

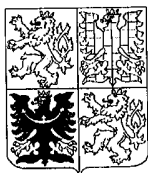
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 -1111

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.09.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.09.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19844547**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/06860**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/18749**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 277/60 A 61 P 3/04
C 07 D 417/04
C 07 D 417/12
C 07 D 417/10
C 07 D 417/06
C 07 D 417/14
A 61 K 31/428
A 61 K 31/4427

(71) Přihlašovatel:
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH,
Frankfurt am Main, DE;

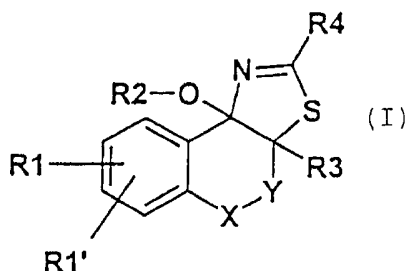
(72) Původce:
Jähne Gerhard, Frankfurt am Main, DE;
Glombik Heiner, Hofheim, DE;
Geisen Karl, Frankfurt am Main, DE;
Bickel Martin, Bad Homburg, DE;

(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Deriváty indeno-, nafto- a
benzocykloheptadihydrothiazolu, jejich příprava
a použití jako anorektická léčiva

(57) Anotace:

Řešení se týká polycyklických dihydrothiazolů obecného vzorce I, kde jednotlivé substituenty mají specifický význam, jejich fyziologicky přijatelných solí a jejich fyziologicky funkčních derivátů. Sloučeniny se mohou použít například jako anorektika.



Deriváty indeno-, nafto- a benzocykloheptadihydrothiazolu,
jejich příprava a použití jako anorektická léčiva

Oblast techniky

Vynález se týká polycyklických dihydrothiazolů a jejich
fyziologicky přijatelných solí a fyziologicky funkčních
derivátů.

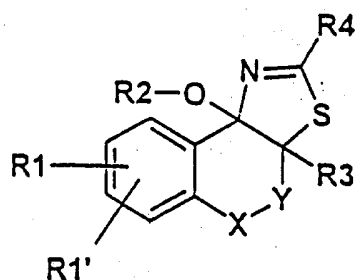
Současný stav techniky

V současnosti jsou již popsány thiazolidinové deriváty
s anorektickou účinností (rakouský patentový spis č. 365181).

Předložený vynález je výsledkem snahy nalézt další sloučeniny,
které by vykazovaly terapeuticky využitelnou anorektickou
účinnost.

Podstata vynálezu

Vynález se týká sloučenin vzorce I



(I)

kde

Y je přímá vazba, skupina $-CH_2-$, skupina $-CH_2-CH_2-$;

X je skupina CH_2 , skupina $CH(CH_3)$, skupina $CH(C_2H_5)$,
skupina $CH(C_3H_7)$, skupina $CH(C_6H_5)$;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina NO_2 , skupina CN , skupina COOH , skupina $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina CONH_2 , skupina $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, skupina $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkinylová}$ skupina, skupina $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH , skupinou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, skupinou $\text{OC}(\text{O})\text{H}$, skupinou OCH_2Ph , skupinou NH_2 , skupinou NH-CO-CH_3 nebo skupinou $\text{N}(\text{COOCH}_2\text{Ph})_2$;

skupina $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, skupina $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, skupina $\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylovou}$ skupinou nebo skupinou NH_2 ; skupina NH_2 , skupina $\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, skupina $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-acyl}$, fenylová skupina, bifenylová skupina, skupina $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-}$

alkylovou skupinou, skupinou NH_2 , skupinou $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupinou $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl})_2$, skupinou $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, skupinou COOH , skupinou $\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupinou CONH_2 ;

1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

tetrazol-5-ylová skupina, kde tetrazolový kruh může být substituován v poloze 1 nebo 2 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

R2 je atom vodíku, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cykloalkylová}$ skupina, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-thienyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-furyl}$, skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-cykloalkyl}$, skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-thienyl}$, skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$, skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-furyl}$, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN , skupinou CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkylovou}$ skupinou, skupinou OH , nebo skupinou $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$;

R3 je atom vodíku, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, atom fluoru, skupina CN , skupina N_3 , skupina $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-thienyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-furyl}$, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN , skupinou CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkylovou}$ skupinou, skupinou OH , nebo skupinou $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$; $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkinylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenylová}$ skupina, skupina $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,

skupina $C(O)NHCH_3$, skupina $C(O)N(CH_3)_2$, skupina $OC(O)CH_3$;

R4 je (C_1-C_8) -alkylová skupina, (C_3-C_7) -cykloalkylová skupina, (C_2-C_6) -alkenylová skupina, (C_2-C_6) -alkinylová skupina, (C_4-C_7) -cykloalkenylová skupina, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou $OC(O)CH_3$, skupinou $OC(O)H$, skupinou $O-CH_2-Ph$, skupinou $O-(C_1-C_4)$ -alkyl; skupina $(CH_2)_n-NR_6R_7$, kde n může být 1 až 6 a R_6 a R_7 nezávisle na sobě mohou být atom vodíku, (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_3-C_6) -cykloalkylová skupina, skupina $CO-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina CHO nebo skupina CO-fenyl, nebo $-NR_6R_7$ je cyklická skupina jako pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, morfolinylová skupina, piperazinylová skupina, N-4-methylpiperazin-1-ylová skupina, N-4-benzylpiperazin-1-ylová skupina nebo ftalimidoylová skupina; skupina $(CH_2)_n$ -aryl, kde n může být 0 až 6, a aryl může být fenylová skupina, bifenylová skupina, 1- nebo 2-naftylová skupina, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-thienylová skupina, 2- nebo 3-furylová skupina, 2-, 4- nebo 5-thiazolylová skupina, 2-, 4- nebo 5-oxazolylová skupina, 1-pyrazolylová skupina, 3- nebo 5-isoxazolylová skupina, 2- nebo 3-pyrrolylová skupina, 2- nebo 3-pyridazinylová skupina, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinylová skupina, 2-pyrazinylová skupina, 2-(1,3,5-triazinyl)ová skupina, 2- nebo 5-benzimidazolylová skupina, 2-benzothiazolylová skupina, 1,2,4-triazol-3-ylová skupina, 1,2,4-triazol-5-ylová skupina, tetrazol-5-ylová skupina, indol-3-ylová skupina, indol-5-ylová skupina nebo N-methylimidazol-2-ylová skupina, N-methyl-

imidazol-4-ylová skupina nebo N-methylimidazol-5-ylová skupina, a arylový nebo heteroarylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou S-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou SO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou SO₂-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, (C₃-C₆)-cykloalkylovou skupinou, skupinou COOH, skupinou COO(C₁-C₆)-alkyl, skupinou COO(C₃-C₆)-cykloalkyl, skupinou CONH₂, skupinou CONH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupinou CONH(C₃-C₆)-cykloalkyl, skupinou NH₂, skupinou NH-CO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou NH-CO-fenyl, pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou, skupinou (CH₂)_n-fenyl, skupinou O-(CH₂)_n-fenyl, skupinou S-(CH₂)_n-fenyl, skupinou SO₂-(CH₂)_n-fenyl, kde n je rovno 0 až 3;

a jejich fyziologicky přijatelných solí a fyziologicky funkčních derivátů.

Preferovány jsou sloučeniny vzorce I, ve kterých jeden nebo více substituent(ů) má následující význam:

Y je přímá vazba;

X je skupina CH₂;

R₁ a R₁' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, skupina NO₂, skupina CN, skupina COOH, skupina COO(C₁-C₆)-alkyl, skupina CONH₂, skupina CONH(C₁-C₆)-alkyl, skupina CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina, (C₂-C₆)-alkinylová skupina, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl,

příčemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH₃, skupinou OC(O)H, skupinou O-CH₂-Ph, skupinou NH₂, skupinou NH-CO-CH₃ nebo skupinou N(COOCH₂Ph)₂;

skupina SO₂-NH₂, skupina SO₂NH(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupina S-(C₁-C₆)-alkyl, skupina S-(CH₂)_n-fenylova, skupina SO-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO-(CH₂)_n-fenylova, skupina SO₂-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂-(CH₂)_n-fenylova, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou nebo skupinou NH₂;

skupina NH₂, skupina NH-(C₁-C₆)-alkyl, skupina N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupina NH(C₁-C₇)-acyl, fenylová skupina, bifenylová skupina, skupina O-(CH₂)_n-fenylova, kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou NH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou SO₂-CH₃, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl nebo skupinou CONH₂;

1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

tetrazol-5-ylová skupina, kde tetrazolový kruh může být substituován v poloze 1 nebo 2 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

R2 je atom vodíku, (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_3-C_6) -cykloalkylová skupina, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -thienyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, skupina $(CH_2)_n$ -furyl, skupina $C(O)-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $C(O)-(C_3-C_6)$ -cykloalkyl, skupina $C(O)-(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $C(O)-(CH_2)_n$ -thienyl, skupina $C(O)-(CH_2)_n$ -pyridyl, skupina $C(O)-(CH_2)_n$ -furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou $O-(C_1-C_6)$ -alkyl;

R3 je atom vodíku, (C_1-C_6) -alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina N_3 , skupina $O-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -thienyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, skupina $(CH_2)_n$ -furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou $O-(C_1-C_6)$ -alkyl; (C_2-C_6) -alkynylová skupina, (C_2-C_6) -alkenylová skupina, skupina $C(O)OCH_3$, skupina $C(O)OCH_2CH_3$, skupina $C(O)OH$, skupina $C(O)NH_2$, skupina $C(O)NHCH_3$, skupina $C(O)N(CH_3)_2$, skupina $OC(O)CH_3$;

R4 je (C_1-C_8) -alkylová skupina, (C_3-C_7) -cykloalkylová skupina, (C_2-C_6) -alkenylová skupina, (C_2-C_6) -alkynylová skupina, (C_4-C_7) -cykloalkenylová skupina, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru nebo atom vodíku může být nahrazen

skupinou OH, skupinou OC(O)CH_3 , skupinou OC(O)H , skupinou $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ nebo skupinou $\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-alkyl}$;

skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}_6\text{R}_7$, kde n může být 1 až 6 a R_6 a R_7 nezávisle na sobě mohou být atom vodíku, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-cykloalkylová}$ skupina, skupina $\text{CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupina CHO nebo skupina CO-fenyl , nebo $\text{-NR}_6\text{R}_7$ je cyklická skupina jako pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, morfolinylová skupina, piperazinylová skupina, $\text{N-4-methylpiperazin-1-ylová}$ skupina, $\text{N-4-benzylpiperazin-1-ylová}$ skupina nebo ftalimidoylová skupina;

skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, kde n může být 0 až 6 a aryl může být fenylová skupina, bifenylová skupina, 1- nebo 2-naftylová skupina, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-thienylová skupina, 2- nebo 3-furylová skupina, 2-, 4- nebo 5-thiazolylová skupina, 2-, 4- nebo 5-oxazolylová skupina, 1-pyrazolylová skupina, 3- nebo 5-isoxazolylová skupina, 2- nebo 3-pyrrolylová skupina, 2- nebo 3-pyridazinylová skupina, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinylová skupina, 2-pyrazinylová skupina, 2-(1,3,5-triazinyl)ová skupina, 2- nebo 5-benzimidazolylová skupina, 2-benzothiazolylová skupina, 1,2,4-triazol-3-ylová skupina, 1,2,4-triazol-5-ylová skupina, tetrazol-5-ylová skupina, indol-3-ylová skupina, indol-5-ylová skupina nebo $\text{N-methylimidazol-2-ylová}$ skupina, $\text{N-methylimidazol-4-ylová}$ skupina nebo $\text{N-methylimidazol-5-ylová}$ skupina, a arylový nebo heteroarylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN, skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupinou $\text{S-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupinou $\text{SO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupinou $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylovou}$ skupinou, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-cykloalkylovou}$ skupinou, skupinou COOH , skupinou $\text{COO(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupinou $\text{COO(C}_3\text{-C}_6\text{)-cyklo-}$

alkyl, skupinou CONH_2 , skupinou $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, skupinou $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$, skupinou $\text{CONH}(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-cyklo-alkyl}$, skupinou NH_2 , skupinou $\text{NH-CO-(C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, skupinou NH-CO-fenyl , pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou, skupinou $(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupinou $\text{O-(CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupinou $\text{S-(CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupinou $\text{SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n je rovno 0 až 3;

a jejich fyziologicky přijatelné soli a fyziologicky funkční deriváty.

Zvláště preferovány jsou sloučeniny vzorce I, ve kterých jeden nebo více substituent(ů) má následující význam:

Y je přímá vazba;

X je skupina CH_2 ;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina NO_2 , skupina CN , skupina COOH , skupina $\text{COO(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupina CONH_2 , skupina $\text{CONH(C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl}$, skupina $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkinylová}$ skupina, skupina $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH , skupinou OC(O)CH_3 , skupinou OC(O)H , skupinou $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, skupinou NH_2 , skupinou NH-CO-CH_3 nebo skupinou $\text{N(COOCH}_2\text{Ph)}_2$;

skupina $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, skupina $\text{SO}_2\text{NH(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, skupina $\text{S-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupina

S-(CH₂)_n-fenyl, skupina SO-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO-(CH₂)_n-fenyl, skupina SO₂-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou nebo skupinou NH₂;

skupina NH₂, skupina NH-(C₁-C₆)-alkyl, skupina N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupina NH(C₁-C₇)-acyl, fenylová skupina, bifenylová skupina, skupina O-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou NH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou SO₂-CH₃, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂;

1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

tetrazol-5-ylová skupina, kde tetrazolový kruh může být substituován v poloze 1 nebo 2 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

R2 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, skupina C(O)-(C₁-C₆)-alkyl, skupina C(O)-(C₃-C₆)-cykloalkyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl,

skupina $C(O)-(CH_2)_n$ -thienyl, skupina $C(O)-(CH_2)_n$ -pyridyl, skupina $C(O)-(CH_2)_n$ -furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou $O-(C_1-C_6)$ -alkyl;

R3 je atom vodíku nebo atom fluoru;

R4 je (C_1-C_8) -alkylová skupina, (C_3-C_7) -cykloalkylová skupina, (C_2-C_6) -alkenylová skupina, (C_2-C_6) -alkinylová skupina, (C_4-C_7) -cykloalkenylová skupina, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou $OC(O)CH_3$, skupinou $OC(O)H$, skupinou $O-CH_2-Ph$, skupinou $O-(C_1-C_4)$ -alkyl;

skupina $(CH_2)_n-NR_6R_7$, kde n může být 1 až 6 a R_6 a R_7 nezávisle na sobě mohou být atom vodíku, (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_3-C_6) -cykloalkylová skupina, skupina $CO-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina CHO nebo skupina CO-fenyl, nebo $-NR_6R_7$ je cyklická skupina jako pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, morfolinylová skupina, piperazinylová skupina, N-4-methylpiperazin-1-ylová skupina, N-4-benzylpiperazin-1-ylová skupina nebo ftalimidoylová skupina;

skupina $(CH_2)_n$ -aryl, kde n může být 0 až 6 a aryl může být fenylová skupina, bifenylová skupina, 1- nebo 2-naftylová skupina, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-thienylová skupina, 2- nebo 3-furylová skupina, 2-, 4- nebo 5-thiazolylová skupina, 2-, 4- nebo 5-oxazolylová skupina, 1-pyrazolylová skupina, 3- nebo 5-isoxazolylová skupina, 2- nebo 3-pyrrolylová skupina, 2- nebo 3-pyridazinylová skupina, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinylová skupina, 2-pyrazinylová skupina,

2-(1,3,5-triazinyl)ová skupina, 2- nebo 5-benzimidazolylová skupina, 2-benzothiazolylová skupina, 1,2,4-triazol-3-ylová skupina, 1,2,4-triazol-5-ylová skupina, tetrazol-5-ylová skupina, indol-3-ylová skupina, indol-5-ylová skupina nebo N-methylimidazol-2-ylová skupina, N-methylimidazol-4-ylová skupina nebo N-methylimidazol-5-ylová skupina, a arylový nebo heteroarylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chlóru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou S-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou SO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou SO₂-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, (C₃-C₆)-cykloalkylovou skupinou, skupinou COOH, skupinou COO(C₁-C₆)-alkyl, skupinou COO(C₃-C₆)-cykloalkyl, skupinou CONH₂, skupinou CONH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupinou CONH(C₃-C₆)-cykloalkyl, skupinou NH₂, skupinou NH-CO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou NH-CO-fenyl, pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou, skupinou (CH₂)_n-fenyl, skupinou O-(CH₂)_n-fenyl, skupinou S-(CH₂)_n-fenyl, skupinou SO₂-(CH₂)_n-fenyl, kde n je rovno 0 až 3;

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Obzvláště preferovány jsou sloučeniny vzorce I, ve kterých jeden nebo více substituent(ů) má následující význam:

Y je přímá vazba;

X je skupina CH₂;

R₁ a R₁' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina NO_2 , skupina CN , skupina COOH , $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkenylová skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkinylová skupina, skupina $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupina OCF_3 , skupina OCH_2CF_3 , fenylová skupina, skupina $\text{O-(CH}_2\text{)}_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6, 1- nebo 2-naftylová skupina, 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, naftylový nebo thienylový kruh může být každý substituován až třikrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylovou skupinou nebo skupinou NH_2 ;

- R2 je atom vodíku, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -cykloalkylová skupina, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 5;
- R3 je atom vodíku nebo atom fluoru;
- R4 je $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -alkylová skupina, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -cykloalkylová skupina, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}_6\text{R}_7$, kde n může být 1 až 6 a R_6 a R_7 nezávisle na sobě mohou být atom vodíku, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, nebo $\text{-NR}_6\text{R}_7$ je cyklická skupina jako pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, morfolinylová skupina, piperazinylová skupina, $\text{N-4-methylpiperazin-1-yl}$ ová skupina, $\text{N-4-benzylpiperazin-1-yl}$ ová skupina nebo ftalimidoylová skupina; skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, kde n může být 0 až 6 a aryl může být fenylová skupina, bifenylová skupina, 1- nebo 2-naftylová skupina, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-thienylová skupina, 2- nebo 3-furylová skupina, 2-, 4- nebo 5-thiazolylová skupina, 2-, 4- nebo 5-oxazolylová skupina, 1-pyrazolylová skupina, 3- nebo 5-isoxazolylová skupina, 2- nebo 3-pyrrolylová skupina, 2- nebo 3-pyridazinylová skupina, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinylová skupina, 2-pyrazinylová skupina,

2-(1,3,5-triazinyl)ová skupina, 2- nebo 5-benzimidazolylová skupina, 2-benzothiazolylová skupina, 1,2,4-triazol-3-ylová skupina, 1,2,4-triazol-5-ylová skupina, tetrazol-5-ylová skupina, indol-3-ylová skupina, indol-5-ylová skupina nebo N-methylimidazol-2-ylová skupina, N-methylimidazol-4-ylová skupina nebo N-methylimidazol-5-ylová skupina, a arylový nebo heteroarylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, nebo 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou;

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Dále jsou zcela obzvláště preferovány sloučeniny vzorce I, ve kterých jeden nebo více substituent(ů) má následující význam:

- Y je přímá vazba;
- X je skupina CH₂;
- R1 je atom chloru;
- R1' je atom vodíku;
- R2 je atom vodíku;
- R3 je atom vodíku;
- R4 je fenylová skupina;

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Vynález se týká rovněž sloučenin vzorce I ve formě jejich racemátů, racemických směsí a čistých enantiomerů, právě tak jako jejich diastereoizomerů a jejich směsí.

Alkylové, alkenylové a alkinylové skupiny v substituentech R₁, R_{1'}, R₂, R₃ a R₄ mohou být rovněž přímé nebo rozvětvené.

Farmaceuticky přijatelné soli jsou více rozpustné ve vodě než výchozí nebo základní sloučeniny, a proto se zvláště hodí pro lékařské účely. Tyto soli musí obsahovat farmaceuticky přijatelný anion nebo kation. Vhodné farmaceuticky přijatelné adiční soli sloučenin podle vynálezu s kyselinami jsou soli anorganických kyselin, jako je kyselina solná, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina metafosforečná, kyselina dusičná, kyselina sulfonová a kyselina sírová, i soli organických kyselin, jako jsou například kyselina octová, kyselina benzensulfonová, kyselina benzoová, kyselina citronová, kyselina ethansulfonová, kyselina fumarová, kyselina glukonová, kyselina glykolová, kyselina isethionová, kyselina mléčná, kyselina laktobionová, kyselina maleinová, kyselina jablečná, kyselina methansulfonová, kyselina jantarová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina vinná a kyselina trifluor-octová. Pro lékařské účely jsou zvláště výhodné chloridové soli. Vhodné farmaceuticky přijatelné báze jsou amonné soli, soli alkalických kovů (jako sodné a draselné soli) a soli kovů alkalických zemin (jako hořečnaté a vápenaté soli).

Soli s farmaceuticky nepřijatelným aniontem jsou však rovněž zahrnuty ve vynálezu jako užitečné meziprodukty pro přípravu nebo čištění farmaceuticky přijatelných solí a/nebo pro neterapeutická použití, například při použití in vitro.

V tomto textu použitý výraz „fyziologicky funkční derivát“ označuje každý fyziologicky přijatelný derivát sloučeniny vzorce I podle vynálezu, například ester, který při podání savci, například člověku, je schopen (přímo nebo nepřímo) vytvořit sloučeninu vzorce I nebo její aktivní metabolit.

Dalším aspektem předloženého vynálezu jsou profarmaka sloučenin podle vynálezu. Taková profarmaka mohou být metabolizována in vivo za vzniku sloučeniny podle vynálezu. Tato profarmaka sama o sobě mohou, ale nemusí být účinná.

Sloučeniny podle vynálezu mohou též existovat v různých polymorfních formách, například jako amorfni a krystalické polymorfní formy. Všechny polymorfní formy sloučenin podle vynálezu jsou zahrnuty ve vynálezu a jsou dalším aspektem vynálezu.

V dalším se budou všechny odkazy na „sloučeninu (sloučeniny) podle vzorce I“ vztahovat na sloučeninu (sloučeniny) vzorce I, jak jsou popsány výše, právě tak jako na jejich soli, solváty a fyziologicky funkční deriváty, jak jsou popsány výše.

Množství sloučeniny podle vzorce I, které je potřebné k tomu, aby se dosáhlo žádoucího biologického efektu, závisí na celé řadě faktorů, například na zvolené konkrétní sloučenině, na zamýšleném použití, na způsobu podání a na klinickém stavu pacienta. Obvyklá denní dávka se pohybuje v rozmezí od 0,3 mg do 100 mg (typicky od 3 mg do 50 mg) za den na kilogram tělesné hmotnosti, například 3 - 10 mg/kg/den. Intravenozní dávka se může pohybovat například v rozmezí od 0,3 mg do 1,0 mg/kg, a s výhodou se dá aplikovat formou infuze 10 ng až 100 ng na kilogram za minutu. Vhodné infuzní roztoky pro tyto účely mohou obsahovat například 0,1 ng až 10 mg, typicky 1 ng až 10 mg na mililitr. Jednotlivé dávky mohou obsahovat například 1 mg až 10 g účinné látky. Ampule pro injekce mohou tedy obsahovat například 1 mg až 100 mg a orálně podávané jednotlivé dávky, jako jsou například tablety nebo tobolky, mohou obsahovat například 1,0 až 1000 mg, typicky 10 až 600 mg. Pro případy farmaceuticky přijatelných solí se uvedená hmotnostní množství vztahují na hmotnost dihydrothiazoliniového iontu, obsaženého v dané soli. Pro profylaxi nebo terapii výše-uvedených stavů se mohou sloučeniny podle vzorce I použít jako takové, ale je výhodnější je použít spolu s přijatelným nosičem ve formě farmaceutického prostředku. Nosič musí být samozřejmě přijatelný v tom smyslu, že je kompatibilní s ostatními složkami prostředku a není pro pacientovo zdraví škodlivý. Nosičem může být pevná látka nebo kapalina, nebo obojí a s výhodou je formulován spolu s aktivní sloučeninou jako jednotlivá dávka, například jako tableta, která může obsahovat

0,05 % až 95 % hmotnostních účinné látky. Mohou se použít i další farmaceuticky aktivní látky, včetně dalších sloučenin podle vzorce I. Farmaceutické formulace podle vynálezu se mohou připravit známými farmaceutickými metodami, které v podstatě zahrnují smíchání složek s farmakologicky přijatelnými nosiči a/nebo pomocnými látkami.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu jsou takové, které se hodí pro orální, rektální, topickou, perorální (například sublingvální) a parenterální (například subkutánní, intramuskulární, intradermální nebo intravenosní) aplikaci, přičemž nejvhodnější forma aplikace závisí v každém jednotlivém případě na druhu a závažnosti léčeného stavu a na druhu použité sloučeniny podle vzorce I. Vynález se týká rovněž potahovaných formulací a potahovaných formulací s prodlouženou účinností. Preferovány jsou formulace, odolné vůči kyselinám a žaludeční šťávě. Mezi vhodné potahy, odolné vůči žaludeční šťávě, patří acetát-ftalát celulosy, polyvinylacetát-ftalát, ftalát hydroxypropylmethylcelulosy a aniontové polymery kyseliny metakrylové a methylesteru kyseliny metakrylové.

Vhodné farmaceutické preparáty pro orální aplikaci mohou být připravovány jako oddělené jednotky, jako například tobolky, oplatkové tobolky, pastilky nebo tablety, obsahující každá určité množství sloučeniny podle vzorce I; jako prášek nebo granuláty; jako roztok nebo suspenze ve vodné nebo nevodné kapalině; nebo jako emulze olej ve vodě nebo voda v oleji. Jak už bylo řečeno, tyto formulace se mohou připravit jakoukoliv vhodnou farmaceutickou metodou, zahrnující krok, při kterém účinná látka a nosič (který se může skládat z jedné nebo více doplňkových složek) se přivedou do vzájemného kontaktu. Obecně se formulace připravují stejnoměrným a homogenním smísením účinné látky s tekutým a/nebo jemně práškovým nosičem, načež se produkt podle potřeby tvaruje. Tak se dá připravit například tableta, kde se prášek nebo granulát sloučeniny lisuje nebo formuje, popřípadě spolu s jednou nebo více přídavnými složkami. Lisované tablety se mohou připravit ve vhodném stroji

tabletováním sloučeniny v sypké formě, například ve formě prášku nebo granulátu, popřípadě smíseného s pojivem, s kluzným prostředkem, inertním ředidlem a/nebo jednou (nebo více) povrchově aktivní nebo dispergující látkou. Tvarované tablety se mohou připravit ve vhodném stroji formováním práškové sloučeniny, navlhčené inertním kapalným ředidlem.

Farmaceutické prostředky, vhodné pro perorální (sublingvální) aplikaci, zahrnují dropsy, obsahující sloučeninu podle vzorce I spolu s ochucovadlem, obvykle sacharosou a arabskou gumou nebo tragantem, a pastilky, kde je sloučenina smísená s inertní bází jako želatina a glycerin nebo sacharosa a arabská guma.

Vhodné farmaceutické formulace pro parenterální aplikaci zahrnují zvláště sterilní vodné přípravky se sloučeninou podle vzorce I, které jsou s výhodou isotonické s krví pacienta, kterému mají být podány. Tyto přípravky se aplikují s výhodou intravenózně, i když se mohou podávat i subkutánně, intramuskulárně nebo intradermálně ve formě injekcí. Tyto přípravky se mohou s výhodou připravit tak, že se sloučenina smíchá s vodou a získaný roztok se sterilizuje a upraví tak, aby byl isotonický s krví. Injikovatelné prostředky podle vynálezu obsahují obvykle 0,1 až 5 % hmotnostních aktivní sloučeniny.

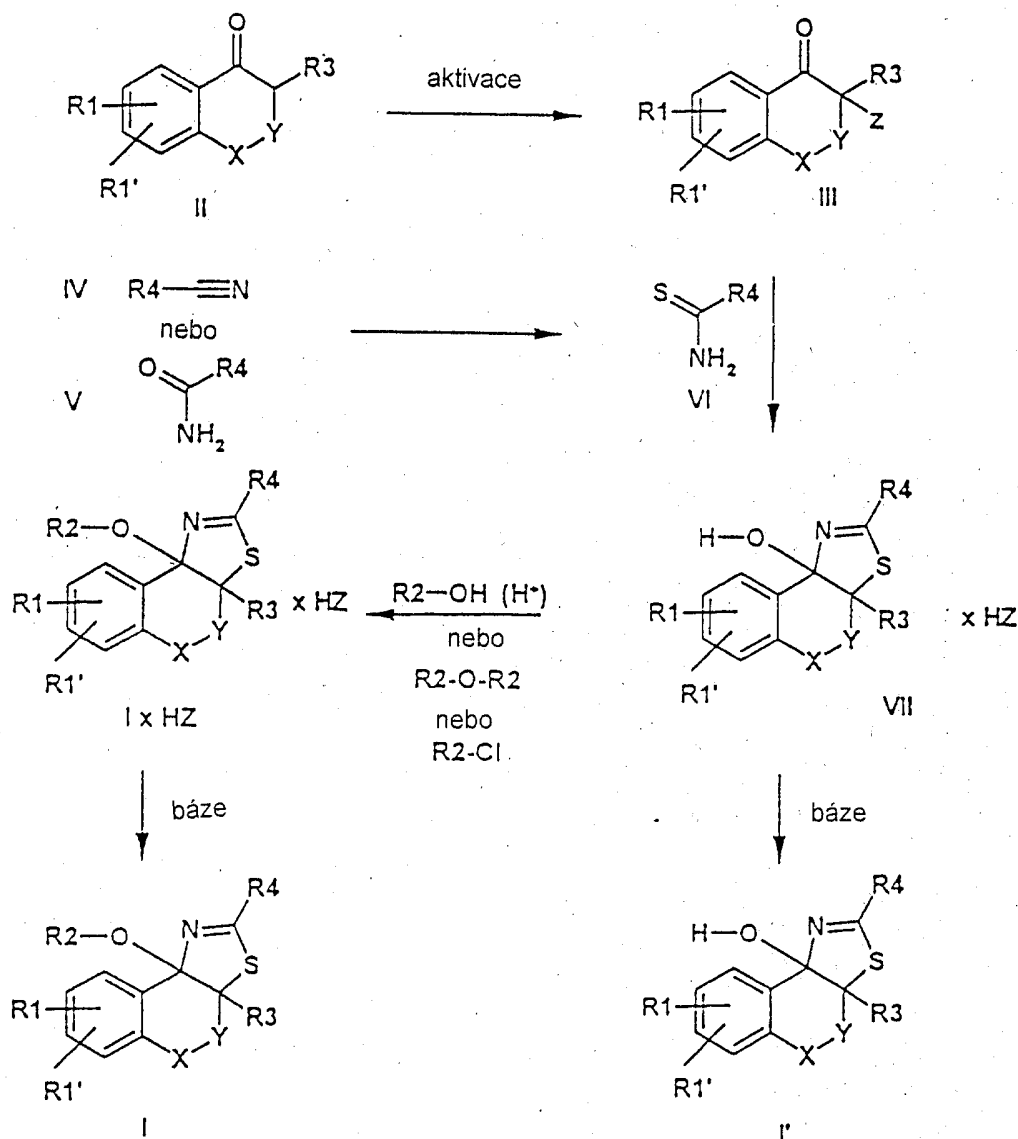
Výhodné farmaceutické formulace pro rektální podání jsou čípky jako jednotlivé dávky. Ty se mohou připravit smísením sloučeniny podle vzorce I s jedním nebo více obvyklými tuhými nosiči, jako například s kakaovým máslem, a vzniklá směs se zformuje.

Vhodné farmaceutické formulace pro topickou aplikaci na kůži jsou s výhodou mast, krém, roztok, pasta, sprej, aerosol nebo olej. Jako nosiče se mohou použít vazelina, lanolin, polyethylenglykoly, alkoholy a kombinace dvou nebo více těchto látek. Účinná látka je obvykle obsažena v koncentraci 0,1 až 15 % hmotnostních, vztaženo formulaci, například 0,5 až 2 %.

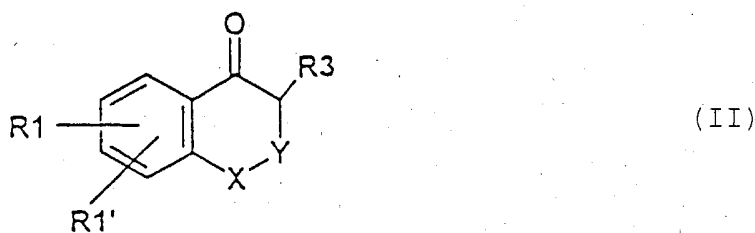
Je možná i transdermální aplikace. Vhodné farmaceutické formulace pro transdermální aplikaci mohou být ve formě jednotlivých náplastí, které jsou vhodné pro dlouhodobý těsný

styk s pacientovou pokožkou. Takové náplasti obsahují s výhodou účinnou látku, rozpuštěnou v popřípadě pufrovaném vodném roztoku a/nebo dispergovanou v adhezivu nebo v polymeru. Vhodná koncentrace účinné látky je asi 1 % až 35 %, s výhodou 3 % až 15 %. Zvláštní možností je též uvolňování účinné látky pomocí elektrotransportu nebo iontoforézy, jak je popsáno například v publikaci *Pharmaceutical Research*, 2(6), 318 (1986).

Vynález se dále rovněž týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I, který se vyznačuje tím, že se sloučeniny vzorce I připraví podle následujícího schématu:



Za tím účelem se sloučeniny obecného vzorce II



kde R1, R1', R3 a X a Y mají výše uvedený význam, aktivují a převedou se na sloučeninu vzorce III, kde Z je zbytek aktivovaného esteru anorganické nebo organické kyseliny.

Sloučeniny vzorce III se dále podrobí reakci s thioamidy vzorce VI,



kde R4 má výše uvedený význam, čímž vzniknou sloučeniny vzorce VII nebo I', přičemž se eventuálně sloučeniny vzorce I' působením organických nebo anorganických kyselin převedou na své adiční soli vzorce VII, nebo se získané soli vzorce VII převedou působením organických nebo anorganických bází na volné báze sloučeniny vzorce I'.

Jako anorganické kyseliny přicházejí v úvahu například: halogenovodíkové kyseliny, jako kyselina chlorovodíková a bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina amidosulfonová.

Jako organické kyseliny je možno jmenovat následující: kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina benzoová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina jantarová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina L-askorbová, kyselina salicylová, kyselina isethionová,

kyselina methansulfonová, kyselina trifluormethansulfonová, 1,2-benzisothiazol-3(2H)-on, nebo 6-methyl-1,2,3-oxathiazin-4(3H)-on-2,2-dioxid.

Výšepopsaný způsob přípravy se s výhodou provádí tak, že se sloučeniny vzorce III podrobí reakci s thioamidy vzorce VI v molárním poměru 1:1 až 1:1,5. Reakce se provádí s výhodou v inertním rozpouštědle, například v polárním organickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, dioxan, tetrahydrofuran, acetonitril, nitromethan nebo diethylen glykol-dimethylether. Zvláště výhodná rozpouštědla jsou však methylacetát a ethylacetát, alkoholy s krátkým řetězcem, jako methanol, ethanol, propanol, isopropanol, i nižší dialkylketony jako například aceton, butan-2-on nebo hexan-2-on. Je možno použít i směsí uvedených rozpouštědel a rovněž směsí uvedených rozpouštědel s rozpouštědly, která sama o sobě nejsou příliš vhodná, například směsí methanolu s benzenem, ethanolu s toluenem, methanolu s diethyletherem nebo terc-butylmethyletherem, ethanolu s tetrachlormethanem, acetonu s chloroformem, dichlormethanem nebo 1,2-dichlorethanem, přičemž vždy je vhodné použít polárnější rozpouštědlo v přebytku. Reakční složky se mohou v takových rozpouštědlech použít ve formě suspenze nebo roztoku. V podstatě je možno reakci provést i bez rozpouštědla, zvláště v případě, že daný thioamid má co nejnižší teplotu tání. Reakce je jen málo exothermní a může se provádět při teplotách mezi -10 a 150 °C, zvláště mezi 30 a 100 °C. Jako zvláště výhodné se zpravidla osvědčily teploty mezi 50 a 90 °C. Reakční doba velmi závisí na reakční teplotě a pohybuje se mezi 2 minutami a 3 dny, podle toho, zda se reakce provádí při vyšších nebo nižších teplotách. V příznivém rozmezí teplot je reakční doba obvykle 5 minut až 48 hodin.

Sloučeniny vzorce VII se v průběhu reakce často vylučují ve formě svých špatně rozpustných adičních solí s kyselinami; s výhodou je možno po skončení reakce ještě přidat vhodné

rozpouštědlo k vysrážení produktu. Jako vhodná srážecí činidla se použijí například uhlovodíky jako benzen, toluen, cyklohexan nebo heptan, nebo tetrachlormethan; zvláště se osvědčily alkylestery kyseliny octové jako ethylacetát nebo n-butylacetát, nebo dialkylethery jako diethylether, diisopropylether, di-n-butylether nebo terc-butylmethylether. Jestliže po ukončení reakce zůstává reakční směs v roztoku, mohou se soli sloučenin vzorce VII po případném zahuštění reakčního roztoku vysrážet jedním ze jmenovaných srážecích činidel. Roztok reakční směsi se může také s výhodou vnášet za míchání do roztoku jednoho ze jmenovaných srážecích činidel. Protože reakce sloučenin vzorce III s thioamidy vzorce VI probíhá prakticky kvantitativně, jsou získané surové produkty většinou již analyticky čisté. Zpracování reakční směsi se může rovněž provést tak, že se reakční směs zalkalizuje přidáním organické báze jako například triethylaminu, diisobutylaminu, amoniaku, morfolinu, piperidinu nebo 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-undec-7-enu, a reakční produkt se po zahuštění přečistí chromatografií, například chromatografií na sloupci silikagelu. Vhodné eluenty jsou například směsi ethylacetátu s methanolem, směsi dichlormethanu s methanolem, směsi toluenu s methanolem nebo s ethylacetátem nebo směsi ethylacetátu s uhlovodíky jako je heptan. Pokud se surový produkt čistí posledně jmenovaným způsobem, může se z takto získané volné báze vzorce I' připravit adiční sůl vzorce VII tím způsobem, že se báze rozpustí nebo suspenduje v organickém protickém rozpouštědle, jako je methanol, ethanol, propanol nebo isopropanol, nebo v organickém aprotickém rozpouštědle, jako je ethylacetát, diethylether, diisopropylether, terc-butylmethylether, dioxan, tetrahydrofuran, aceton nebo butan-2-on, a tato směs se podrobí reakci s přinejmenším ekvimolárním množstvím anorganické kyseliny, jako například kyseliny chlorovodíkové, rozpuštěné v inertním rozpouštědle, jako například v diethyletheru nebo ethanolu, nebo jiné z výše uvedených anorganických nebo organických kyselin.

Sloučeniny vzorce I' se mohou překrystalovat z vhodného inertního rozpouštědla, jako je například aceton, butan-2-on, acetonitril nebo nitromethan. Zvláště výhodné je však přesrážení z rozpouštědla jako je například dimethylformamid, dimethylacetamid, nitromethan nebo acetonitril, s výhodou z methanolu nebo ethanolu.

Reakce sloučenin vzorce II s thioamidy vzorce VI se může rovněž provést tak, že se k reakční směsi přidá přinejmenším ekvimolární množství báze, jako například triethylaminu, a takto získané sloučeniny I' se popřípadě převedou na jejich adiční soli VII.

Ve sloučeninách vzorce III přicházejí v úvahu jako zbytky aktivovaného esteru Z například atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina $O-C(O)-(C_6H_4)-4-NO_2$, skupina $O-SO_2-CH_3$, skupina $O-SO_2-CF_3$, skupina $O-SO_2-(C_6H_4)-4-CH_3$, nebo skupina $O-SO_2-C_6H_4$.

Adiční produkty s kyselinami VII a $I \times HZ$ se mohou převést na sloučeniny obecného vzorce I a I' působením bází. Jako báze přicházejí v úvahu například roztoky anorganických hydroxidů jako je hydroxid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, nebo hydroxid barnatý, uhličitanů nebo hydrogenuhličitanů jako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrogenuhličitan sodný nebo hydrogenuhličitan draselný, amoniaku a aminů, jako je triethylamin, diisopropylamin, dicyklohexylamin, piperidin, morfolin, nebo methyldicyklohexylamin.

Thioamidy obecného vzorce VI jsou buďto komerčně dostupné, nebo se mohou získat například reakcí odpovídajícího amidu karboxylové kyseliny V s fosforpentasulfidem v pyridinu (R.N. Hurd, G. Delameter: Chem. Rev. 61, 45 (1961)), nebo reakcí s Lawesonovým činidlem v toluenu, pyridinu nebo v hexamethylfosfortriamidu (Scheibye, Pedersen a Lawesson: Bull. Soc. Chim. Belges 87, 229 (1978)), s výhodou ve směsi tetrahydrofuranu s 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinonem nebo 1,3-dimethyl-2-imidazolidinonem.

Hydroxylové, aminové nebo karbonylové funkce se přitom chrání vhodnými chránícími skupinami, které je možno potom odštěpit, jako je například benzylová skupina, terc-butyloxykarbonylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina, nebo cyklický acetal. Příslušné metody jsou popsány například v publikaci Th.W. Greene a P.G.M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, 1991, John Wiley & Sons, New York.

Thioamidy vzorce VI je rovněž možno připravit reakcí nitrilů obecného vzorce IV



se sirovodíkem (Houben-Weyl IX, 762), thioacetamidem (E.C. Taylor, J.A. Zoltewicz, J. Am. Chem. Soc. 82, 2656 (1960)) nebo s kyselinou O,O-diethyldithiofosforečnou. Reakce se sirovodíkem se s výhodou provádí v organickém rozpouštědle jako je methanol nebo ethanol, reakce s thioacetamidem v rozpouštědle jako je dimethylformamid s přidáním kyseliny solné, reakce s kyselinou O,O-diethyldithiofosforečnou v rozpouštědle jako je ethylacetát v kyselém prostředí (například HCl), při teplotě místnosti nebo při zvýšené teplotě.

Sloučeniny vzorce I x HZ nebo I, kde R₂ je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, nebo skupina (CH₂)_n-furyl, a kde n může být rovno nule až 5, se mohou získat následovně:

bud'to

aa) Adiční soli s kyselinami vzorce VII se podrobí reakci s rozpouštědlem vzorce R₂-OH, kde R₂ má výše uvedený význam, při teplotě -20 °C až 120 °C, s výhodou při -5 °C až 50 °C, po dobu 2 hodin až 4 dnů, s výhodou po dobu 4 hodin až 2 dnů, nebo

ab) volné báze vzorce I' se v rozpouštědle vzorce R2-OH, kde R2 má výše uvedený význam, podrobí reakci v přítomnosti ekvimolárního, méně než ekvimolárního, nebo katalytického množství, s výhodou katalytického množství, anorganické nebo organické kyseliny, popsané výše, nebo v přítomnosti kyselého iontoměniče, při teplotě -20 °C až 120 °C, s výhodou -5 °C až 50 °C, po dobu 2 hodin až 4 dnů, s výhodou po dobu 4 hodin až 2 dnů,

nebo

ac) reakce podle aa) a ab) se provedou v inertním aprotickém rozpouštědle, jako je dichlormethan, chloroform, 1,2-dichlorethan, heptan, benzen, toluen, acetonitril, nitromethan, dioxan, tetrahydrofuran, ethylenglykoldimethylether, diethylether, diisopropylether, terc-butylmethylether, aceton, butan-2-on nebo nižší alkylester kyseliny octové, jako například ethylacetát, za přidání 1 až 5, s výhodou 1,5 až 2 ekvivalentů sloučeniny vzorce R2-OH,

nebo

ad) sloučeniny vzorce I' v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, ethylenglykoldimethylether, nitromethan, acetonitril nebo dimethylformamid, dimethylacetamid nebo N-methyl-2-pyrrolidon, se převedou na alkoholát působením báze, jako je například hydrid sodný, lithiumdiisopropylamid, KOH nebo uhličitán draselný, a tento alkoholát se pak podrobí reakci s alkylačním činidlem vzorce R2-W, kde W je atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina O-C(O)-CH₃, skupina O-C(O)-CF₃, skupina O-C(O)-C₆H₄-4-NO₂, skupina O-SO₂-CH₃, skupina O-SO₂-CF₃, skupina O-SO₂-C₆H₄-4-CH₃, nebo skupina O-SO₂-C₆H₄-4-NO₂, při teplotě -20 °C až 150 °C, s výhodou při teplotě -15 °C až 50 °C, po dobu 10 minut až 2 dnů, s výhodou po dobu 20 minut až 12 hodin.

Sloučeniny vzorce I x HZ nebo I, ve kterých R2 je skupina C(O)-(C₁-C₆)-alkyl, skupina C(O)-(C₃-C₆)-cykloalkyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-thienyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl, nebo skupina C(O)-(CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5, se mohou získat následovně:

bud'to

ba) postupy, popsanými v bodech aa) až ac), s tím rozdílem, že se místo alkoholu R2-OH použije kyselina R2-OH a při reakci se použije 1 až 2 ekvivalenty kyseliny R2-OH, s výhodou 1,5 ekvivalentu kyseliny R2-OH a nepřidá se anorganický nebo organický kyselý katalyzátor, popsaný v bodech aa) až ac), ale použije se s výhodou kyselý iontoměnič,

nebo

bb) sloučenina vzorce VII nebo I' se podrobí reakci s kyselinou vzorce R2-OH ve smyslu Mitsunobuovy reakce (O. Mitsunobu, Synthesis 1981, 1), čímž se získá sloučenina vzorce I x HZ nebo I,

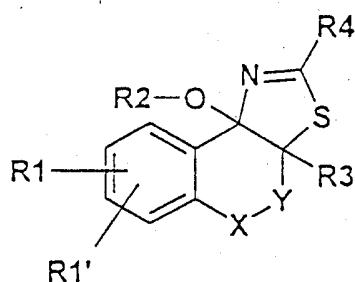
nebo

bc) chlorid kyseliny vzorce R2-Cl nebo anhydrid kyseliny vzorce R2-O-R2 se podrobí reakci se sloučeninou vzorce I' ve smyslu esterifikace alkoholu (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, svazek E5, str. 656-715).

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady slouží pouze k ilustraci vynálezu, aniž by jeho rozsah jakkoliv omezovaly. Nalezené hodnoty teplot tání nebo teplot rozkladu (t.t.) nejsou korigovány a obecně závisí na rychlosti zahřívání.

Tabulka 1: Příklady



Vzorec I

Příkl.	R1; R1'	R2	R3	R4	Y	X	Sůl	T.t. [°C]
A01	5-NO ₂ ; H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	-	210
A02	6-Cl; H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HCl	183
A03	5-SO ₂ -CH ₃ ; H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HCl	741
A04	7-Cl; H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	-	132
A05	5-Cl; H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	-	210
A06	6-F; H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	-	132
A07	6-(C ₆ H ₅); H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	275
A08	6-((C ₆ H ₄)-3-CF ₃); H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	178
A09	6-(thien-3-yl); H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	184
A10	6-((C ₆ H ₄)-3-F); H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	197
A11	6-CN; H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	217
A12	6-((C ₆ H ₄)-4-CH ₃); H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	194
A13	6-((C ₆ H ₄)-4-CF ₃); H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	193

A14	6-((C ₆ H ₃)-3,5-di-CF ₃); H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	262
A15	6-((C ₆ H ₄)-3-Cl); H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	184
A16	6-((C ₆ H ₄)-3-OCF ₃); H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	212
A17	6-((C ₆ H ₄)-4-Cl); H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	190
A18	5-C(CH ₃) ₃ ; H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	282
A19	6-((C ₆ H ₄)-2-CF ₃); H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	200
A20	6-((C ₆ H ₄)-3-OCH ₃); H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	169
A21	6-(naphth-1-yl); H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	200
A22	7-((C ₆ H ₄)-4-CF ₃); H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	213
A23	5-((C ₆ H ₄)-4-CF ₃); H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	221
A24	6-OCF ₃ ; H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	219
A25	6-Cl; H	CH ₂ - CH ₃	H	pyrid-3-yl	-	CH ₂	-	89
A75	6-Cl; H	H	H	pyrid-3-yl	-	CH ₂	-	134
A26	6-Cl; H	H	H	C ₆ H ₅	-	CH ₂	-	165
A27	6-Cl; H	CH ₃	H	CH ₃	-	CH ₂	-	94
A28	6-((C ₆ H ₄)-4-Cl); H	CH ₃	H	CH ₃	-	CH ₂	-	129
A29	6-((C ₆ H ₄)-3-Cl); H	CH ₃	H	CH ₃	-	CH ₂	-	81
A30	6-Cl; H	H	H	C ₅ H ₄ -3-Cl	-	CH ₂	HBr	207
A31	6-Cl; H	H	H	(C ₆ H ₃)-2,4-di- Cl	-	CH ₂	HBr	225
A32	6-Cl; H	H	H	(C ₆ H ₄)-4-CF ₃	-	CH ₂	HBr	226
A33	6-Cl; H	H	H	C ₆ H ₅	-	CH ₂	HCl	155
A34	6-Cl; H	H	H	(C ₆ H ₄)-4-O- pyrid-2-yl-5- CF ₃	-	CH ₂	HBr	235
A35	6-Cl; H	H	H	(C ₆ H ₄)-2- (pyrrol-1-yl)	-	CH ₂	-	140
A36	6-Cl; H	H	H	(C ₆ H ₄)-4- OCH ₃	-	CH ₂	-	144
A37	6-Cl; H	H	H	CH ₂ -CH ₃	-	CH ₂	HBr	230

A38	6-Cl; H	H	H	pyrid-4-yl	-	CH ₂	-	158
A39	5-((C ₆ H ₄)-4-CF ₃); H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	-	215
A40	6-Cl; H	H	H	cyklohexyl	-	CH ₂	HBr	170
A41	6-Cl; H	H	H	(C ₅ H ₄)-3-Cl- 4-F	-	CH ₂	HBr	255
A42	6-C≡CH; H	H	H	C ₅ H ₅	-	CH ₂	HBr	134
A43	6-CH ₂ -CH ₃ ; H	H	H	C ₆ H ₅	-	CH ₂	HBr	119
A44	6-COOH; H	H	H	C ₆ H ₅	-	CH ₂	HBr	>300
A45	6-Cl; H	H	H	(C ₆ H ₄)-4-Cl	-	CH ₂	-	142
A46	6-Cl; H	H	H	thien-2-yl	-	CH ₂	HBr	211
A47	6-O-CH ₂ -CF ₃ ; H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	215
A48	6-O-CH ₂ -CF ₃ ; H	H	H	C ₆ H ₅	-	CH ₂	HBr	240
A49	6-O-((C ₆ H ₄)-4-Cl); H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	226
A50	6-O-((C ₆ H ₄)-4-Cl); H	H	H	C ₆ H ₅	-	CH ₂	HBr	237
A51	6-O-((C ₆ H ₄)-3-CH ₃); H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	267
A52	6-O-((C ₆ H ₄)-3-CH ₃); H	H	H	C ₅ H ₅	-	CH ₂	HBr	254
A53	6-Cl; H	H	H	(C ₅ H ₄)-4- OCF ₃	-	CH ₂	-	178
A54	6-Cl; H	H	H	pyrid-2-yl	-	CH ₂	-	130
A55	6-Cl; H	H	H	2-tert. Butyl- 5-methyl- furan-4-yl	-	CH ₂	-	243
A56	6-Cl; H	H	H	(C ₆ H ₄)-3-O CH ₃	-	CH ₂	-	142
A57	6-Cl; H	H	H	(C ₆ H ₄)-2- OC ₂ H ₅	-	CH ₂	-	140
A58	5-tBu; H	H	H	C ₆ H ₅	-	CH ₂	-	161
A59	5-tBu; H	H	H	(C ₆ H ₄)-4-Cl	-	CH ₂	-	133
A60	5-tBu; H	H	H	CH ₂ -CH ₃	-	CH ₂	-	128
A61	5-tBu; H	H	H	pyridin-4-yl	-	CH ₂	-	132
A62	6-CN; H	H	H	pyridin-4-yl	-	CH ₂	-	140
A63	6-CN; H	H	H	CH ₂ -CH ₃	-	CH ₂	-	196

A64	5-((C ₆ H ₄)-4-CF ₃); H	H	H	C ₆ H ₅	-	CH ₂	-	161
A 65	5-((C ₆ H ₄)-4-CF ₃); H	H	H	(C ₆ H ₄)-4-Cl	-	CH ₂	-	172
A66	5-((C ₆ H ₄)-4-CF ₃); H	H	H	pyridin-4-yl	-	CH ₂	-	218
A67	5-((C ₆ H ₄)-4-CF ₃); H	H	H	CH ₂ -CH ₃	-	CH ₂	-	145
A68	6-OCF ₃ ; H	H	H	pyridin-4-yl	-	CH ₂	-	134
A69	6-OCF ₃ ; H	H	H	CH ₂ -CH ₃	-	CH ₂	-	110
A70	6-C≡CH; H	H	H	C ₆ H ₅	-	CH ₂	-	118
A71	6-C≡CH; H	H	H	(C ₆ H ₄)-4-Cl	-	CH ₂	-	136
A72	6-C≡CH; H	H	H	pyridin-4-yl	-	CH ₂	-	101
A73	6-C≡CH; H	H	H	CH ₂ -CH ₃	-	CH ₂	-	149
A74	H; H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	273
A76	6-(thien-2-yl); H	H	H	C ₆ H ₅	-	CH ₂	-	157
A77	6-(thien-2-yl); H	H	H	(C ₆ H ₄)-3-Cl	-	CH ₂	-	138
A78	6-Cl; H	H	H	(C ₆ H ₄)-2-Cl	-	CH ₂	-	145
A79	6-(thien-2-yl); H	H	H	(C ₆ H ₄)-2-Cl	-	CH ₂	-	134
A80	6-(thien-2-yl); H	H	H	Pyridin-4-yl	-	CH ₂	-	151
A81	5-(C ₆ H ₃ -3,5-di-Cl)	H	H	Pyridin-4-yl	-	CH ₂	-	140
A82	5-(C ₆ H ₃ -3,5-di-Cl)	H	H	(C ₆ H ₄)-3-Cl	-	CH ₂	-	156
A83	5,6-di-CH ₃ ; H	H	H	CH ₃	-	CH ₂	-	274
A84	5,6-di-CH ₃ ; H	H	H	C ₆ H ₅	-	CH ₂	-	282
A85	6-Cl; H	H	H	CH ₂ -1H-indol-3-yl	-	CH ₂	-	121
A86	6-Cl; H	H	H	CH ₂ -1H-indol-3-yl-5-OH	-	CH ₂	-	260
A87	6-Cl; H	H	H	(C ₆ H ₄)-2-OH	-	CH ₂	-	146
A88	6-Cl; H	H	H	(C ₆ H ₄)-4-OH	-	CH ₂	-	220
A89	6-Cl; H	H	H	(C ₆ H ₄)-3-OH	-	CH ₂	-	119
A90	6-CN; H	H	H	CH ₂ -1H-indol-3-yl	-	CH ₂	-	130 (rozkl.)
A91	6-C≡CH; H	H	H	CH ₂ -1H-indol-3-yl	-	CH ₂	-	120 (rozkl.)

A92	6-(C ₈ H ₄)-3-CF ₃ ; H	H	H	CH ₂ -1H- indol-3-yl	-	CH ₂	-	140 (rozkl.)
-----	--	---	---	------------------------------------	---	-----------------	---	-----------------

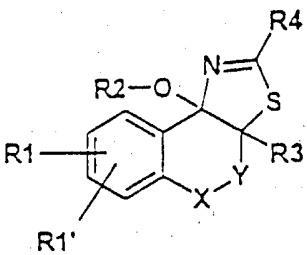
Sloučeniny vzorce I se vyznačují příznivými účinky na metabolismus tuků a jsou zvláště vhodné jako anorektika a prostředky k hubnutí. Tyto sloučeniny mohou být aplikovány samotné nebo v kombinaci s dalšími prostředky k hubnutí (jak jsou například popsány v kapitole D1 Červené listiny). Sloučeniny jsou vhodné k profylaxi a zvláště k léčbě obezity. Dále jsou tyto sloučeniny vhodné k profylaxi a zvláště k léčbě diabetu typu II.

Účinnost sloučenin se testuje následujícím způsobem:

Biologický model:

Testy anorektické účinnosti se provádějí na myších samcích kmene NMRI. Po 24hodinovém půstu se aplikuje testovaný preparát žaludeční sondou. Zvíře se drží o samotě a má volný přístup k pitné vodě. Po 30 minutách po aplikaci se zvířeti nabídne kondenzované mléko. Spotřeba kondenzovaného mléka se odečítá po dobu 7 hodin v půlhodinových intervalech a pozoruje se celkový stav zvířete. Zjištěná spotřeba mléka se porovná se spotřebou mléka u kontrolních zvířat.

Tabulka 2: Anorektická účinnost, vyjádřená jako snížení celkové spotřeby mléka u zvířat, kterým byla podána testovaná sloučenina, ve srovnání s kontrolními zvířaty

Sloučenina/ příklad  Vzorec I	Orální dávka (mg/kg)	Počet zvířat / celková spotřeba mléka u zvířat, kterým byla podána látka N / [ml]	Počet zvířat / celková spotřeba mléka u zvířat, kterým nebyla podána látka N / [ml]	Snížení celkové spotřeby mléka v % kontroly
Příklad A08	50	12 / 0,22	12 / 2,48	91
Příklad A14	50	5 / 0,8	5 / 3,92	80
Příklad A16	50	5 / 0,84	5 / 4,2	79
Příklad A22	50	5 / 1,58	5 / 5,42	71
Příklad A23	50	5 / 0,6	5 / 5,42	89
Příklad A75	25	5 / 2,30	5 / 4,02	43
Příklad A25	50	5 / 1,12	5 / 3,44	67
Příklad A26	50	5 / 0,2	5 / 4,02	95
Příklad A33	50	5 / 0,24	5 / 4,32	94
Příklad A27	50	5 / 1,14	5 / 4,50	75
Příklad A30	50	5 / 0,42	5 / 3,98	89
Příklad A31	50	5 / 0,2	5 / 3,98	95

Příklad A37	50	5 / 0,36	5 / 5,70	94
Příklad A38	50	5 / 0,28	5 / 4,12	93
Příklad A39	50	5 / 1,06	5 / 4,0	73
Příklad A40	50	5 / 0,62	4 / 3,53	82
Příklad A42	50	5 / 1,08	5 / 4,04	73
Příklad A45	50	5 / 0,34	5 / 4,38	92
Příklad A48	50	5 / 0,40	5 / 3,80	89
Příklad A49	50	5 / 0,74	5 / 3,30	78
Příklad A62	50	5 / 1,40	5 / 4,54	69
Příklad A70	50	5 / 1,06	5 / 4,82	78
Příklad A77	50	5 / 1,56	5 / 4,32	64

Z tabulky je zřejmé, že sloučeniny vzorce I vykazují velmi dobrou anorektickou účinnost.

V dalším budou podrobně popsány příklady přípravy některých sloučenin. Ostatní sloučeniny vzorce I se získají analogicky.

Příklad 1 (sloučenina A08)

Hydrobromid 2-methyl-6-(3-trifluormethylfenyl)-8,8a-dihydro-indeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

a) 5-(3-Trifluormethylfenyl)indan-1-on

Ve směsi 50 ml toluenu, 10 ml ethanolu a 10 ml vody se za míchání suspenduje 1,5 g 5-bromindan-1-onu, 1,35 g kyseliny

3-(trifluormethyl)fenylboronové a 1,5 g uhličitanu sodného. V atmosféře inertního plynu (argon) se přidá 80 mg octanu palladnatého a 186 mg trifenylfosfinu a směs se míchá 3 hodiny za refluxu. Po zchladnutí se oddestiluje ve vakuu ethanol, ke zbytku se přidá 20 ml 0,5 N hydroxidu sodného, zamíchá se a zfiltruje. Organická fáze filtrátu se promyje několika porcemi (po 20 ml) vody a nakonec 20 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se nad síranem hořečnatým a zahustí se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu v soustavě n-heptan-ethylacetát (3:1), čímž se získá 5-(3-trifluormethylfenyl)indan-1-on, t.t. 93 °C.

b) 2-Brom-5-(3-trifluormethylfenyl)indan-1-on

K roztoku 1,79 g 5-(3-trifluormethylfenyl)indan-1-onu v 10 ml ledové kyseliny octové se přidá 5,5 µl 48%ního roztoku bromovodíku ve vodě, načež se pomalu přikape roztok 0,362 ml bromu v 5 ml ledové kyseliny octové. Směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a pak se nalije do směsi 50 ml vody, 50 g ledu a 86 mg hydrogenuhličitanu sodného. Vodná suspenze se vytřepe. 100 ml dichlormethanu, organická fáze se promyje třikrát 50 ml vody, vysuší se nad síranem hořečnatým, a zahustí se. Chromatografií na silikagelu v soustavě toluen-ethylacetát (25:1) se získá 2-brom-5-(3-trifluormethylfenyl)indan-1-on, t.t. 96 °C. Jako vedlejší produkt se získá 2,2-dibrom-5-(3-trifluormethylfenyl)indan-1-on, t.t. 210 °C (rozklad).

c) Hydrobromid 2-methyl-6-(3-trifluormethylfenyl)-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

213 mg 2-brom-5-(3-trifluormethylfenyl)indan-1-onu a 48,8 mg thioacetamidu se rozpustí v 10 ml suchého acetonu a směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 8 hodin. Vypadlá sraženina se odsaje, promyje acetonem a vysuší se ve vysokém vakuu. Získá se hydrobromid 2-methyl-6-(3-trifluormethylfenyl)-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu, t.t. 245 - 250 °C (rozklad).

Příklad 2 (sloučenina A14)

Hydrobromid 6-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)-2-methyl-
-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

a) 5-(3,5-Bis-trifluormethylfenyl)indan-1-on

Tato sloučenina se připraví z kyseliny 3,5-(bis-trifluor-
methyl)fenylboronové analogickým způsobem, jak je popsáno
v příkladu 1a; t.t. 121 °C.

b) 5-(3,5-Bis-trifluormethylfenyl)-2-bromindan-1-on

Tato sloučenina se připraví ze sloučeniny 2a analogickým
způsobem, jak je popsáno v příkladu 1b; t.t. 105 °C.

c) Hydrobromid 6-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)-2-methyl-
-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

Tato sloučenina se připraví ze sloučeniny 2b analogickým
způsobem, jak je popsáno v příkladu 1c; t.t. 261 - 264 °C
(rozklad).

Příklad 3 (sloučenina A16)

Hydrobromid 2-methyl-6-(3-trifluormethoxyfenyl)-8,8a-dihydro-
indeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

a) 4,4,5,5-Tetramethyl-2-(3-trifluormethoxyfenyl)-
[1,3,2]dioxaborolan

Roztok 2,41 g 3-(trifluormethoxy)brombenzenu ve 25 ml
diethyletheru se přikape k suspenzi 0,28 g hořčíku ve 25 ml
diethyletheru tak, aby se roztok udržoval ve varu. Po
skončení přidávání se směs zahřívá 2 hodiny za míchání k varu
pod zpětným chladičem. Roztok se ochladí a přikape se
k roztoku 1,16 ml trimethylesteru kyseliny borité ve 25 ml
diethyletheru při teplotě nižší než -50 °C, načež se reakční
směs míchá ještě dvě hodiny při teplotě místnosti.

K získanému roztoku se přidá 5 ml 40% kyseliny sírové,
následované 1,21 g pinakólu. Po 30 minutách se na rotační

odparce odstraní rozpouštědlo a zbytek se neutralizuje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a třikrát se extrahuje methyl-terc-butyletherem. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Získá se tak 4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-trifluormethoxyfenyl)[1,3,2]dioxaborolan, který se použije bez čištění dále.

b) 5-(3-Trifluormethoxyfenyl)indan-1-on

Tato sloučenina se připraví z 4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-trifluormethoxyfenyl)[1,3,2]dioxaborolanu analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 1a; produkt je nažloutlý olej.

c) 2-Brom-4-trifluormethoxyindan-1-on

Tato sloučenina se připraví ze sloučeniny 3b analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 1b; t.t. 64 °C. Jako vedlejší produkt se získá 2,2-dibrom-4-trifluormethoxyindan-1-on jako nažloutlý olej.

d) Hydrobromid 2-methyl-6-(3-trifluormethoxyfenyl)-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

Tato sloučenina se připraví ze sloučeniny 3c analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 1c; t.t. 210 - 214 °C (rozklad).

Příklad 4 (sloučenina A22)

Hydrobromid 2-methyl-7-(4-trifluormethylfenyl)-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

a) 4-(4-Trifluormethylfenyl)indan-1-on

Tato sloučenina se připraví ze 4-bromindan-1-onu a kyseliny 4-(trifluormethyl)fenylboronové analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 1a; t.t. 75 - 78 °C.

b) 2-Brom-4-(4-trifluormethylfenyl)indan-1-on

Tato sloučenina se připraví ze sloučeniny 4a analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 1b; t.t. 102 - 105 °C. Jako vedlejší produkt se získá malé množství odpovídající dibromsloučeniny.

c) Hydrobromid 2-methyl-7-(4-trifluormethylfenyl)-8,8a-dihydro-indeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

Tato sloučenina se připraví ze sloučeniny 4b analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 1c; t.t. 212 - 215 °C (rozklad).

Příklad 5 (sloučenina A23)

Hydrobromid 2-methyl-5-(4-trifluormethylfenyl)-8,8a-dihydro-indeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

a) 6-(4-Trifluormethylfenyl)indan-1-on

Tato sloučenina se připraví ze 6-bromindan-1-onu a kyseliny 4-(trifluormethyl)fenylboronové analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 1a, a bez čištění se použije v dalším kroku.

b) 2-Brom-6-(4-trifluormethylfenyl)indan-1-on

Tato sloučenina se připraví ze sloučeniny 5a analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 1b; t.t. 104 °C. Jako vedlejší produkt se získá malé množství odpovídající dibromsloučeniny o t.t. 135 °C.

c) Hydrobromid 2-methyl-5-(4-trifluormethylfenyl)-8,8a-dihydro-indeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

Tato sloučenina se připraví ze sloučeniny 5b analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 1c; t.t. 220 - 223 °C (rozklad).

Příklad 6 (sloučenina A25)

6-Chlor-3a-ethoxy-2-pyridin-3-yl-8,8a-dihydro-3aH-indeno-
[1,2-d]thiazol

a) 2-Brom-5-chlorindan-1-on

Tato sloučenina se připraví z 5-chlorindan-1-onu analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 1b; t.t. 94 - 96 °C. Jako vedlejší produkt se získá malé množství odpovídající dibromsloučeniny.

b) 6-Chlor-3a-ethoxy-2-pyridin-3-yl-8,8a-dihydro-3aH-indeno-
[1,2-d]thiazol

1 g 2-brom-5-chlorindan-1-onu a 622 mg amidu kyseliny thionikotinové se suspendují v 10 ml suchého ethanolu a suspenze se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a pak 8 hodin při teplotě 70 °C. Pak se reakční směs ochladí, vyloučená pevná látka se odsaje, promyje se ethanolem, rozmíchá se s trochou vody, znovu se odsaje, a pak se rozpustí v 50 ml ethylacetátu. Tento roztok se zalkalizuje triethylaminem a protřepe se s 30 ml vody. Organická fáze se oddělí, promyje se vodou a vysuší se nad síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu se zbytek podrobí chromatografii na silikagelu ve směsi ethylacetát-n-heptan (1:1). Získaný 6-chlor-3a-ethoxy-2-pyridin-3-yl-8,8a-dihydro-3aH-indeno[1,2-d]thiazol má t.t. 89 - 90 °C.

Příklad 7 (sloučenina A75)

6-Chlor-2-pyridin-3-yl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol, t.t. 134 - 135 °C, se získá vedle 6-chlor-3a-ethoxy-2-pyridin-3-yl-8,8a-dihydro-3aH-indeno[1,2-d]thiazolu chromatografií, popsanou v příkladu 6b.

Příklad 8 (sloučenina A26)

6-Chlor-2-fenyl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol

Tato sloučenina se připraví z 2-brom-5-chlorindan-1-onu a thiobenzamidu analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 6b; t.t. 155 °C.

Příklad 9 (sloučenina A33)

Hydrochlorid 6-chlor-2-fenyl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]-thiazol-3a-olu

a) Hydrobromid 6-chlor-2-fenyl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]-thiazol-3a-olu

Tato sloučenina se připraví z 2-brom-5-chlorindan-1-onu a thiobenzamidu analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 1c; t.t. 245 °C.

b) 6-Chlor-2-fenyl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol

K suspenzi sloučeniny z příkladu 9a v ethylacetátu se přidá nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a směs se míchá. Organická fáze se oddělí, dvakrát se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se nad síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se vysuší ve vysokém vakuu. Získá se sloučenina 9b, t.t. 155 °C.

c) Hydrochlorid 6-chlor-2-fenyl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]-thiazol-3a-olu

9 g sloučeniny z příkladu 9b se suspenduje v 500 ml ethylacetátu a k suspenzi se za míchání a chlazení ledem přidá po částech přebytek etherického roztoku chlorovodíku. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě ledové lázně, vyloučená sraženina se odsaje, promyje se diethyletherem a vysuší se ve vysokém vakuu. Získá se sloučenina 9c, t.t. 196 - 199 °C.

Příklad 10 (sloučenina A27)

6-Chlor-3a-methoxy-2-methyl-8,8a-dihydro-3aH-indeno[1,2-d]-thiazol

a) Hydrochlorid 6-chlor-2-methyl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]-thiazol-3a-olu

Tato sloučenina se připraví z 2-brom-5-chlorindan-1-onu a thioacetamidu analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladech 9a - 9c; produkt má t.t. 183 °C.

b) 6-Chlor-3a-methoxy-2-methyl-8,8a-dihydro-3aH-indeno[1,2-d]-thiazol

2 g sloučeniny z příkladu 10a se vnese do 50 ml methanolu a směs se míchá 2 dny při teplotě místnosti. Pak se směs zahustí a roztřepe se mezi 200 ml ethylacetátu a 200 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného.

Organická fáze se oddělí, vysuší se nad síranem sodným, rozpouštědlo se odpaří a odparek se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě ethylacetát-n-heptan (1:5). Získá se 6-chlor-3a-methoxy-2-methyl-8,8a-dihydro-3aH-indeno[1,2-d]-thiazol ve formě voskovité tuhé látky. ¹H NMR spektrum

(200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,38 (m, 3H), 4,6 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,2 (s, 3H).

Hmotové spektrum: MH⁺ = 254.

Příklad 11 (sloučenina A30)

Hydrobromid 6-chlor-2-(3-chlorfenyl)-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

Tato sloučenina se připraví z 2-brom-5-chlorindan-1-onu a 3-chlorthiobenzamidu analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 1c; produkt má t.t. 205 - 210 °C (rozklad).

Příklad 12 (sloučenina A31)

Hydrobromid 6-chlor-2-(2,4-dichlorfenyl)-8,8a-dihydroindeno-
[1,2-d]thiazol-3a-olu

Tato sloučenina se připraví z 2-brom-5-chlorindan-1-onu a 2,4-dichlorthiobenzamidu analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 1c; produkt má t.t. 220 - 230 °C (rozklad).

Příklad 13 (sloučenina A37)

Hydrobromid 6-chlor-2-ethyl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-
-3a-olu

Tato sloučenina se připraví z 2-brom-5-chlorindan-1-onu a thiopropionamidu analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 1c; produkt má t.t. 230 - 240 °C (rozklad).

Příklad 14 (sloučenina A38)

6-Chlor-2-pyridin-4-yl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol

0,98 g 2-brom-5-chlorindan-1-onu a 0,55 g thioisonikotinamidu se rozpustí při teplotě místnosti ve 40 ml suchého acetonu a přidá se 0,55 ml triethylaminu. Směs se míchá při teplotě místnosti 2 dny a pak se zahustí. Zbytek se vyjme ethylacetátem, promyje se dvakrát vodou a pak dvakrát nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje se, zahustí se a zbytek se chromatografuje na silikagelu v soustavě ethylacetát-n-heptan (10:1). Získá se 6-chlor-2-pyridin-4-yl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol, t.t. 155 - 160 °C (rozklad).

Příklad 15 (sloučenina A39)

2-Methyl-5-(4-trifluormethylfenyl)-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]-
thiazol-3a-ol

Suspenze sloučeniny z příkladu 5c v ethylacetátu se míchá s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí a dvakrát se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se nad síranem hořečnatým, zahustí se ve vakuu a zbytek se vysuší ve vysokém vakuu. Získá se produkt 15, t.t. 213 - 217 °C.

Příklad 16 (sloučenina A40)

Hydrobromid 6-chlor-2-cyklohexyl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]-thiazol-3a-olu

Tato sloučenina se připraví z 2-brom-5-chlorindan-1-onu a amidu kyseliny cyklohexanthiokarboxylové analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 1c; produkt má t.t. 170 - 175 °C (rozklad).

Příklad 17 (sloučenina A40)

Hydrobromid 6-ethinyl-2-fenyl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]-thiazol-3a-olu

a) 5-Ethinylindan-1-on

2,11 g 5-bromindan-1-onu, 67,2 mg octanu palladnatého, 78,6 mg trifenylfosfinu a 2,12 ml ethinyltrimethylsilanu se suspenduje v 10 ml odplyněného triethylaminu a směs se míchá 1 hodinu za varu pod zpětným chladičem. Pak se směs ochladí, zahustí se a odparek se roztřepe mezi 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 40 ml ethylacetátu. Organická fáze se promyje vodou a pak nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se nad síranem hořečnatým, přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě n-heptan-ethylacetát (3:1). Získá se 5-trimethylsilanylethinylindan-1-on, který se rozpustí ve 25 ml methanolu a míchá se 2 hodiny s uhličitanem draselným za teploty místnosti.

Reakční směs se zahustí ve vakuu a zbytek se míchá s 25 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 50 ml ethylacetátu. Organická fáze se oddělí a zfiltruje se přes čerčící vrstvu. Filtrát se vysuší nad síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se rozmíchá s n-heptanem. Sraženina se odsaje a vysuší se ve vakuu. Získá se tak 5-ethinylindan-1-on, t.t. 157 °C.

b) 2-Brom-5-ethinylindan-1-on

Tato sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 17a analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 1b; produkt má t.t. 144 °C.

c) Hydrobromid 6-ethinyl-2-fenyl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]-thiazol-3a-olu

Tato sloučenina se připraví z 2-brom-5-ethinylindan-1-onu a thiobenzamidu analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 1c; produkt má t.t. 133 - 134 °C (rozklad).

Příklad 18 (sloučenina A45)

6-Chlor-2-(4-chlorfenyl)-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol

Tato sloučenina se připraví z 2-brom-5-chlorindan-1-onu a 4-chlorthiobenzamidu analogicky, jak je popsáno v příkladu 14; produkt má t.t. 140 - 144 °C.

Příklad 19 (sloučenina A48)

Hydrobromid 2-fenyl-6-(2,2,2-trifluorethoxy)-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

a) 5-(2,2,2-Trifluorethoxy)indan-1-on

2,2 ml 2,2,2-trifluorethanolu se přidá k míchané směsi 3,5 g 5-fluorindanonu, 20 ml bezvodého dimethylformamidu a 4,1 g mletého bezvodého uhličitanu draselného. Reakční směs se míchá po dobu 10 hodin při 80 °C. Pak se oddestiluje za

sníženého tlaku rozpouštědlo, odparek se rozpustí v ethylacetátu a organická fáze se promyje několikrát vodou. Chromatografie na silikagelu v soustavě stejných dílů ethylacetátu a toluenu poskytne indanonový derivát ve formě nahnědlé krystalické látky, t.t. 93 - 97 °C.

b) 2-Brom-5-(2,2,2-trifluorethoxy)indan-1-on

Tato sloučenina se připraví reakcí 0,9 g 5-(2,2,2-trifluorethoxy)indan-1-onu s 0,2 ml bromu ve 25 ml ethylacetátu.

Produkt se bez čištění použije v dalším kroku.

c) Hydrobromid 2-fenyl-6-(2,2,2-trifluorethoxy)-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

Tato sloučenina se připraví z 2-brom-5-(2,2,2-trifluorethoxy)indan-1-onu a thiobenzamidu analogicky, jak je popsáno v příkladu 1c; produkt má t.t. 240 - 246 °C.

Příklad 20 (sloučenina A49)

Hydrobromid 6-(4-chlorfenoxy)-2-methyl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

a) 5-(4-Chlorfenoxy)indan-1-on

K roztoku 2,82 g 4-chlorfenolu v 60 ml bezvodého dimethylacetamidu se přidá 8,2 g rozemletého bezvodého uhličitanu draselného a směs se míchá 0,5 hodiny při teplotě místnosti. Přidá se 1,5 g 5-fluorindanonu a směs se míchá při 120 - 130 °C po dobu 10 hodin. Po ochlazení se oddestiluje rozpouštědlo za sníženého tlaku a zbytek se smíchá s vodou a extrahuje několikrát ethylacetátem. Organická fáze se promyje 2 N NaOH a pak vodou, míchá se 15 minut s aktivním uhlím, vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Částečně krystalický tmavý zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu v soustavě ethylacetát-toluen (1:1). Produkt tvoří hnědé krystaly, t.t. 75 - 80 °C.

2-Brom-5-(4-chlorfenoxy)indan-1-on

K roztoku 1,3 g 5-(4-chlorfenoxy)indan-1-onu ve 30 ml ledové kyseliny octové se přikape asi 0,5 ml roztoku 0,25 ml bromu v 5 ml ledové kyseliny octové a směs se pomalu zahřívá až do odbarvení nebo do počínajícího vývoje bromovodíku. Pak se reakční směs ochladí a při teplotě místnosti se přikape zbývajícím množství bromu. Směs se míchá další 2 hodiny, rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a zbylý tmavý olej se bez čištění použije v dalším kroku.

b) Hydrobromid 6-(4-chlorfenoxy)-2-methyl-8,8a-dihydroindeno-[1,2-d]thiazol-3a-olu

Tato sloučenina se připraví z 2-brom-5-(4-chlorfenoxy)-indan-1-onu a thioacetamidu analogicky, jak je popsáno v příkladu 1c; produkt má t.t. 225 - 228 °C.

Příklad 21 (sloučenina A62)

3a-Hydroxy-2-pyridin-4-yl-8,8a-dihydro-3aH-indeno[1,2-d]-thiazol-6-karbonitril

a) 1-Oxoindan-5-karbonitril

9,5 g 5-bromindan-1-onu a 4,93 g CuCN se suspendují v 10 ml dimethylformamidu a směs se vaří pod zpětným chladičem 4 hodiny. K ochlazené, tmavě hnědé viskózní suspenzi se přikape za míchání roztok 18 g chloridu železitého ve směsi 5 ml koncentrované kyseliny solné a 30 ml vody a míchá se 30 minut při teplotě 70 °C. Reakční směs se vytřepe třikrát 50 ml toluenu a spojené organické fáze se protřepou 50 ml 2 N kyseliny solné, 50 ml 2 N hydroxidu sodného, a pak vodou do neutrální reakce. Tolenový extrakt se vysuší nad síranem hořečnatým, zahustí se ve vakuu a zbytek se překrystaluje z n-heptanu. Získaný 1-oxoindan-5-karbonitril má t.t. 123 - 125 °C.

b) 2-Brom-1-oxoindan-5-karbonitril

Bromace 1-oxoindan-5-karbonitrilu se provede stejně jako v příkladu 1b a získaný 2-brom-1-oxoindan-5-karbonitril má t.t. 115 - 118 °C.

c) 3a-Hydroxy-2-pyridin-4-yl-8,8a-dihydro-3aH-indeno[1,2-d]-thiazol-6-karbonitril

Tato sloučenina se připraví z 2-brom-1-oxoindan-5-karbonitrilu a thioisonikotinamidu analogicky, jak je popsáno v příkladu 14; produkt má t.t. 140 °C (rozklad).

Příklad 22 (sloučenina A67)

2-Ethyl-5-(4-trifluormethylfenyl)-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]-thiazol-3a-ol

355 mg (1 mmol) sloučeniny z příkladu 5b se rozpustí s 2 mmol amidu kyseliny thiopropionové v 5 ml suchého acetonu a míchá se 24 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se nakonec míchá další 2 hodiny při teplotě ledové lázně, vypadlá látka se odsaje a suspenduje se ve 20 ml ethylacetátu. Přidá se 1,5 mmol triethylaminu a směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Po přidání 10 ml vody a zamíchání se oddělí organická fáze, vysuší se nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Získá se 2-ethyl-5-(4-trifluormethylfenyl)-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol, t.t. 145 °C.

Příklad 23 (sloučenina A70)

6-Ethynyl-2-fenyl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol

Sloučenina z příkladu 17c se suspenduje v ethylacetátu, neutralizuje se triethylaminem, ethylacetátová fáze se promyje vodou, vysuší se nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Získá se 6-ethynyl-2-fenyl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol, t.t. 118 °C.

Příklad 24 (sloučenina A77)

2-(3-Chlorfenyl)-6-thiofen-2-yl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]-
thiazol-3a-ol

a) 5-Thiofen-2-yl-indan-1-on

Tato sloučenina se připraví z kyseliny thiofen-2-boronové analogicky, jak je popsáno v příkladu 1a; produkt má t.t. 148 °C.

b) 2-Brom-5-thiofen-2-yl-indan-1-on

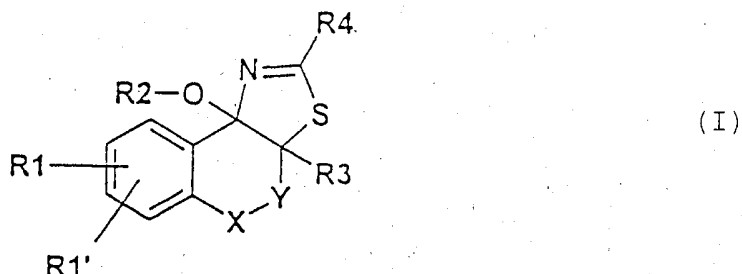
Tato sloučenina se připraví ze sloučeniny z příkladu 24a analogicky, jak je popsáno v příkladu 1b; produkt má t.t. 114 °C.

c) 2-(3-Chlorfenyl)-6-thiofen-2-yl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]-
thiazol-3a-ol

Tato sloučenina se připraví reakcí sloučeniny z příkladu 24b s 3-chlorthiobenzamidem, jak je popsáno v příkladu 22; produkt má t.t. 137 °C.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny vzorce I



kde

Y je přímá vazba, skupina $-\text{CH}_2-$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

X je skupina CH_2 , skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)$;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina NO_2 , skupina CN , skupina COOH , skupina $\text{COO}(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-alkyl}$, skupina CONH_2 , skupina $\text{CONH}(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{alkyl}$, skupina $\text{CON}[(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{alkyl}]_2$, $(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{--C}_6)\text{-alkenylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{--C}_6)\text{-alkinylová}$ skupina, skupina $\text{O}-(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-alkyl}$, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH , skupinou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, skupinou $\text{OC}(\text{O})\text{H}$, skupinou $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, skupinou NH_2 , skupinou NH-CO-CH_3 nebo skupinou $\text{N}(\text{COOCH}_2\text{Ph})_2$;

skupina $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, skupina $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-alkyl}]_2$, skupina $\text{S}-(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO}-(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-alkyl}$, skupina

$\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n$ -fenyl, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN, skupinou OCF_3 , skupinou O-(C_1 - C_6)-alkyl, (C_1 - C_6)-alkylovou skupinou nebo skupinou NH_2 ; skupina NH_2 , skupina NH-(C_1 - C_6)-alkyl, skupina N((C_1 - C_6)-alkyl) $_2$, skupina NH(C_1 - C_7)-acyl, fenylová skupina, bifenylová skupina, skupina O-(CH_2) $_n$ -fenyl, kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN, skupinou OCF_3 , skupinou O-(C_1 - C_6)-alkyl, (C_1 - C_6)-alkylovou skupinou, skupinou NH_2 , skupinou NH(C_1 - C_6)-alkyl, skupinou N((C_1 - C_6)-alkyl) $_2$, skupinou $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, skupinou COOH, skupinou COO-(C_1 - C_6)-alkyl, skupinou CONH_2 ;

1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

tetrazol-5-ylová skupina, kde tetrazolový kruh může být substituován v poloze 1 nebo 2 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

R2 je atom vodíku, (C_1 - C_6)-alkylová skupina, (C_3 - C_6)cykloalkylová skupina, skupina $(\text{CH}_2)_n$ -fenyl, skupina $(\text{CH}_2)_n$ -thienyl, skupina $(\text{CH}_2)_n$ -pyridyl, skupina $(\text{CH}_2)_n$ -furyl, skupina C(O)-(C $_1$ -C $_6$)-alkyl, skupina C(O)-(C $_3$ -C $_6$)-cykloalkyl, skupina C(O)-(CH $_2$) $_n$ -fenyl, skupina C(O)-(CH $_2$) $_n$ -thienyl, skupina C(O)-(CH $_2$) $_n$ -pyridyl, skupina C(O)-(CH $_2$) $_n$ -furyl, kde n může být rovno nule až

5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

R3 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina N₃, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; (C₂-C₆)-alkynylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina, skupina C(O)OCH₃, skupina C(O)OCH₂CH₃, skupina C(O)OH, skupina C(O)NH₂, skupina C(O)NHCH₃, skupina C(O)N(CH₃)₂, skupina OC(O)CH₃;

R4 je (C₁-C₈)-alkylová skupina, (C₃-C₇)-cykloalkylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina, (C₂-C₆)-alkynylová skupina, (C₄-C₇)-cykloalkenylová skupina, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH₃, skupinou OC(O)H, skupinou O-CH₂-Ph, nebo skupinou O-(C₁-C₄)-alkyl;

skupina (CH₂)_n-NR₆R₇, kde n může být 1 až 6 a R₆ a R₇ nezávisle na sobě mohou být atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina CO-(C₁-C₆)-alkyl, skupina CHO nebo skupina CO-fenyl, nebo -NR₆R₇ je cyklická skupina jako pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, morfolinylová skupina, piperazinylová skupina,

N-4-methylpiperazin-1-ylová skupina, N-4-benzylpiperazin-1-ylová skupina nebo ftalimidoylová skupina; skupina $(CH_2)_n$ -aryl, kde n může být 0 až 6 a aryl může být fenylová skupina, bifenylová skupina, 1- nebo 2-naftylová skupina, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-thienylová skupina, 2- nebo 3-furylová skupina, 2-, 4- nebo 5-thiazolylová skupina, 2-, 4- nebo 5-oxazolylová skupina, 1-pyrazolylová skupina, 3- nebo 5-isoxazolylová skupina, 2- nebo 3-pyrrolylová skupina, 2- nebo 3-pyridazinylová skupina, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinylová skupina, 2-pyrazinylová skupina, 2-(1,3,5-triazinyl)ová skupina, 2- nebo 5-benzimidazolylová skupina, 2-benzothiazolylová skupina, 1,2,4-triazol-3-ylová skupina, 1,2,4-triazol-5-ylová skupina, tetrazol-5-ylová skupina, indol-3-ylová skupina, indol-5-ylová skupina nebo N-methylimidazol-2-ylová skupina, N-methylimidazol-4-ylová skupina nebo N-methylimidazol-5-ylová skupina, a arylový nebo heteroarylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN, skupinou OCF_3 , skupinou O-(C_1 - C_6)-alkyl, skupinou S-(C_1 - C_6)-alkyl, skupinou SO-(C_1 - C_6)-alkyl, skupinou SO_2 -(C_1 - C_6)-alkyl, (C_1 - C_6)-alkylovou skupinou, (C_3 - C_6)-cykloalkylovou skupinou, skupinou COOH, skupinou COO(C_1 - C_6)-alkyl, skupinou COO(C_3 - C_6)-cykloalkyl, skupinou $CONH_2$, skupinou CONH(C_1 - C_6)alkyl, skupinou CON[(C_1 - C_6)alkyl]₂, skupinou CONH(C_3 - C_6)-cykloalkyl, skupinou NH_2 , skupinou NH-CO-(C_1 - C_6)alkyl, skupinou NH-CO-fenyl, pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou, skupinou $(CH_2)_n$ -fenyl, skupinou O-(CH_2)_n-fenyl, skupinou

$S-(CH_2)_n$ -fenyl, skupinou $SO_2-(CH_2)_n$ -fenyl, přičemž n je rovno 0 až 3;

a jejich fyziologicky přijatelné soli a fyziologicky funkční deriváty.

2. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, k't e r é s e v y z n a č u j í t í m, že symboly v nich mají následující význam:

Y je přímá vazba;

X je skupina CH_2 ;

R_1 a R_1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina NO_2 , skupina CN , skupina $COOH$, skupina $COO(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $CONH_2$, skupina $CONH(C_1-C_6)$ alkyl, skupina $CON[(C_1-C_6)alkyl]_2$, (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_2-C_6) -alkenylová skupina, (C_2-C_6) -alkinylová skupina, skupina $O-(C_1-C_6)$ -alkyl, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH , skupinou $OC(O)CH_3$, skupinou $OC(O)H$, skupinou $O-CH_2-Ph$, skupinou NH_2 , skupinou $NH-CO-CH_3$ nebo skupinou $N(COOCH_2Ph)_2$;

skupina SO_2-NH_2 , skupina $SO_2NH(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $SO_2N[(C_1-C_6)-alkyl]_2$, skupina $S-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $S-(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $SO-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $SO-(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $SO_2-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $SO_2-(CH_2)_n$ -fenyl, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN , skupinou

OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou nebo skupinou NH₂;

skupina NH₂, skupina NH-(C₁-C₆)-alkyl, skupina N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupina NH(C₁-C₇)-acyl, fenylová skupina, bifenylová skupina, skupina O-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou NH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou SO₂-CH₃, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl nebo skupinou CONH₂;

1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

tetrazol-5-ylová skupina, kde tetrazolový kruh může být substituován v poloze 1 nebo 2 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

R2 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, skupina C(O)-(C₁-C₆)-alkyl, skupina C(O)-(C₃-C₆)-cykloalkyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-thienyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru,

- skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;
- R3 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina N₃, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; (C₂-C₆)-alkinylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina, skupina C(O)OCH₃, skupina C(O)OCH₂CH₃, skupina C(O)OH, skupina C(O)NH₂, skupina C(O)NHCH₃, skupina C(O)N(CH₃)₂, skupina OC(O)CH₃;
- R4 je (C₁-C₈)-alkylová skupina, (C₃-C₇)-cykloalkylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina, (C₂-C₆)-alkinylová skupina, (C₄-C₇)-cykloalkenylová skupina, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH₃, skupinou OC(O)H, skupinou O-CH₂-Ph nebo skupinou O-(C₁-C₄)-alkyl;
- skupina (CH₂)_n-NR₆R₇, kde n může být 1 až 6 a R₆ a R₇ nezávisle na sobě mohou být atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina CO-(C₁-C₆)-alkyl, skupina CHO nebo skupina CO-fenyl, nebo -NR₆R₇ je cyklická skupina jako pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, morfolinylová skupina, piperazinylová skupina, N-4-methylpiperazin-1-ylová skupina, N-4-benzylpiperazin-1-ylová skupina nebo ftalimidoylová skupina;
- skupina (CH₂)_n-aryl, kde n může být 0 až 6 a aryl může být fenylová skupina, bifenylová skupina, 1- nebo

2-naftylová skupina, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-thienylová skupina, 2- nebo 3-furylová skupina, 2-, 4- nebo 5-thiazolylová skupina, 2-, 4- nebo 5-oxazolylová skupina, 1-pyrazolylová skupina, 3- nebo 5-isoxazolylová skupina, 2- nebo 3-pyrrolylová skupina, 2- nebo 3-pyridazinylová skupina, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinylová skupina, 2-pyrazinylová skupina, 2-(1,3,5-triazinyl)ová skupina, 2- nebo 5-benzimidazolylová skupina, 2-benzothiazolylová skupina, 1,2,4-triazol-3-ylová skupina, 1,2,4-triazol-5-ylová skupina, tetrazol-5-ylová skupina, indol-3-ylová skupina, indol-5-ylová skupina nebo N-methylimidazol-2-ylová skupina, N-methylimidazol-4-ylová skupina nebo N-methylimidazol-5-ylová skupina, a arylový nebo heteroarylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou S-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou SO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou SO₂-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, (C₃-C₆)-cykloalkylovou skupinou, skupinou COOH, skupinou COO(C₁-C₆)-alkyl, skupinou COO(C₃-C₆)-cykloalkyl, skupinou CONH₂, skupinou CONH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupinou CONH(C₃-C₆)-cykloalkyl, skupinou NH₂, skupinou NH-CO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou NH-CO-fenyl, pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou, skupinou (CH₂)_n-fenyl, skupinou O-(CH₂)_n-fenyl, skupinou S-(CH₂)_n-fenyl, skupinou SO₂-(CH₂)_n-fenyl, kde n je rovno 0 až 3;

a jejich fyziologicky přijatelné soli a fyziologicky funkční deriváty.

3. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1 nebo 2, k t e r é s e
v y z n a č u j í t í m, že symboly mají následující význam:

Y je přímá vazba;

X je skupina CH_2 ;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina NO_2 , skupina CN , skupina COOH , skupina $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina CONH_2 , skupina $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, skupina $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkinylová}$ skupina, skupina $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH , skupinou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, skupinou $\text{OC}(\text{O})\text{H}$, skupinou $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, skupinou NH_2 , skupinou NH-CO-CH_3 nebo skupinou $\text{N}(\text{COOCH}_2\text{Ph})_2$;

skupina $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, skupina $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, skupina $\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylovou}$ skupinou nebo skupinou NH_2 ;

skupina NH_2 , skupina $\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl})_2$, skupina $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-acyl}$, fenylová skupina, bifenylová skupina, skupina $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová

skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou NH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou SO₂-CH₃, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂;

1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

tetrazol-5-ylová skupina, kde tetrazolový kruh může být substituován v poloze 1 nebo 2 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

R2 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, skupina C(O)-(C₁-C₆)-alkyl, skupina C(O)-(C₃-C₆)-cykloalkyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-thienyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

R3 je atom vodíku nebo atom fluoru;

R4 je (C₁-C₈)-alkylová skupina, (C₃-C₇)-cykloalkylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina, (C₂-C₆)-alkinylová skupina, (C₄-C₇)-cykloalkenylová skupina, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y)

atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být
 nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH_3 , skupinou
 OC(O)H , skupinou $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, skupinou $\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-alkyl}$;
 skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}_6\text{R}_7$, kde n může být 1 až 6 a R_6 a R_7
 nezávisle na sobě mohou být atom vodíku,
 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -cykloalkylová skupina,
 skupina $\text{CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupina CHO nebo skupina
 CO-fenyl, nebo -NR₆R₇ je cyklická skupina jako
 pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina,
 morfolinylová skupina, piperazinylová skupina,
 N-4-methylpiperazin-1-ylová skupina, N-4-benzyl-
 piperazin-1-ylová skupina nebo ftalimidoylová skupina;
 skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, kde n může být 0 až 6 a aryl může
 být fenylová skupina, bifenylová skupina, 1- nebo
 2-naftylová skupina, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina,
 2- nebo 3-thienylová skupina, 2- nebo 3-furylová
 skupina, 2-, 4- nebo 5-thiazolylová skupina, 2-, 4-
 nebo 5-oxazolylová skupina, 1-pyrazolylová skupina,
 3- nebo 5-isoxazolylová skupina, 2- nebo 3-pyrrolylová
 skupina, 2- nebo 3-pyridazinylová skupina, 2-, 4- nebo
 5-pyrimidinylová skupina, 2-pyrazinylová skupina,
 2-(1,3,5-triazinyl)ová skupina, 2- nebo
 5-benzimidazolylová skupina, 2-benzothiazolylová
 skupina, 1,2,4-triazol-3-ylová skupina,
 1,2,4-triazol-5-ylová skupina, tetrazol-5-ylová
 skupina, indol-3-ylová skupina, indol-5-ylová skupina
 nebo N-methylimidazol-2-ylová skupina, N-methyl-
 imidazol-4-ylová skupina nebo N-methylimidazol-5-ylová
 skupina, a arylový nebo heteroarylový zbytek může být
 až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru,
 atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF_3 , skupinou NO_2 ,
 skupinou CN, skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$,
 skupinou $\text{S-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupinou $\text{SO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$,
 skupinou $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylovou skupinou,
 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -cykloalkylovou skupinou, skupinou COOH,

skupinou $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupinou $\text{COO}(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-cyklo-alkyl}$, skupinou CONH_2 , skupinou $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, skupinou $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$, skupinou $\text{CONH}(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-cyklo-alkyl}$, skupinou NH_2 , skupinou $\text{NH-CO-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, skupinou NH-CO-fenyl , pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou, skupinou $(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupinou $\text{O-}(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupinou $\text{S-}(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupinou $\text{SO}_2\text{-}(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n je rovno 0 až 3;

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

4. Sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 3, které se vyznačují tím, že symboly v nich mají následující význam:

Y je přímá vazba;

X je skupina CH_2 ;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina NO_2 , skupina CN , skupina COOH , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkinylová}$ skupina, skupina $\text{O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina OCF_3 , skupina OCH_2CF_3 , fenylová skupina, skupina $\text{O-}(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6, 1- nebo 2-naftylová skupina, 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, naftylový nebo thienylový kruh může být každý substituován až třikrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylovou}$ skupinou nebo skupinou NH_2 ;

- R2 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 5;
- R3 je atom vodíku nebo atom fluoru;
- R4 je (C₁-C₈)-alkylová skupina, (C₃-C₇)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-NR₆R₇, kde n může být 1 až 6 a R₆ a R₇ nezávisle na sobě mohou být atom vodíku nebo (C₁-C₆)-alkylová skupina, nebo -NR₆R₇ je cyklická skupina jako pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, morfolinylová skupina, piperazinylová skupina, N-4-methylpiperazin-1-ylová skupina, N-4-benzylpiperazin-1-ylová skupina nebo ftalimidoylová skupina; skupina (CH₂)_n-aryl, kde n může být 0 až 6 a aryl může být fenylová skupina, bifenylová skupina, 1- nebo 2-naftylová skupina, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-thienylová skupina, 2- nebo 3-furylová skupina, 2-, 4- nebo 5-thiazolylová skupina, 2-, 4- nebo 5-oxazolylová skupina, 1-pyrazolylová skupina, 3- nebo 5-isoxazolylová skupina, 2- nebo 3-pyrrolylová skupina, 2- nebo 3-pyridazinylová skupina, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinylová skupina, 2-pyrazinylová skupina, 2-(1,3,5-triazinyl)ová skupina, 2- nebo 5-benzimidazolylová skupina, 2-benzothiazolylová skupina, 1,2,4-triazol-3-ylová skupina, 1,2,4-triazol-5-ylová skupina, tetrazol-5-ylová skupina, indol-3-ylová skupina, indol-5-ylová skupina nebo N-methylimidazol-2-ylová skupina, N-methylimidazol-4-ylová skupina nebo N-methylimidazol-5-ylová skupina, a arylový nebo heteroarylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-

-1-ylovou skupinou, nebo 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou;

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

5. Sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 4, které se vyznačují tím, že symboly v nich mají následující význam:

Y je přímá vazba;

X je skupina CH_2 ;

R1 je atom chloru;

R1' je atom vodíku;

R2 je atom vodíku;

R3 je atom vodíku;

R4 je fenylová skupina;

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

6. Léčivo, které se vyznačuje tím, že obsahuje jednu nebo více sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 5.

7. Léčivo, které se vyznačuje tím, že obsahuje jednu nebo více sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 5, a jeden nebo více odtučňovacích prostředků.

8. Sloučeniny podle jednoho nebo více nároků 1 až 5, které se vyznačují tím, že se použijí jako léčivo k profylaxi nebo léčbě obezity.

9. Sloučeniny podle jednoho nebo více nároků 1 až 5, k t e r é s e v y z n a č u j í t í m, že se použijí jako léčivo k profylaxi nebo léčbě diabetu typu II.
10. Sloučeniny podle jednoho nebo více nároků 1 až 5, v kombinaci s přinejmenším jednou další anorekticky účinnou látkou, pro použití jako léčivo k profylaxi nebo léčbě obezity.
11. Sloučeniny podle jednoho nebo více nároků 1 až 5, v kombinaci s přinejmenším jednou další anorekticky účinnou látkou, pro použití jako léčivo k profylaxi nebo léčbě diabetu typu II.
12. Způsob přípravy léčebného prostředku, obsahujícího jednu nebo více sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 5, k t e r ý s e v y z n a č u j e t í m, že se účinná látka smísí s farmaceuticky vhodným nosičem a z této směsi se připraví vhodná aplikační forma.
13. Použití sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 5 pro přípravu léčiva k profylaxi nebo léčbě obezity.
14. Použití sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 5 pro přípravu léčiva k profylaxi nebo léčbě diabetu typu II.