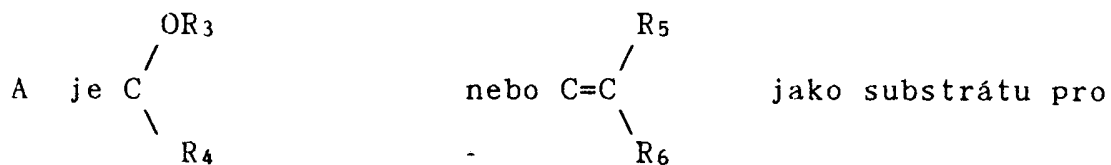
a charakterizován za použití standardních technik.

Sloučeniny vzorce 1, kde



mohou být připraveny

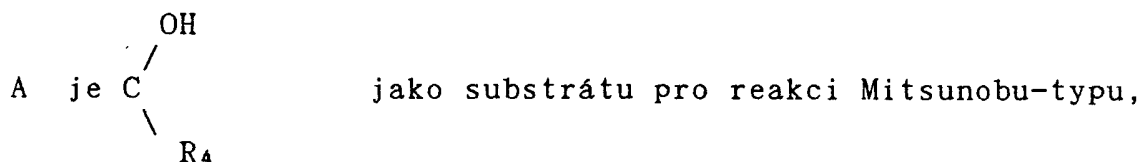
(a) použitím sloučeniny obecného vzorce 1, kde



Ritterovu reakci,

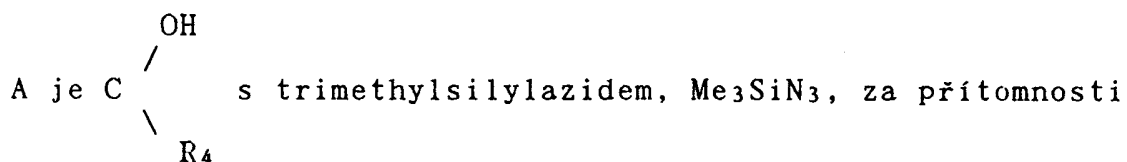
nebo

(b) použitím sloučeniny obecného vzorce 1, kde

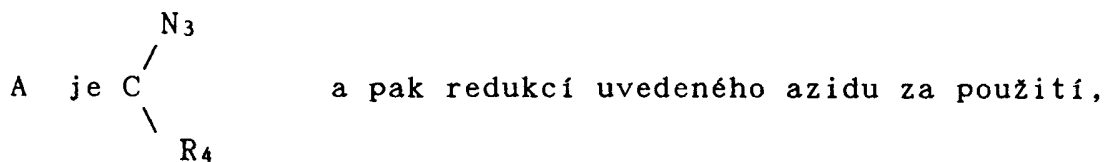


nebo

(c) reakcí sloučeniny vzorce 1, kde



Lewisovy kyseliny jako je bortrifluoridetherát za získání azidu vzorce 1, kde



například vodíku za přítomnosti palladiového nebo platinového katalyzátoru.

Některé sloučeniny obecného vzorce 1 obsahují asymetrické centrum a mohou tak existovat v enantiomerních formách. Tyto enantiomery mohou být odděleny za použití metod, které budou odborníkům v oboru dobře známé. Takové metody například zahrnují -

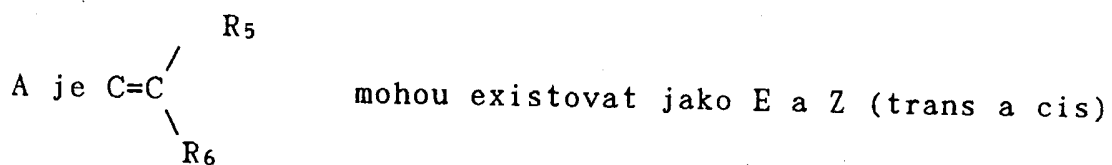
(i) přímé dělení pomocí chirální chromatografie, například HPLC za použití chirální kolony;

nebo (ii) rekrystalizaci diastereomerních solí vytvořených reakcí báze 1 s opticky aktivní kyselinou;

nebo (iii) derivatizaci sloučeniny vzorce 1 reakcí s opticky aktivním činidlem, oddělení výsledných diastereoizomerních derivátů například krystalizací nebo chromatografií s následující regenerací sloučeniny vzorce 1.

Alternativně mohou být sloučeniny vzorce 1 získány přímo v opticky aktivní formě za použití chemických nebo enzymatických metod asymetrické syntézy.

Některé sloučeniny obecného vzorce 1, kde



isomery. Takové isomery mohou být odděleny za použití standardních technik, například krystalizací nebo chromatografií, které budou zřejmé odborníkům v oboru.

Farmakologie

Neuroprotektivní vlastnosti sloučenin vzorce 1 jsou exemplifikovány jejich schopností inhibovat zpožděnou neuronální smrt v gerbilovém bilaterálním okluzním modelu ischemie.

Použitými zvířaty byli mongolští gerbilové (60 až 80 g). Léčiva byla rozpuštěna v isotonickém salinickém roztoku obsahujícím dimethylsulfoxid.

Ischemie byla indukována u gerbilů 5minutovou okluzí obou arterií carotis podle postupu popsaného R.Gillem, A.C.Fosterem a G.N.Woodruffem, J.Neuroscience 1987, 7, 3343-3349. Tělesná teplota byla udržována na 37 °C v průběhu pokusu. Obnovení krevního toku bylo ověřeno vizuálně a zvířata byla ponechána přežít 4 dny. Potom byl hodnocen rozsah neuronální degenerace v hippocampu. Testované sloučeniny byly podávány (i.p.) jako jednotlivá dávka 60 minut po okluzi. Žádné podání nebylo provedeno před okluzí. Účinnost sloučenin vzorce 1 ve klesajícím poškození k CA1/CA2 hippocampálním neuronům u gerbilů po ischemickém záchvatu jasně ilustruje vhodnost těchto sloučenin při prevenci neurodegenerace. Tyto sloučeniny jsou proto považovány za hodnotné při léčení akutních a chronických neuropsychiatrických poruch charakterizovaných progresivními procesy, které dříve nebo později vedou k neuronální buněčné smrti a dysfunkci.

Farmaceutické formulace

Podání léčiva v nové metodě léčení podle tohoto vynálezu může výhodně být orální, rektální, topické nebo parenterální v dávkové hladině, například, asi 0,01 až 1000 mg/kg, výhodně

asi 1,0 až 500 mg/kg a zejména asi 5,0 až 200 mg/kg a může být provedeno v režimu 1 až 4 dávek nebo ošetření na den. Dávka bude záviset na způsobu podání, preferovaný způsob je orální nebo intravenozní podání. Je třeba vzít v úvahu, že obtížnost choroby, věk pacienta a jiné faktory normálně brané v úvahu lékařem budou ovlivňovat individuální režim a dávku nejvhodnější pro jednotlivého pacienta.

Farmaceutické formulace, obsahující sloučeninu podle vynálezu mohou výhodně být tablety, pilule, kapsle, sirupy, prášky nebo granule pro orální podání; sterilní parenterální roztoky nebo suspenze pro parenterální podání; čípky pro rektální podání; nebo vhodné topické formulace. Běžné postupy pro výběr a přípravu vhodných farmaceutických formulací jsou popsány například v *Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Design*, M.E.Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Pro výrobu farmaceutických formulací, obsahujících sloučeninu podle předloženého vynálezu ve formě dávkových jednotek pro orální podání může být účinná substance smíšena s pomocnou látkou nebo nosičem např. laktozou, sacharozou, sorbitolem, mannitolem, škroby jako je bramborový škrob, kukuřičný škrob nebo amylopektin, deriváty celulozy, pojivem jako je želatina nebo polyvinylpyrrolidon a lubrikantem jako je stearát hořečnatý, stearát vápenatý, polyethylenglykol, vosky, parafin a podobně a pak slisována do tablet. Jsou-li požadovány potahované tablety, mohou být jádra připravená jak popsáno výše potažena koncentrovaným roztokem cukru, který může obsahovat např. arabskou gumu, želatinu, talek, oxid titaničitý a podobně. Alternativně může být tableta potažena polymerem známým odborníkům v oboru, rozpuštěným ve snadno těkavém organickém rozpouštědle nebo směsi organických rozpouštědel. K těmto potahům mohou být přidána barviva za

účelem snadného odlišení mezi tabletami, obsahujícími různé účinné substance nebo různá množství účinných sloučenin.

Pro přípravu měkkých želatinových kapslí může být účinná substance smíšena např. s rostlinným olejem nebo polyethylenglykolem. Tvrdé želatinové kapsle mohou obsahovat granule účinné substance za použití buď výše uvedených přísad pro tablety, např. laktozy, sacharozy, sorbitolu, mannitolu, škrobů (např. bramborového škrobu, kukuřičného škrobu nebo amylopektinu), deriváty celulozy nebo želatinu. Také do tvrdých želatinových kapslí může být plněno kapalně nebo polopevně léčivo.

Dávkové jednotky pro rektální aplikaci mohou být roztoky nebo suspenze nebo mohou být připraveny ve formě čípků, obsahujících účinnou substanci ve směsi s neutrální tukovou bází, nebo želatinové rektální kapsle, obsahující účinnou substanci ve směsi s rostlinným olejem nebo parafinovým olejem.

Kapalné přípravky pro orální podání mohou být ve formě sirupů nebo suspenzí, například roztoků, obsahujících od asi 0,02 % do asi 20 % hmotnostních účinné zde popsané substance a zbytek tvoří cukr a směs ethanolu, vody, glycerinu a propylenglykolu. Popřípadě mohou takové kapalně přípravky obsahovat baricí činidla, ochucovací činidla, sacharin a karboxymethylcelulozu jako zahušťovací činidlo nebo jiné přísady známé odborníkům v oboru.

Roztoky pro parenterální podání injekcí mohou být připraveny ve vodném roztoku ve vodě rozpustné farmaceuticky přijatelné soli účinné substance, výhodně v koncentraci od asi 0,5 % do asi 10 % hmotnostních. Tyto roztoky mohou také obsahovat stabilizační činidla a/nebo pufrovací činidla a mohou

zahrnovat použití povrchově aktivních činidel pro zlepšení rozpustnosti. Obvykle jsou poskytovány v ampulích o různých dávkových jednotkách.

Pokud není uvedeno jinak byly nezbytné výchozí materiály pro všechny přípravy a příklady dostupné obchodně.

Příklady provedení vynálezu

Příprava 1

4-Methyl-2-trifluoracetylthiazol

n-Butyllithium (2,5M roztok v hexanech, 40,4 ml) se přikape k míchanému roztoku 4-methylthiazolu (10 g) v bezvodém tetrahydrofuranu při -70°C pod atmosférou suchého dusíku. Po 30 minutách se přikape ethyltrifluoracetát (12 ml). Po dalších 2 hodinách se směs nechá ohřát na teplotu místnosti a pak se nechá míchat přes noc. Přidá se nasycený vodný chlorid amonný a organická fáze se oddělí, suší a odpaří dosucha. Zbytek se čistí rychlou chromatografií za získání hydrátu, odpovídajícího titulní sloučenině jako bílé pevné látky.

T.t. 77 až 81°C .

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) 16,4, 91,1 (q J 32Hz), 116,3, 122,2 (q, J 287Hz), 152,0 a 166,6 ppm.

Elementární analýza pro $\text{C}_6\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$:

vypočteno 33,8 % C, 2,8 % H, 6,6 % N

nalezeno 33,8 % C, 2,7 % H, 6,6 % N.

Podle obecné metody popsané v přípravě 1 a za použití vhodných thiazolů byly připraveny sloučeniny v přípravě 2 a 3.

Příprava 2

4,5-Dimethyl-2-trifluoracetylthiazol (jako odpovídající hydrát)

T.t. 84 až 86 °C.

Elementární analýza pro $C_7H_8F_3NO_2S$

vypočteno 37,0 % C, 3,55 % H, 6,2 % N

nalezeno 37,15 % C, 3,4 % H, 5,9 % N

Příprava 3

2-Trifluoracetylthiazol (jako odpovídající hydrát)

T.t. 80 až 82 °C

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) 91,7 (q, J 32 Hz), 122,4, 122,7 (q, J 287Hz), 142,9 a 167,9 ppm.

Příprava 4

2-Acetyl-5-(2-methoxyethyl)-4-methylthiazol

Ze 5-(2-methoxyethyl)-4-methylthiazolu a ethylacetátu podle postupu z přípravy 1.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) 15,1, 25,6, 27,6, 58,7, 71,9, 137,9, 151,6, 163,0 a 191,5 ppm.

Příprava 5

5-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-trifluoracetylthiazol

Ze 5-(2-methoxyethyl)-4-methylthiazolu a ethyltrifluoracetátu postupem podle přípravy 1.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) 15,2, 27,8, 58,6, 71,3, 116,2 (q, J 288 Hz), 142,2, 154,1, 155,8 a 173,0 (q, J 36Hz) ppm

Příprava 6

4-Methyl-2-trifluoracetyloxazol

1-Trifluoracetylimidazol (10 g) se přidá k míchanému roztoku 4-methyl-2-trimethylsilyloxazolu (J.Chem. Soc., Chem.Comm., 1984, 258) (9,95 g) v diethyletheru (100 ml) při

0 °C. Po 20 hodinách se přidá voda. Organická fáze se oddělí, suší a odpaří a zbytek se čistí rychlou chromatografií za získání titulní sloučeniny jako odpovídající hydrát.

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) 11,0, 89,5 (q, J 33Hz), 122,3 (q, J 287Hz), 136,0, 136,1 a 158,6 ppm.

Příprava 7

Bis(4-methyl-5-thiazolyl)keton

n-Butyllithium (2,5M roztok v hexanech, 12,8 ml) se přikape k míchanému roztoku 4-methyl-2-trimethylsilylthiazolu (5 g) v bezvodém tetrahydrofuranu/diethyletheru/pentanu (4:4:1, 75 ml) při -100 °C pod atmosférou suchého dusíku. Po 90 minutách se přidá 4-methyl-5-thiazolkarbaldehyd (J.Amer.Chem.Soc., 1982, 104, 4934-4943) (4 g). Po dalších 3 hodinách při -100 °C se přidá voda a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Přidá se nasycený vodný roztok chloridu amonného a organická fáze se oddělí, suší a odpaří. Zbytek se krystaluje z ethylacetátu a získá se bis(4-methyl-5-thiazolyl)methanol. Tento materiál v dichlormethanu se oxiduje za použití oxidu manganičitého za získání titulní sloučeniny.

^1H NMR (CDCl_3) 2,73 (6H, s) a 8,85 (2H, s) ppm.

Příprava 8

Bis(4-methyl-2-oxazolyl)keton

Trifosgen (2,9 g) v bezvodém dichlormethanu (25 ml) se přikape k míchanému roztoku 4-methyl-2-trimethylsilyloxazolu (10 g) v dichlormethanu (50 ml) při 0 °C. Směs se pak míchá přes noc při teplotě okolí. Přidá se nasycený vodný roztok chloridu amonného. Organická fáze se oddělí, promyje, suší a odpaří. Čištěním rychlou chromatografií se pak získá titulní sloučenina.

^{13}C NMR (CDCl_3) 11,7, 138,7, 140,2, 155,9 a 164,6 ppm.

Příklad 1

1,1-Bis(4-methyl-2-thiazolyl)ethanol

n-Butyllithium (2,5M roztok v hexanech, 44,4 ml) se přikape k míchanému roztoku 4-methylthiazolu v bezvodém tetrahydrofuranu (100 ml) při -70°C pod atmosférou suchého dusíku. Po 30 minutách se přikape ethylacetát (4 g) v tetrahydrofuranu (25 ml). Po další 1 hodině se směs nechá ohřát na teplotu místnosti a pak se míchá přes noc. Přidá se nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného a organická fáze se oddělí. Dalším zpracováním obvyklým postupem a krystalizací z diethyletheru se pak získá titulní sloučenina. T.t. 82 až 84°C .

^{13}C NMR (CDCl_3) $17,0$, $31,2$, $76,1$, $114,7$, $152,2$ a $174,4$ ppm.

Zpracováním s bezvodým chlorovodíkem v diethyletheru se získá odpovídající hydrochlorid.

T.t. 135°C (rozkl.).

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) $16,3$, $28,9$, $75,2$, $115,6$, $150,8$ a $175,5$ ppm.

Obecným postupem popsáním v příkladu 1 za použití vhodného thiazolu se vhodným esterem se připraví sloučeniny z příkladů 2 až 5.

Příklad 2

1,1-Bis(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)ethanol

T.t. 143 až 144°C .

^{13}C NMR (CDCl_3) $11,2$, $14,6$, $30,8$, $75,8$, $127,5$, $147,3$ a $170,3$ ppm.

Elementární analýza pro $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}_2$

vypočteno $53,7\%$ C, $6,0\%$ H, $10,4\%$ N

nalezeno $53,7\%$ C, $5,95\%$ H, $10,3\%$ N.

Hydrochlorid, t.t. 146 až 147°C

Elementární analýza pro $C_{12}H_{16}N_2OS_2 \cdot HCl$

vypočteno 47,3 % C, 5,6 % H, 9,2 % N

nalezeno 47,2 % C, 5,7 % H, 9,0 % N.

Příklad 3

1,1-Bis(4,5-dimethyl-2--thiazolyl)-2,2-dimethyl-1-propanol

T.t. 91 až 92 °C.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) 11,6, 15,1, 26,0, 40,5, 83,1, 127,7, 146,8 a 168,4 ppm.

Hydrochlorid, t.t. 160 až 162 °C

Elementární analýza pro $C_{15}H_{22}N_2OS_2 \cdot HCl$

vypočteno 51,8 % C, 6,7 % H, 7,9 % N

nalezeno 52,0 % C, 6,7 % H, 8,1 % N.

Příklad 4

1,1-Bis(4,5-dimethyl-2--thiazolyl)-2-methyl-1-propanol

T.t. 106 až 108 °C.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) 11,2, 14,6, 16,5, 40,0, 81,0, 127,2, 146,8 a 170,1 ppm.

Hydrochlorid, t.t. 169 až 171 °C

Elementární analýza pro $C_{14}H_{20}N_2OS_2 \cdot HCl$

vypočteno 50,5 % C, 6,4 % H, 8,4 % N

nalezeno 50,5 % C, 6,4 % H, 8,4 % N.

Příklad 5

1,1-Bis(4,5-dimethyl-2--thiazolyl)-2,2-dimethyl-1-propanol-hydrochlorid

T.t. 190 až 193 °C (rozkl.).

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) 16,5, 25,4, 40,0, 82,3, 115,6, 150,2 a 172,5 ppm.

Elementární analýza pro $C_{13}H_{18}N_2OS_2 \cdot HCl$

vypočteno 49,0 % C, 6,0 % H, 8,8 % N

nalezeno 49,0 % C, 6,1 % H, 8,65 % N.

Příklad 6

1,1-Di(2-thiazolyl)ethanol

n-Butyllithium (2,5M roztok v hexanech, 17,3 ml) se přikape k míchanému roztoku 2-bromthiazolu (6,5 g) v bezvodém diethyletheru (40 ml) při $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod atmosférou suchého dusíku. Po 30 minutách se přikape 2-acetylthiazol (5 g) v diethyletheru (10 ml). Po další 1 hodině se směs nechá ohřát na teplotu místnosti. Po 1 hodině se přidá nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a organická fáze se oddělí. Dalším zpracováním obvyklým způsobem se získá titulní sloučenina.

T.t. 146 až 147 $^{\circ}\text{C}$.

^{13}C NMR (CDCl_3) 31,4, 76,4, 120,3, 142,0 a 175,2 ppm.

Elementární analýza pro $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}_2$

vypočteno 45,2 % C, 3,8 % H, 13,2 % N

nalezeno 45,1 % C, 3,5 % H, 13,0 % N.

Hydrochlorid. t.t. 137 až 140 $^{\circ}\text{C}$ (rozkl.)

^{13}C NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) 28,6, 75,4, 120,6, 142,0 a 176,0 ppm.

Podle obecného postupu z příkladu 6 byly připraveny sloučeniny z příkladů 7 až 13.

Příklad 7

1-(4-Methyl-2-oxazolyl)-1-(2-thiazolyl)ethanol

Ze 2-bromthiazolu a 2-acetyl-4-methyloxazolu

(J.Chem.Soc., Chem.Comm., 1984, 258).

^{13}C NMR (CDCl_3) 11,3, 27,9, 73,1, 119,9, 135,4, 136,4, 142,6, 164,6 a 174,1 ppm.

Příklad 8

1,1-Di(2-thiazolyl)-2,2,2-trifluorethanol

Ze 2-bromthiazolu a 2-trifluoracetylthiazolu.

T.t. 113 až 115 $^{\circ}\text{C}$

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) 77,3 (q, J 30Hz), 122,8, 123,0 (q, J 286Hz), 142,7 a 166,1 ppm.

Elementární analýza pro $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2$

vypočteno 36,1 % C, 1,9 % H, 10,5 % N

nalezeno 36,25 % C, 1,7 % H, 10,5 % N.

Příklad 9

1,1-Bis(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,2,2-trifluorethanol

Ze 4,5-dimethylthiazolu a

4,5-dimethyl-2-trifluoracetylthiazolu.

T.t. 122 až 123,5 °C

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) 10,5, 14,4, 76,9 (q, J 30Hz), 123,1 (q, J 286Hz), 129,0, 147,9 a 161,0 ppm.

Příklad 10

1,1-Bis(4-methyl-2-thiazolyl)-2,2,2-trifluorethanol

Ze 4-methylthiazolu a 4-methyl-2-trifluoracetylthiazolu a za použití bezvodého tetrahydrofuranu jako rozpouštědla.

T.t. 140 až 142,5 °C

^{13}C NMR (CDCl_3) 17,0, 77,5 (q, J 31Hz), 117,1, 122,6 (q, J 284Hz), 152,5 a 163,9 ppm.

Příklad 11

1,1-Bis(5-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2-thiazolyl)ethanol

Ze 5-(2-methoxyethyl)-4-methylthiazolu a 2-acetyl-5-(2-methoxyethyl)-4-methylthiazolu.

T.t. 50 až 51 °C

^{13}C NMR (CDCl_3) 14,8, 27,0, 30,8, 58,5, 72,4, 75,8, 129,3, 147,6 a 171,3 ppm.

Příklad 12

1,1-Bis(5-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2-thiazolyl)-2,2,2-trifluorethanol

Ze 5-(2-methoxyethyl)-4-methylthiazolu a 5-(2-4-methyl-2-trifluoracetylthiazolu.

T.t. 68 až 69 °C

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) 14,6, 26,0, 57,7, 71,4, 77,0 (q, J 30Hz), 123,1 (q, J 286Hz), 131,4, 148,1 a 162,0 ppm.

Příklad 13

1-(2,4-Dimethyl-5-thiazolyl)-1-(2-thiazolyl)ethanol

^{13}C NMR (CDCl_3) 16,3, 18,7, 31,6, 73,6, 119,9, 136,4, 142,2, 148,3, 162,7 a 176,9 ppm.

Příklad 14

1,1-Bis(4-methyl-5-thiazolyl)-2,2,2-trifluorethanol

(Trifluormethyl)trimethylsilan (494 μl) se přidá k míchanému roztoku bis(4-methyl-5-thiazolyl)ketonu (500 mg) v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) při teplotě místnosti. Po 1 hodině se přidá tetrabutylamoniumfluorid (300 mg). Směs se míchá 2 hodiny a pak se přidá 3M kyselina chlorovodíková. Po 10 minutách se upraví pH reakční směsi na 10 přidavkem 5M hydroxidu draselného. Organická fáze se oddělí a zpracuje se obvyklým způsobem za získání titulní sloučeniny.

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) 15,9, 73,7 (q, J 31Hz), 124,9 (q, J 285Hz), 128,0, 152,1 a 152,8 ppm.

Příklad 15

1,1-Bis(4-methyl-2-oxazolyl)-2,2,2-trifluorethanol

Metodou podle příkladu 14 a za použití bis(4-methyl-2-oxazolyl)ketonu a dichlormethanu jako rozpouštědla se připraví titulní sloučenina.

^{13}C NMR (CDCl_3) 14,7, 76,8 (q, J 32Hz), 125,9 (q, J 285Hz), 140,5, 140,8 a 160,1 ppm.

Příklad 16

1-(2,4-Dimethyl-5-thiazolyl)-1-(4-methyl-2-thiazolyl)ethanol
 n-Butyllithium (2,5M roztok v hexanech, 5,1 ml) se
 přikape k míchanému roztoku 4-methyl-2-trimethylsilylthiazolu
 (ze 4-methylthiazolu, n-butyllithia a trimethylsilylchloridu)
 (2g) v bezvodém tetrahydrofuranu (40 ml) při -70°C pod
 atmosférou suchého dusíku. Po 30 minutách se přikape
 5-acetyl-2,4-dimethylthiazol (2 g) v tetrahydrofuranu (10 ml).
 Po 1 hodině se směs nechá ohřát na teplotu místnosti. Po
 dalších 2 hodinách se přidá nasycený vodný roztok chloridu
 amonného. Organická fáze se oddělí, promyje, suší a odpaří.
 Zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (2 ml) a přidá se
 tetrabutylamoniumfluorid (640 mg). Směs se míchá přes noc a
 pak se zpracuje obvyklým způsobem a získá se titulní
 sloučenina.
 ^{13}C NMR (CDCl_3) 16,4, 17,0, 18,7, 31,5, 73,3, 114,4, 136,3,
 148,2, 152,3, 162,6 a 175,7 ppm.
 Elementární analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}_2$
 vypočteno 51,9 % C, 5,55 % H, 11,0 % N
 nalezeno 51,7 % C, 5,4 % H, 10,8 % N.

Příklad 17

1,1-Bis(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,2,2-trifluorethylacetát
 Acetylchlorid (0,68 ml) se přidá k roztoku
 1,1-bis(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,2,2-trifluorethanolu (1,54
 g) 4-dimethylaminopyridinu (2 g) v suchém dichlormethanu (70
 ml). Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc a pak se
 promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného.
 Organická fáze se oddělí, suší a odpaří a zbytek se čistí
 rychlou chromatografií za získání titulní sloučeniny.
 T.t. 163 až 164°C .
 Elementární analýza pro $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$
 vypočteno 46,15 % C, 4,15 % H, 7,7 % N

nalezeno 45,9 % C, 4,0 % H, 7,4 % N.

Příklad 18

1,1-Di(2-thiazolyl)-2,2,2-trifluorethylacetát

Z 1,1-di(2-thiazolyl)-2,2,2-trifluorethanolu za použití metody podle příkladu 17.

T.t. 82 až 84 °C.

¹³C NMR (CDCl₃) 21,2, 81,4 (q, J 31Hz), 121,4 (q, J 284Hz), 122,5, 142,2, 161,1 a 167,5 ppm.

Příklad 19

1-Azido-1-(2,4-dimethyl-5-thiazolyl)-1-(2-thiazolyl)ethan

1-(2,4-Dimethyl-5-thiazolyl)-1-(2-thiazolyl)ethanol (200 mg) se suspenduje v benzenu (2 ml) při teplotě místnosti. Přidá se difenylfosforylazid (212 µl), potom 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en (152 µl). Směs se míchá při teplotě okolí 72 hodin a pak se zředí ethylacetátem a vodou. Zpracováním obvyklým způsobem za použití rychlé chromatografie se získá titulní sloučenina.

¹³C NMR (CDCl₃) 16,4, 18,9, 28,4, 64,9, 120,3, 132,4, 143,0, 149,4, 163,3 a 172,3 ppm.

Příklad 20

1-(2,4-Dimethyl-5-thiazolyl)-1-(2-thiazolyl)ethylamin

Produkt z příkladu 19 v ethanolu se hydrogenuje za přítomnosti 10% palladia na aktivním uhlí za získání titulní sloučeniny.

¹H NMR (CDCl₃) 2,02, 2,08 a 2,61 (každý 3H, s), 2,23 (2H, š s) a 7,28 a 7,73 (každý 1H, d, J 3 Hz) ppm.

Příklad 21

1,1-Di(2-thiazolyl)-2,2,2-trifluorethylmethylether

1,1-Di(2-thiazolyl)-2,2,2-trifluorethanol (1 g) se přidá

k míchané suspenzi hydridu sodného (80%, 225 mg) v suchém dimethoxyethanu (50 ml) při 0 °C. Po 15 minutách se přikape methyljodid (2,1 g). Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a pak se nechá míchat přes noc. Směs se zahustí odpařením, pak se nalije do nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a extrahuje se dichlormethanem. Takto získaný materiál se čistí rychlou chromatografií za získání titulní sloučeniny jako bílé pevné látky (950 mg).

T.t. 40 až 41 °C.

^{13}C NMR (CDCl_3) 54,9, 82,9 (q, J 30Hz), 122,22, 122,8 (q, J 287Hz), 143,2 a 163,6 ppm.

Elementární analýza pro $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2$

vypočteno 38,6 % C, 2,5 % H, 10,0 % N

nalezeno 38,7 % C, 2,4 % H, 9,9 % N.

Příklad 22

1,1-Di(5-thiazolyl)-2,2,2-trifluorethanol

n-Butyllithium (2,5M roztok v hexanech, 13,9 ml) se přikape k míchanému roztoku 2-trimethylsilylthiazolu (5 g) v bezvodém tetrahydrofuranu/diethyletheru/pentanu (4:4:1, 75 ml) při -100 °C pod atmosférou suchého dusíku. Po 1 hodině se přikape trifluoracetanhydrid (3 g) ve výše uvedené směsi rozpouštědel (15 ml). Po dalších 3 hodinách při -100 °C se přidá voda a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Přidá se nasycený vodný roztok chloridu amonného a organická fáze se oddělí, promyje, suší a odpaří. Rychlou chromatografií s následující rekrystalizací z diethyletheru se získá titulní sloučenina jako bílá pevná látka.

T.t. 109 až 110 °C

^{13}C NMR (CDCl_3) 74,5 (q, J 33Hz), 123,9 (q, J 286Hz), 138,1, 142,0 a 155,0 ppm.

Elementární analýza pro $C_8H_5F_3N_2OS_2$

vypočteno 36,1 % C, 1,9 % H, 10,5 % N

nalezeno 36,1 % C, 1,9 % H, 10,3 % N.

Příklad 23

1,1-Di(4-thiazolyl)-2,2,2-trifluorethanol

n-Butyllithium (2,5M roztok v hexanech, 2,5 ml) se přikape k míchanému roztoku 4-brom-2-trimethylsilylthiazolu (Synthesis, 1986, 757) (1,5 g) v bezvodém diethyletheru (25 ml) při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod atmosférou suchého dusíku. Po 30 minutách se přikape trifluoracetanhydrid (300 μl). Po další 1 hodině při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se směs nechá ohřát na teplotu místnosti. Po 1 hodině se přidá kyselina chlorovodíková (1M, 10 ml) a směs se 1 hodinu míchá. Organická fáze se pak oddělí. Takto získaný materiál se čistí rychlou chromatografií a získá se titulní sloučenina.

T.t. $87\text{ až }89\text{ }^{\circ}\text{C}$

^{13}C NMR (CDCl_3) 75,6 (q, J 31Hz), 118,6, 123,9 (q, J 286Hz), 152,4 a 152,6 ppm.

Příklad 24

1-(4-Methyl-2-thiazolyl)-1-(2-thiazolyl)-2,2,2-trifluorethanol

Ze 4-methylthiazolu a 2-trifluoracetylthiazolu za použití obecné metody z příkladu 6.

T.t. $89\text{ až }90\text{ }^{\circ}\text{C}$

Farmaceutické příklady

Následující příklady ilustrují vhodné farmaceutické kompozice pro použití v metodě podle vynálezu.

Kompozice 1 - tablety

sloučenina z příkladu 8	10 g
laktoza	94 g
mikrokrystalická celuloza	86 g
polyvinylpyrrolidon	8 g
stearát hořečnatý	2 g

Sloučenina z příkladu 8, laktoza, celuloza a polyvinylpyrrolidon se prosejí a smísí. Stearát hořečnatý se prosije a pak vmísí do výše uvedené směsi. Slisováním za použité vhodné raznice se pak získá 1000 tablet, obsahujících každá 10 mg účinné složky. Je-li to žádoucí mohou pak být získané tablety potaženy filmem.

Kompozice 2 - tablety

sloučenina z příkladu 8	50 g
laktoza	80 g
mikrokrystalická celuloza	20 g
bramborový škrob	40 g
polyvinylpyrrolidon	8 g
stearát hořečnatý	2 g

Sloučenina z příkladu 8, laktoza, celuloza a část škrobu se smísí a granuluje s 10% škrobovou pastou. Výsledná směs se suší a smísí se zbývajícím škrobem, polyvinylpyrrolidonem a prosetý, stearátem hořečnatým. Výsledná směs se pak slisuje za získání 1000 tablet, kde každá obsahuje 50 mg účinné složky.

Kompozice 3 - Kapsle

sloučenina z příkladu 8	100 g
předželatinovaný škrob	98 g
stearát hořečnatý	2 g

Sloučenina z příkladu 8 a škrob se prosejí, vzájemně smísí a pak lubrikují s prosetým stearátem hořečnatým. Směs se použije pro naplnění 1000 tvrdých želatinových kapslí o vhodné velikosti. Každá kapsle obsahuje 100 mg účinné složky.

Kompozice 4 - injekční formulace

sloučenina z příkladu 8	0,5 až 10 g
polyethoxylovaný ricinový olej	15 g
voda pro injekce ad	100 g

Chlorid sodný se může přidat pro upravení tonicity roztoku a pH může být upraveno tak, aby byla maximální stabilita roztoku a/nebo usnadněno rozpuštění sloučeniny podle vynálezu za použití zředěné kyseliny nebo alkalie nebo přídavku vhodných pufovacích solí. Mohou být také přidány antioxidanty a kovové chelatační soli.

Připraví se roztok, vyčeří a naplně do lahví vhodné velikosti a uzavře. Formulace se sterilizuje zahříváním v autoklávu. Alternativně může být roztok sterilizován filtrací a naplněn do sterilních lahví za aseptických podmínek. Roztok může být naplněn pod dusíkem.

Kompozice 5 - injekční formulace

sloučenina z příkladu 8	0,5 až 10 g
polyethoxylovaný ricinový olej	15 g

propylenglykol	20 g
polyoxyethylen-polyoxypropylen	
blokový kopolymer (Pluronic F68)	10 g
voda pro injekce ad	100 g

Sloučenina podle vynálezu se přidá ke směsi polyethoxylovaného ricinového oleje, propylenglykolu a Pluronic-u F68. Směs se šetrně zahřívá do získání čirého roztoku. Tento roztok se sterilizuje zahříváním v autoklávu nebo alternativně zpracováním filtrací. Získá se tak zahuštěný sterilní roztok, který je vhodný pro ředění sterilní vodou za účelem získání kompozice vhodné pro parenterální podání.

Kompozice 6 - injekční formulace

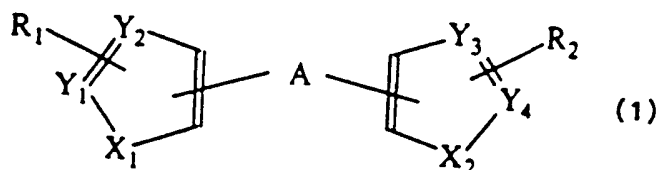
sloučenina z příkladu 8	0,5 až 10 g
hydroxypropyl- β -cyklodextrin	10 g
voda pro injekce ad	100 g

Voda pro injekce se přidá ke směsi sloučeniny podle vynálezu a hydroxypropyl- β -cyklodextrinu. Směs se šetrně míchá do získání čirého roztoku. Roztok se naplní do lahví, které se pak uzavřou a sterilizují zahříváním v autoklávu nebo alternativně zpracují filtrací.

JUDr. Ivan KOREČEK
 Advokátní a patentová kancelář
 160 00 Praha 6, Na baště sv. Jiří 9
 P.O. BOX 275, 160 41 Praha 6
 Česká republika

P A T E N T O V É N A R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce 1



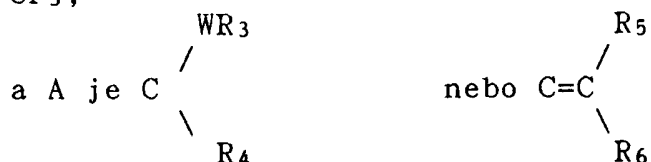
kde

X_1 a X_2 jsou nezávisle O, S nebo Se,

Y_1 a Y_2 jsou nezávisle C nebo N s tou podmínkou, že alespoň jeden z Y_1 a Y_2 je N,

Y_3 a Y_4 jsou nezávisle C nebo N s podmínkou, že alespoň jeden z Y_3 a Y_4 je N,

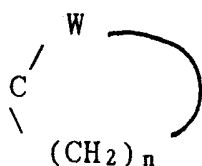
R_1 a R_2 představují každý jednu nebo více skupin nezávisle vybraných z H, nižšího alkylu, nižšího alkoxy-nižšího alkylu, hydroxy-nižšího alkylu, nižšího acyloxy-nižšího alkylu nebo CF_3 ;



kde W je O, S, NH nebo N-nižší alkyl,

R_3 je H, nižší alkyl nebo nižší acyl,
 nebo WR_3 je H,

R_4 je nižší alkyl nebo nižší perfluoralkyl,
 nebo R_3 a R_4 spolu tvoří kruh



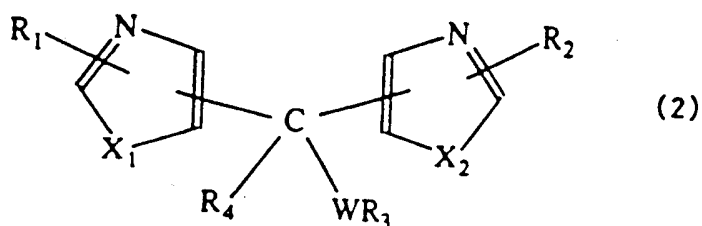
kde n je 2, 3 nebo 4,

R_5 a R_6 nezávisle jsou H nebo nižší alkyl;

její geometrické a optické isomery a racemáty, když takové isomery existují, jakož i její farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami a její solváty;

s podmínkou, že vyloučen je 1,1-di(2-thiazolyl)ethanol.

2. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce 2

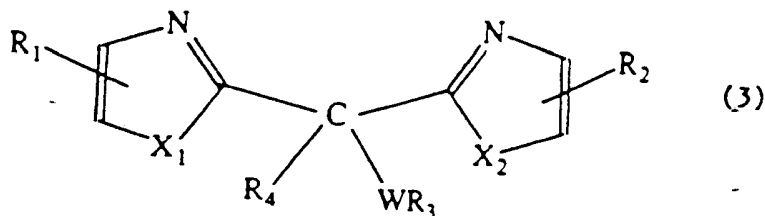


kde

X_1 a X_2 jsou nezávisle O nebo S;

a W , R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají v nároku 1 definovaný význam.

3. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce 3



kde X_1 a X_2 jsou nezávisle O nebo 2;

W je O, NH nebo N-nižší alkyl;

a R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají v nároku 1 definovaný význam.

4. Sloučenina podle nároku 1, kterou je

1,1-bis(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)ethanol;

1,1-di(2-thiazolyl)-2,2,2-trifluorethanol

a jejich farmaceuticky přijatelné sole a solváty.

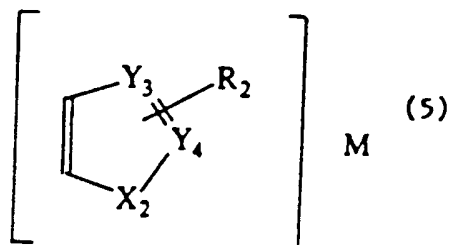
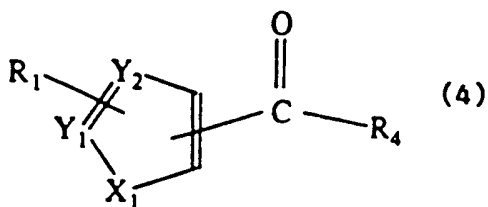
5. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

(I) v případě, kde A je $\begin{array}{c} \text{OR}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}_4 \end{array}$

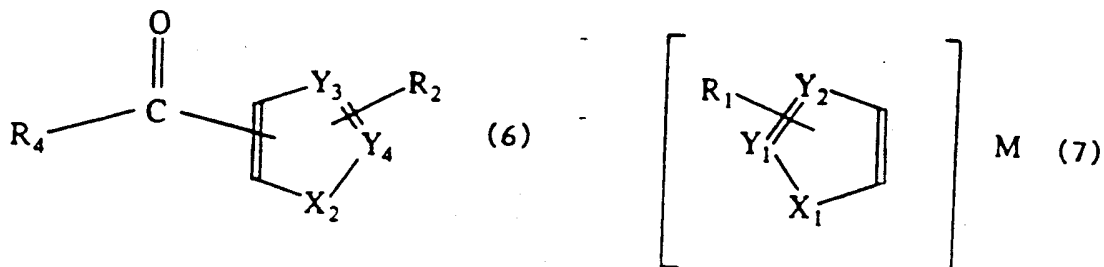
(a) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce 4

s organokovovým derivátem obecného vzorce 5



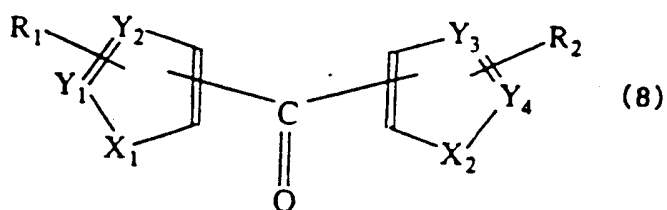
nebo

(b) se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce 6 s organokovovým derivátem obecného vzorce 7



nebo

(c) se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce 8 s organokovovým derivátem obecného vzorce R_4M

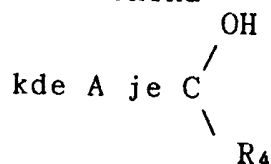


a rozložením reakční směsi se zdrojem protonů (R_3 je H) nebo alkylačním (R_3 je nižší alkyl) nebo acylačním (R_3 je nižší acyl) činidlem,

nebo

(d) se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce 8 se silylderivátem obecného vzorce R_4SiMe_3 ,

(II) v případě, že R_3 je nižší alkyl nebo nižší acyl, sloučenina

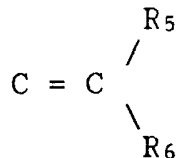


může být nejprve získána jako výše a pak

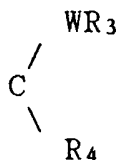
převědena na sloučeninu, kde R_3 je nižší alkyl nebo nižší acyl.

(III)

v případě, kde A je

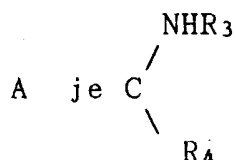


(a) eliminací HWR_3 ze sloučeniny vzorce 1, kde A je

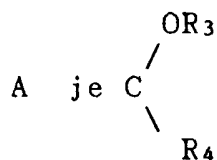


nebo (b) použitím sloučeniny obecného vzorce 8 jako substrátu pro pro standardní reakci tvorby alkenů, nebo

(IV) v případě, kde



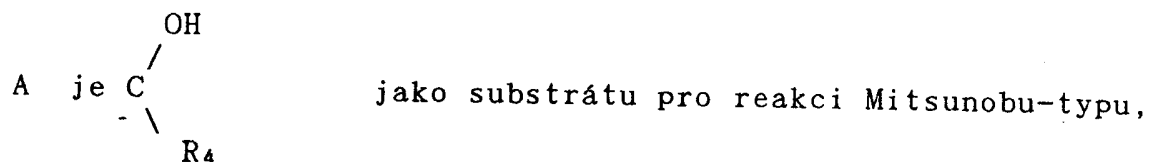
(a) použitím sloučeniny obecného vzorce 1, kde



Ritterovu reakci,

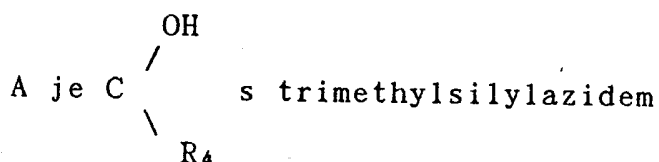
nebo

(b) použitím sloučeniny obecného vzorce 1, kde



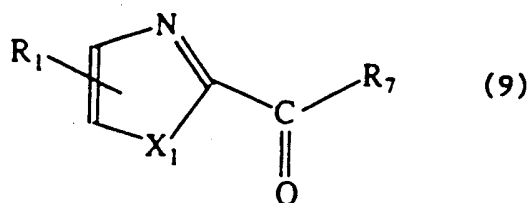
nebo

(c) reakcí sloučeniny vzorce 1, kde



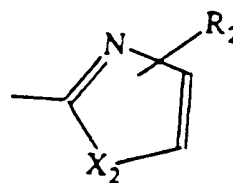
a Lewisovou kyselinou a pak redukcí výsledného azidu.

6. Sloučenina obecného vzorce 9



kde

R₇ je perfluoralkyl nebo

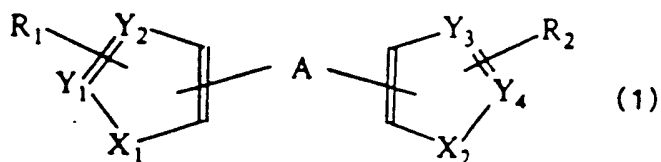


a X₁ a X₂ jsou nezávisle O, S nebo Se;

a R₁ a R₂ představují každý jednu nebo více skupin nezávisle vybraných z H, nižšího alkylu, nižšího alkoxy-nižšího alkylu, hydroxy-nižšího alkylu, nižšího acyloxy-nižšího alkylu nebo CF₃;

s podmínkou, že di(2-thiazolyl)keton je vyloučen.

7. Farmaceutická formulace, obsahující sloučeninu obecného vzorce 1



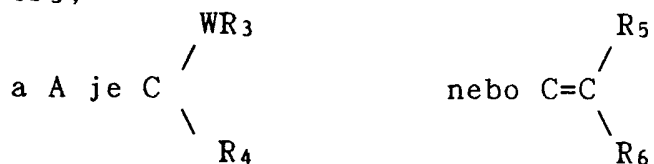
kde

X_1 a X_2 jsou nezávisle O, S nebo Se,

Y_1 a Y_2 jsou nezávisle C nebo N s tou podmínkou, že alespoň jeden z Y_1 a Y_2 je N,

Y_3 a Y_4 jsou nezávisle C nebo N s podmínkou, že alespoň jeden z Y_3 a Y_4 je N,

R_1 a R_2 představují každý jednu nebo více skupin nezávisle vybraných z H, nižšího alkylu, nižšího alkoxy-nižšího alkylu, hydroxy-nižšího alkylu, nižšího acyloxy-nižšího alkylu nebo CF_3 ;



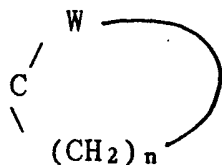
kde W je O, S, NH nebo N-nižší alkyl,

R_3 je H, nižší alkyl nebo nižší acyl,

nebo WR_3 je H,

R_4 je nižší alkyl nebo nižší perfluoralkyl,

nebo R_3 a R_4 spolu tvoří kruh

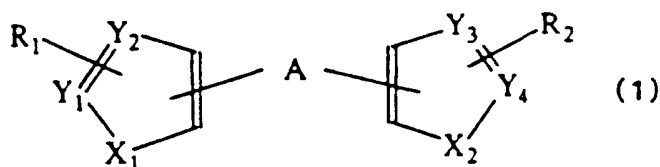


kde n je 2, 3 nebo 4,

R_5 a R_6 nezávisle jsou H nebo nižší alkyl;

její geometrické a optické isomery a racemáty, když takové isomery existují, jakož i její farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami a její solváty jako účinnou složku a farmaceuticky přijatelný nosič.

8. Sloučenina obecného vzorce 1



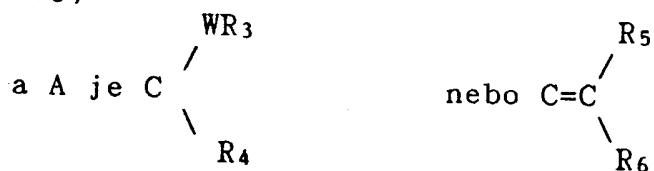
kde

X_1 a X_2 jsou nezávisle O, S nebo Se,

Y_1 a Y_2 jsou nezávisle C nebo N s tou podmínkou, že alespoň jeden z Y_1 a Y_2 je N,

Y_3 a Y_4 jsou nezávisle C nebo N s podmínkou, že alespoň jeden z Y_3 a Y_4 je N,

R_1 a R_2 představují každý jednu nebo více skupin nezávisle vybraných z H, nižšího alkylu, nižšího alkoxy-nižšího alkylu, hydroxy-nižšího alkylu, nižšího acyloxy-nižšího alkylu nebo CF_3 ;

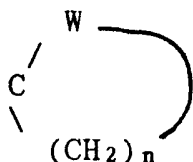


kde W je O, S, NH nebo N-nižší alkyl,

R_3 je H, nižší alkyl nebo nižší acyl,

nebo WR_3 je H,

R_4 je nižší alkyl nebo nižší perfluoralkyl,
nebo R_3 a R_4 spolu tvoří kruh



kde n je 2, 3 nebo 4,

R_5 a R_6 nezávisle jsou H nebo nižší alkyl;

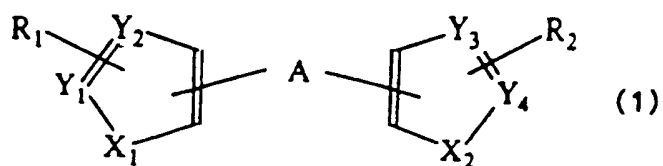
její geometrické a optické isomery a racemáty, když takové isomery existují, jakož i její farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami a její solváty

pro použití v terapii.

9. Sloučenina podle nároku 8 pro použití jako činidlo pro léčení akutních a chronických neuropsychiatrických poruch charakterizovaných progresivními procesy, které dříve nebo později vedou k neuronální buněčné smrti a dysfunkci.

10. Sloučenina podle nároku 9 pro léčení mrtvice, cerebrální ischemie, dysfunkce vzniklé z mozkového a/nebo míšního trauma, hypoxie a anoxie, multiinfarktové demence, AIDS demence, neurodegenerativních chorob, mozkové dysfunkce v souvislosti s chirurgickým zákrokem a CNS dysfunkce jako výsledek vystavení neurotoxinům nebo ozáření.

11. Použití sloučeniny obecného vzorce 1



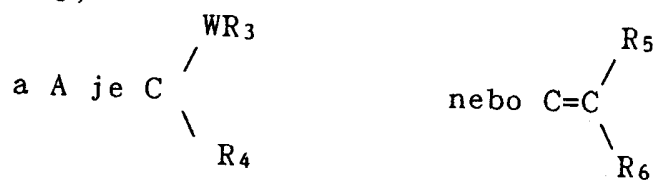
kde

X_1 a X_2 jsou nezávisle O, S nebo Se,

Y_1 a Y_2 jsou nezávisle C nebo N s touto podmínkou, že alespoň jeden z Y_1 a Y_2 je N,

Y_3 a Y_4 jsou nezávisle C nebo N s podmínkou, že alespoň jeden z Y_3 a Y_4 je N,

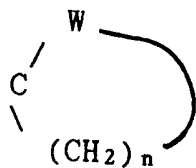
R_1 a R_2 představují každý jednu nebo více skupin nezávisle vybraných z H, nižšího alkylu, nižšího alkoxy-nižšího alkylu, hydroxy-nižšího alkylu, nižšího acyloxy-nižšího alkylu nebo CF_3 ;



kde W je O, S, NH nebo N-nižší alkyl,

R_3 je H, nižší alkyl nebo nižší acyl,
nebo WR_3 je H,

R_4 je nižší alkyl nebo nižší perfluoralkyl,
nebo R_3 a R_4 spolu tvoří kruh



kde n je 2, 3 nebo 4,

R_5 a R_6 nezávisle jsou H nebo nižší alkyl;

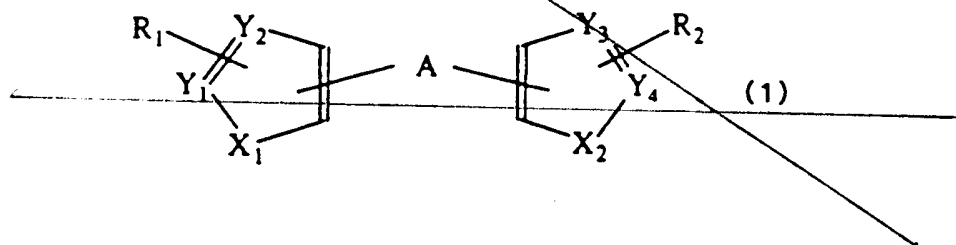
jejích geometrických a optických isomerů a racemátů, když takové isomery existují, jakož i jejích farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami a jejích solvátů

pro výrobu léčiva pro léčení akutních a chronických neuropsychiatrických poruch charakterizovaných progresivními procesy, které dříve či později vedou k neuronální buněčné smrti a dysfunkci.

12. Použití podle nároku 11 pro výrobu léčiva pro léčení mrtvice, cerebrální ischemie, dysfunkce vzniklé z mozkového a/nebo míšního trauma, hypoxie a anoxie, multiinfarktové demence, AIDS demence, neurodegenerativních chorob, mozkové dysfunkce v souvislosti s chirurgickým zákrokem a CNS dysfunkce jako výsledek vystavení neurotoxinům nebo ozáření.

~~13. Způsob léčení akutních a chronických~~

~~neuropsychiatrických poruch charakterizovaných progresivními procesy, které dříve či později vedou k neuronální buněčné smrti a dysfunkci podáním hostiteli v případě potřeby takového léčení, dostatečného množství sloučeniny obecného vzorce I~~



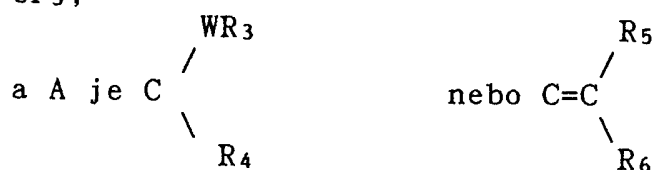
kde

X_1 a X_2 jsou nezávisle O, S nebo Se,

Y_1 a Y_2 jsou nezávisle C nebo N s tou podmínkou, že alespoň jeden z Y_1 a Y_2 je N,

Y_3 a Y_4 jsou nezávisle C nebo N s podmínkou, že alespoň jeden z Y_3 a Y_4 je N,

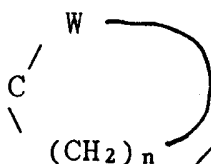
R_1 a R_2 představují každý jednu nebo více skupin nezávisle vybraných z H, nižšího alkylu, nižšího alkoxy-nižšího alkylu, hydroxy-nižšího alkylu, nižšího acyloxy-nižšího alkylu nebo CF_3 ;



kde W je O, S, NH nebo N-nižší alkyl,

R_3 je H, nižší alkyl nebo nižší acyl,
nebo WR_3 je H,

R_4 je nižší alkyl nebo nižší perfluoralkyl,
nebo R_3 a R_4 spolu tvoří kruh



kde n je 2, 3 nebo 4,

R_5 a R_6 nezávisle jsou H nebo nižší alkyl;

jejích geometrických a optických isomerů a racemátů, když takové isomery existují, jakož i jejich farmaceuticky přijatelných ~~adičních solí s kyselinami a jejich solvátů.~~

JUDr. Ivan KOREČEK

Advokátní a patentová kancelář

160 00 Praha 6 Na baště sv. Jiří 9

P.O. BOX 275, Praha 6

Česká republika