

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-4159**
(22) Přihlášeno: **26.05.1998**
(30) Právo přednosti: **26.05.1997 JP 1997/149892**
(40) Zveřejněno: **17.05.2000**
(**Věstník č. 5/2000**)
(47) Uděleno: **02.11.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **13.12.2006**
(**Věstník č. 12/2006**)
(86) PCT číslo: **PCT/JP1998/002300**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/054153**

(11) Číslo dokumentu:

297 451

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

US 5 596 001; WO 92/07825 A1; EP 0 372 445 A1; US 3 629 208; EP 0 807 627 A1; WO 98/42680 A1; US 5 721 266.

(73) Majitel patentu:

KOWA COMPANY, LTD., Nagoya-shi, JP

(72) Původce:

Shibuya Kimiyuki, Tokorozawa-shi, JP
Kawamine Katsumi, Higashimurayama-shi, JP
Sato Yukihiro, Higashimurayama-shi, JP
Miura Toru, Omiya-shi, JP
Ozaki Chiyoka, Tokyo, JP
Edano Toshiyuki, Kawagoe-shi, JP
Hirata Mitsuteru, Tsurugashima-shi, JP

(74) Zástupce:

JUDr. Petr Kalenský, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

Derivát cyklického diaminu, jeho použití a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

(57) Anotace:

Derivát cyklického diaminu vzorce I,
kde znamená

X -NH-, O nebo S;

Y skupinu -NR₁-, atom O nebo S, skupinu sulfoxidovou
nebo sulfonovou;

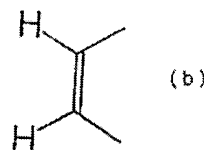
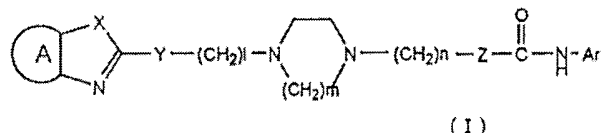
Z jednoduchou vazbu nebo skupinu -NR₂-;

A i) skupinu vzorce (b)

ii) nesubstituovaný nebo substituovaný dvouvazný zbytek
benzenu, pyridinu, cyklohexanu nebo naftalenu; a

Ar popřípadě substituovaný 6 členný aromatický uhlovodík
nebo 5 až 7 člennou heterocyklickou skupinu obsahující 1 až 3
atomy ze souboru O, N a S;

jeho soli nebo solváty je vhodný pro výrobu farmaceutických
prostředků zvláště k inhibici acylkoenzymu A
cholesterolacyltransferáza, který katalyzuje syntézu
cholesterolesteru z cholesterolu. Je využitelný pro léčbu nebo
prevenci hyperlipemie, cervikální a cerebrální aterosklerózy,
mozkové cévní poruchy apod.



CZ 297451 B6

Derivát cyklického diaminu, jeho použití a farmaceutický prostředek, který ho obsahujeOblast techniky

5

Vynález se týká azolových sloučenin majících novou cyklickou diaminovou strukturu, jejich soli a solvátů, jejich použití a farmaceutických prostředků, které je obsahují.

10 Dosavadní stav techniky

V posledních letech jako následek vzrůstajícího počtu lidí pokročilého věku a také změn denních stravovacích zvyklostí v Evropě a v Americe jsou potraviny vysoce kalorické a mají vysoký obsah cholesterolu v důsledku zvyšujícího se životního standardu, čímž rychle vzrůstají hyperlipemie a arteriosklerotická onemocnění, takže se tyto jevy stávají sociálními problémy. Farmakoterapie hyperlipemie a arteriosklerózy považovala až dosud za prioritu snižování obsahu lipidu v krvi, což hyperlipemie působí a terapie se nezaměřovala na podstatu arteriosklerotického onemocnění.

20 Acylkoenzym A cholesterolacyltransferáza (ACAT) je enzym, který katalyzuje syntézu cholesterolu z cholesterolu a má důležitý význam v metabolismu a v adsorpci cholesterolu v zažívacím traktu. Je domněnka, že inhibice ACAT enzym, který esterifikuje volný cholesterol v epitelových buňkách tenkého střeva vede k inhibici absorpce cholesterolu ze zažívacího traktu, čímž inhibuje produkci cholesterolu v játrech v důsledku ACAT inhibice potlačuje sekreci lipoproteinu o velmi nízké hustotě (very low-density lipoprotein LVDL) z jater do krve a následkem toho se snižuje cholesterol v krvi. Mnohé ACAT inhibitory až dosud působily jako ACAT enzym

25 v tenkém střevu a v játrech, čímž se očekávalo snížení cholesterolu v krvi jakožto antihyperlipemická činidla.

30 Například 2,2-dimethyl-N-(2,4,6-trimethoxyfenyl)dodekantamid a N'-(2,4-difluorfenyl)-N-[5-(4,5-difeny-1H-imidazol-2-ylthio)pentyl]-N-heptylmočovina jsou popsány jakožto inhibitory ACAT v americkém patentovém spise US 4 716 175 a v evropském patentovém spise EP 372 445. Avšak mnohé inhibitory ACAT, dosud známé, snižují hlavně cholesterol v krvi jakožto antihyperlipemická činidla a v důsledku podávání velkých dávek pro dosažení účinku dochází

35 k vedlejšímu působení, jako jsou krvácení střev, střevní potíže, diarrhea a hepatické poruchy, čímž je jejich klinické používání ztíženo.

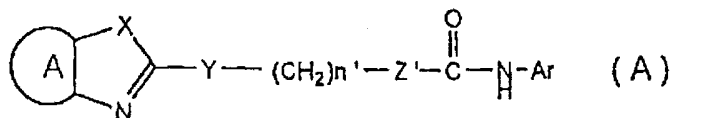
Arterioskleróza je lépe charakterizovaná ztlustěním vnitřní vrstvy cévní stěny a akumulací lipidů v krevních cévách a podle nejnovějších studií se očekává, že potlačením pění makrofágu majícího rozhodující úlohu ve vytváření arteriosklerotických lézí se dosáhne involuce samotných arteriosklerotických lézí. Pěnové buňky (cholesterolester se ukládá v buňkách jako kapénka tuku), cholesterolester se ukládá v buňkách jako kapénky tuku), odvozené od makrofágu jsou ložiska roztroušené arteriosklerózy a zjistilo se, že toto pění makrofágu má úzký vztah s progresí ložiska. Uvádí se také, že ACAT aktivita ve stěně krevních cév ložiska arteriosklerózy

40 je vysoká a cholesterol se akumuluje na stěně krevních cév (Gillias P.J. a kol., Exp. Mole. Pathol., 44, str. 329 až 339, 1986).

Inhibice esterifikace cholesterolu ACAT inhibitorem produkuje volný cholesterol v buňkách, který se vyjímá lipoproteinem o vysoké hustotě (high-density lipoprotein HDL) a přenáší se do jater (reverzní přenos) k metabolizaci a tak k potlačení akumulace cholesterolu v místě, kde se akumulace očekává. Je domněnka, že důsledkem je přímé antiarteriosklerotické působení. Uvádí se, že jsou dva typy ACAT: jeden je obsažen v tenkém střevě a druhý ve stěně krevních cév (Kinnunen P.M. a kol., Biochemistry 27, str. 7344 až 7350, 1988), ačkoliv mnohé výzkumy inhibitorů ACAT se dosud prováděly za použití enzymů typu existujících v tenkém střevu a

55 v játrech (Tomoda H. a kol., J. Antibiotics, 47, str. 148 až 153, 1994). Za představy, že droga,

5 která selektivně inhibuje ACAT enzym typu ve stěně krevních cév, by mohla být terapeutickým činidlem pro arteriosklerózu s menšími vedlejšími účinky, se zkoumá způsob přípravy a charakteristiky takového inhibitoru. Byly vyvinuty sloučeniny obecného vzorce A, které selektivně inhibují ACAT enzym: tyto sloučeniny jsou popsány v japonské zveřejněné přihlášce vynálezu Hei-09/88660 a Hei-09/90146.



10 kde A, Ar, X a Y mají význam jako u shora uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu; Z' znamená Z nebo $-\text{CR}_4'\text{R}_5'\text{---Z}-$ (kde Z má význam jako Z u shora uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu) a R_4' a R_5' , které jsou stejné nebo různé, znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo nižší alkoxy skupinu a n' celé číslo 0 až 15.

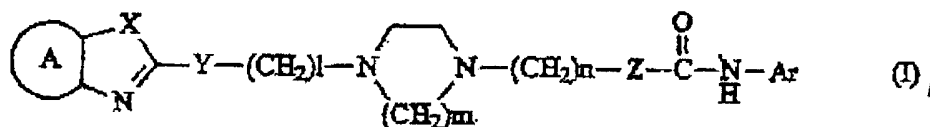
Tyto sloučeniny jsou však vysoce nerozpustné ve vodě a proto trpí nedostatkem, že orální absorpce není dobrá a setrvání v séru je krátké.

15 Je tedy zájem o vývoj sloučeniny se zlepšenou absorpcí při orálním podání při vysoké koncentraci drogy v séru po dlouhou dobu.

Podstata vynálezu

20

Podstata vynálezu je derivát cyklického diaminu obecného vzorce I



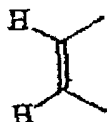
kde znamená

- X iminoskupinu, atom kyslíku nebo síry,
- 25 Y skupinu $-\text{NR}^1-$, atom kyslíku nebo atom síry, skupinu sulfoxidovou nebo sulfonovou,
- Z jednoduchou vazbu nebo skupinu $-\text{NR}^2-$,
- 30 R^1 atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou šestičlennou aromatickou uhlovodíkovou skupinu nebo pětičlennou až sedmičlennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden až čtyři atomy ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, dusíku a síry nebo popřípadě substituovanou silylalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem,
- 35 R^2 atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou šestičlennou aromatickou uhlovodíkovou skupinu nebo pětičlennou až sedmičlennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden až tři atomy ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, dusíku a síry nebo popřípadě substituovanou silylalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem,



40

i) skupinu vzorce



ii) nesubstituovaný dvojjazný zbytek benzenu, pyridinu, cyklohexanu nebo naftalenu,

5 iii) substituovaný dvoujzýný zbytek benzenu, pyridinu, cyklohexanu nebo naftalenu,

příčemž

10 případné substituenty alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem jsou voleny ze souboru W1,

případné substituenty šestičlenné aromatické uhlovodíkové skupiny a pětičlenné až sedmičlenné heterocyklické skupiny jsou voleny ze souboru W2 a

případné substituenty dvoujzýného zbytku jsou voleny ze souboru W3, kde znamená

15 W1 skupinu hydroxylovou, alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylthioskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, atom halogenu, aminoskupinu nebo nitroskupinu,

20 W2 popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou alkoxy skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou alkylthioskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, nitroskupinu, skupinu kyseliny fosforečné, dialkoxyfosforyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, sulfonamid skupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoskupinu a alkylendioxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem,

40 W3 popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, případně substituovanou alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylthioskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, skupinu kyseliny fosforečné, kyanoskupinu, nitroskupinu, sulfonamid skupinu, popřípadě substituovanou aminoskupinu, popřípadě substituovanou aminoalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou silylalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovaný zbytek nenasyčené nebo nenasyčené pětičlenné až

sedmičlenné heterocyklické skupiny s jedním až čtyřmi heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, dusíku a síry nebo alkylendioxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem,

5 a přičemž

případné substituenty skupiny W2 a W3 jiných než substituovaná aminoskupina, substituovaná aminoalkylová skupina a substituovaná silylalkylová skupina W2 a W3 jsou voleny ze skupiny W1,

10 případné substituenty substituované aminoskupiny a substituované aminoalkylové skupiny W2 a W3 jsou voleny ze souboru skupiny W4 a

případné substituenty substituované silylalkylové skupiny W2 a W3 jsou voleny ze skupiny W5, kde znamená

15 W4 alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou šestičlennou aromatickou uhlovodíkovou skupinu nebo pětičlennou až sedmičlennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden až tři skupiny ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, dusíku a síry a popřípadě substituovanou aralkylovou skupinu se 7 až 20 atomy uhlíku, dvě skupiny W4 jako aminoskupiny vytvářejí popřípadě pětičlenný až sedmičlenný popřípadě substituovaný kruh spolu s atomem dusíku aminoskupiny, přičemž alespoň
20 jeden atom uhlíku může být nahrazen atomem kyslíku, dusíku nebo síry a případné substituenty skupiny W4 jsou voleny ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkoxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylthioskupinu s 1 až 8 atom uhlíku s přímým nebo
25 s rozvětveným řetězcem, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, skupinu
30 kyseliny fosforečné, dialkoxifyfosforyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, sulfonamidoskupinu, aminoskupinu a alkylendioxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem a

35 W5 alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, šestičlennou aromatickou uhlovodíkovou skupinu nebo pětičlennou až sedmičlennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden až tři atomy ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, dusíku a síry a aralkylovou skupinu se 7 až 20 atomy uhlíku,

40 Ar popřípadě substituovanou šestičlennou aromatickou uhlovodíkovou skupinu nebo pětičlennou až sedmičlennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden až tři atomy ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, dusíku a síry, přičemž případné substituenty skupiny Ar jsou voleny ze souboru skupiny W2,

l 1 až 10,

45 m 2 nebo 3,

n 1 až 3,

jeho soli nebo solváty.

50 Nyní se totiž s překvapením zjistilo, že takové azolové sloučeniny s intramolekulární strukturou cyklického diaminu mají pro orgány selektivní inhibiční účinky ACAT a inhibiční účinek na intracelulární transport cholesterolu a jsou také sloučeninami, u nichž je orální absorpce zlepšená a je možno na dlouhou dobu uchovat vysokou koncentraci drogy v séru. Takové sloučeniny podle

vynálezu jsou obzvlášť užitečné jako antihyperlipemická činidla mající výtečný účinek na snižování cholesterolu v krvi a hodí se také jako preventivní a terapeutická činidla na arteriosklerózu a podobná onemocnění a mají potlačovací účinek na pění makrofágu.

5 Vynález se tedy týká sloučenin obecného vzorce I a jejich solí nebo solvátů.

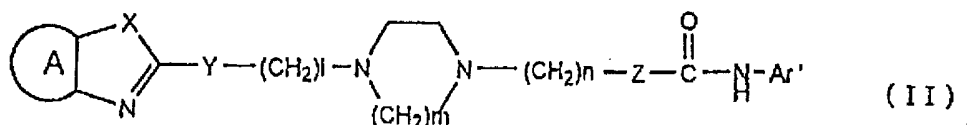
Vynález se také týká farmaceutických prostředků obsahujících z léčebně účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I, nebo jejích solí nebo solvátů a farmaceuticky přijatelný nosič.

10

Vynález se dále týká inhibitoru ACAT, činidla zabráňující intramolekulárnímu transportu cholesterolu, činidla snižující cholesterol v krvi a činidla k potlačování pění makrofágu, obsahujících sloučeninu obecného vzorce I a nebo její soli nebo solváty a farmaceuticky přijatelný nosič. Vynález se tedy týká farmaceutického prostředku pro terapii a prevenci, účinné látky pro terapii a prevenci a způsobu terapie a prevenci nemocí, jako jsou hyperlipemie, arterioskleróza, cervikální a mozková arterioskleróza, cerebrovaskulární poruchy, ischemická kardiopathie, koronární arterioskleróza, nefroskleróza, arteriosklerotická nefroskleróza, arteriokapilární sklerotická nefroskleróza, maligní nefroskleróza, ischemická entheropatie, akutní okluze mesenterické cévy, chronická mesenterická angina, ischemická colitis, aneurisma aorty a arteriosklerosis obliterans (ASO).

20

Ze sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I jsou výhodnější sloučeniny obecného vzorce II nebo jejich solí nebo solváty.

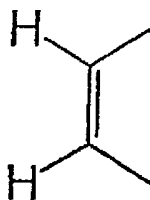


kde znamená



25

popřípadě substituovanou dvouvaznou skupinu benzenovou, pyridinovou, cyklohexanovou nebo naftalenovou nebo skupinu



30 X iminoskupinu, atom kyslíku nebo síry,

Y skupinu $-\text{NR}_1$, atom kyslíku nebo síry, sulfoxidovou nebo sulfonovou skupinu,

Z jednoduchou vazbu nebo skupinu $-\text{NR}_2-$,

35 Ar' skupinu fenylovou, pyridylovou nebo pyrimidinylovou, které jsou popřípadě substituovány jedním až čtyřmi substituenty ze souboru zahrnujícího nižší alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou nižší alkoxykupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší alkylsulfinylovou skupinu, nižší alkylsulfonylovou skupinu, nižší alkylsulfonyloxyskupinu, popřípadě substituovanou nižší acylovou skupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, popřípadě substituovanou
40 nižší acyloxyskupinu, nitroskupinu, skupinu fosforečné kyseliny, di- (nižší alkoxy)fosforyl-

oxyskupinu, sulfonamidoskupinu, popřípadě substituovanou aminoskupinu a alkylen-dioxyskupinu,

5 R_1 atom vodíku, popřípadě substituovanou nižší alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou arylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou silyl nižší alkylovou skupinu,

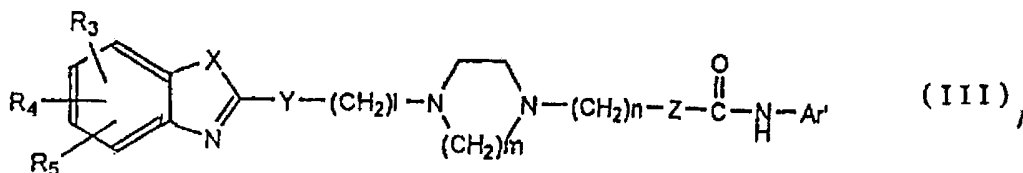
R_2 atom vodíku, popřípadě substituovanou nižší alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou silyl nižší alkylovou skupinu,

10 l celé číslo 0 až 15,

m celé číslo 2 nebo 3 a

n celé číslo 0 až 3.

15 Ještě výhodnějšími sloučeninami podle vynálezu obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce III nebo jejich soli a solváty.



kde znamená

20 X iminoskupinu, atom kyslíku nebo síry,

Y skupinu $-NR_1$, atom kyslíku nebo síry, sulfoxidovou nebo sulfonovou skupinu,

Z jednoduchou vazbu nebo skupinu $-NR_2-$,

25 Ar' skupinu fenylovou, pyridylovou nebo pyrimidinylovou, které jsou popřípadě substituovány jedním až čtyřmi substituenty ze souboru zahrnujícího nižší alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou nižší alkoxyskupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší alkylsulfinylovou skupinu, nižší alkylsulfonylovou skupinu, nižší alkylsulfonyloxyskupinu, popřípadě substituovanou nižší acylovou skupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, popřípadě substituovanou nižší acyloxyskupinu, nitroskupinu, skupinu fosforečné kyseliny, di(nižší alkoxy)fosforyl-oxyskupinu, sulfonamidoskupinu, popřípadě substituovanou aminoskupinu a alkylendioxy-
30 skupinu,

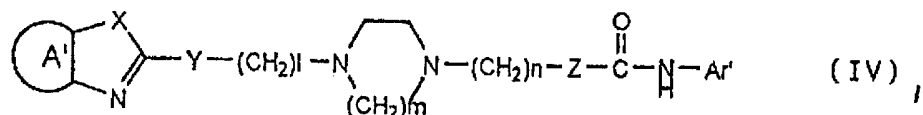
35 R_1 atom vodíku, popřípadě substituovanou nižší alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou arylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou silylnižší alkylovou skupinu,

R_2 atom vodíku, popřípadě substituovanou nižší alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou arylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou silylnižší alkylovou skupinu,

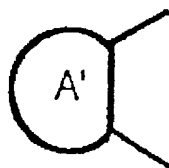
40 R_3, R_4, R_5 , které jsou stejné nebo různé, atom vodíku, popřípadě substituovanou nižší alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou nižší alkoxyskupinu, nižší acylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší alkylsulfinylovou skupinu, nižší alkylsulfonylovou skupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, skupinu fosforečné kyseliny, kyanoskupinu, nitroskupinu, sulfonamidoskupinu, popřípadě substituovanou aminoskupinu, popřípadě substituovanou aminoalkylovou skupinu, popřípadě substituovanou silylnižší alkylovou skupinu, nebo heterocyklickou skupinu nebo kterákoliv dvojice z R_3, R_4, R_5 vytváří alkylendioxyskupinu,
45

- l celé číslo 0 až 15,
 m celé číslo 2 nebo 3 a
 n celé číslo 0 až 3.

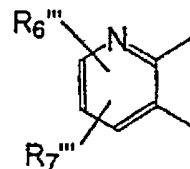
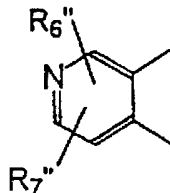
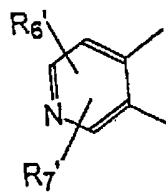
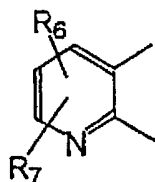
- 5 Dále jsou výhodnějšími sloučeninami podle vynálezu obecného vzorce I sloučeniny obecného vzorce IV nebo jejich soli a solváty.



kde znamená



- 10 skupinu



- X iminoskupinu, atom kyslíku nebo síry,
 Y skupinu $-\text{NR}_1$, atom kyslíku nebo síry, sulfoxidovou nebo sulfonovou skupinu,
 Z jednoduchou vazbu nebo skupinu $-\text{NR}_2-$,
- 15 Ar' skupinu fenylovou, pyridylovou nebo pyrimidinylovou, které jsou popřípadě substituovány jedním až čtyřmi substituenty ze souboru zahrnujícího nižší alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou nižší alkoxykupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší alkylsulfinylovou skupinu, nižší alkylsulfonylovou skupinu, nižší alkylsulfonyloxyskupinu, popřípadě substituovanou nižší acylovou skupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, popřípadě substituovanou nižší acyloxyskupinu, nitroskupinu, skupinu fosforečné kyseliny, di(nižší alkoxy) fosforyloxyskupinu, sulfonamidoskupinu, popřípadě substituovanou aminoskupinu a alkylendioxykupinu,
- 20
- R₁ atom vodíku, popřípadě substituovanou nižší alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou arylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou silýlnější alkylovou skupinu,
- 25 R₂ atom vodíku, popřípadě substituovanou nižší alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou arylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou silýlnější alkylovou skupinu,
- 30 R₆, R₇, R_{6'}, R_{7'}, R_{6''}, R_{7''}, R_{6'''} a R_{7'''} které jsou stejné nebo různé, atom vodíku, popřípadě substituovanou nižší alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou nižší alkoxykupinu,

atom halogenu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, skupinu fosforečné kyseliny, sulfonamid skupinu, popřípadě substituovanou aminoskupinu, popřípadě substituovanou aminoalkylovou skupinu, popřípadě substituovanou silylníží alkylovou skupinu, nebo heterocyklickou skupinu nebo která-
 5 koliv dvojice z R_6 , R_7 , R_6' , R_7' , R_6'' , R_7'' , R_6''' a R_7''' vytváří alkylendioxy skupinu,

l celé číslo 0 až 15,

m celé číslo 2 nebo 3 a

n celé číslo 0 až 3.

10 Vynález se také týká farmaceutických prostředků, které jako účinnou látku obsahují shora uvedenou sloučeninu obecného vzorce I, II, III nebo IV nebo její soli nebo solváty. Zvláště se vynález týká farmaceutických prostředků, které obsahují účinné množství jedné nebo několika shora uvedených sloučenin obecného vzorce I, II, III nebo IV nebo jejich soli nebo solváty a farmaceuticky přijatelný nosič. Farmaceutický prostředek podle vynálezu se může používat jako ACAT inhi-
 15 bitor, jako činidlo bránící přenosu intracelulárního cholesterolu a činidlo ke snižování cholesterolu v krvi nebo činidlo potlačující pění makrofágu a může se ho použít jako činidlo k léčení chorob, jako jsou hyperlipemie, arterioskleróza, cervikální a mozková arterioskleróza, cerebrovaskulární poruchy, ischemická kardiopatie, koronární arterioskleróza, nefroskleróza, arterio-
 20 sklerózní nefroskleróza, arteriokapilární sklerotická nefroskleróza, maligní nefroskleróza, ischemická entheropatie, akutní okluze mesenterické cévy, chronická mesenterická angina, ischemická colitis, aneurisma aorty a arteriosklerosis obliterans (ASO).

Vynález se dále týká použití sloučenin obecného vzorce I, II, III nebo IV nebo jejich solí nebo solvátů k přípravě inhibitoru ACAT, činidla zabraňující intracelulárnímu transportu cholesterolu
 25 a činidla ke snižování cholesterolu v krvi a činidla k potlačování pění makrofágu. Specificky se vynález týká shora uvedeného použití, kde inhibitorem ACAT a činidlem zabraňujícím intracelulárnímu transportu cholesterolu a činidlem ke snižování cholesterolu v krvi a činidlem k potlačování pění makrofágu je činidlo pro léčeni a prevenci chorob, jako jsou hyperlipemie, arterioskleróza, cervikální a mozková arterioskleróza, cerebrovaskulární poruchy, ischemická
 30 kardiopatie, koronární arterioskleróza, nefroskleróza, arterioskleróza nefroskleróza, arteriokapilární sklerotická nefroskleróza, maligní nefroskleróza, ischemická entheropatie, akutní okluze mesenterické cévy, chronická mesenterická angina, ischemická colitis, aneurisma aorty a arteriosklerosis obliterans (ASO).

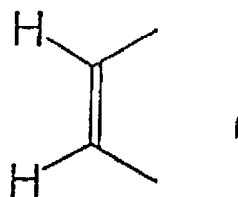
35 Vynález se dále týká způsobu léčeni a prevence chorob, jako jsou hyperlipemie, arterioskleróza, cervikální a mozková arterioskleróza, cerebrovaskulární poruchy, ischemická kardiopatie, koronární arterioskleróza, nefroskleróza, arteriosklerózní nefroskleróza, arteriokapilární sklerotická nefroskleróza, maligní nefroskleróza, ischemická entheropatie, akutní okluze mesenterické cévy, chronická mesenterická angina, ischemická colitis, aneurisma aorty a arteriosklerosis obliterans
 40 (ASO), podáváním účinného množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I, II, III nebo IV nebo jejich solí nebo solvátů pacientům trpícím uvedenými chorobami. Vynález se dále týká způsobu léčeni a prevence shora uvedených nemoci podáváním účinného množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I, II, III nebo IV nebo jejich soli nebo solvátů shora uvedeným pacientům jako inhibitor ACAT, činidlo zabraňující intracelulárnímu transportu cholesterolu a
 45 činidlo ke snižování cholesterolu v krvi a činidlo k potlačování pění makrofágu.

Jestliže znamená



50 ve shora uvedeném obecném vzorci I popřípadě substituovanou dvou vaznou skupinu benzenovou, pyridylovou, cyklohexanovou nebo naftalenovou, vytváří se kondenzovaný kruhový

systém spolu s přilehlým atomem dusíku a s atomem symbolu X jakož také s uhlíkovým atomem kruhu. Pokud má skupina vzorec



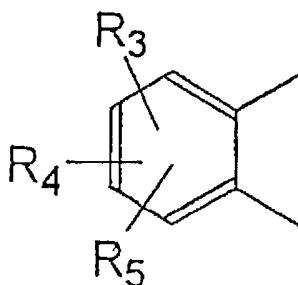
vytváří se monocyklický azol.

5

Dvou vazná skupina benzenová, pyridylová, cyklohexanová nebo naftalenová může být nesubstituována nebo může mít dva až tři substituenty, s výhodou jeden nebo dva substituenty. Z těchto dvou vazných skupin se skupině benzenové a pyridylové dává přednost.

10

V obecném vzorci

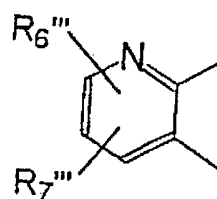
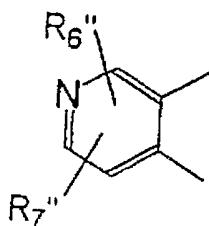
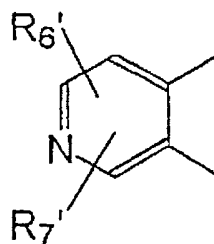
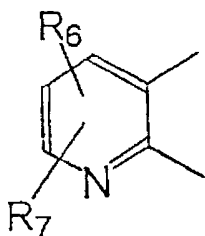


15

znamenají R_3 , R_4 , R_5 , které jsou stejné nebo různé, atom vodíku, popřípadě substituovanou nižší alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou nižší alkoxy skupinu, popřípadě substituovanou nižší acylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší alkylsulfinylovou skupinu, nižší alkylsulfonylovou skupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, skupinu fosforečné kyseliny, kyanoskupinu, nitroskupinu, sulfonamid skupinu, popřípadě substituovanou aminoskupinu, popřípadě substituovanou aminoalkylovou skupinu, popřípadě substituovanou silněji alkylovou skupinu, nebo heterocyklickou skupinu nebo kterákoliv dvojice z R_3 , R_4 a R_5 vytváří alkylendioxy skupinu.

20

Se zřetelem na dvou vazné skupiny pyridylové jsou výhodné skupiny následujícího vzorce v závislosti na volbě dvou vazné skupiny pyridylové a na spojovací poloze k přilehlému azolovému kruhu.



kde znamená R_6 , R_7 , R_6' , R_7' , R_6'' , R_7'' , R_6''' a R_7''' které jsou stejné nebo různé, atom vodíku, popřípadě substituovanou nižší alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou nižší alkoxykupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, skupinu fosforečné kyseliny, sulfonamid skupinu, popřípadě substituovanou aminoskupinu, popřípadě substituovanou aminoalkylovou skupinu, popřípadě substituovanou silýlnější alkylovou skupinu, nebo heterocyklickou skupinu nebo kterákoliv dvojice z R_6 , R_7 , R_6' , R_7' , R_6'' , R_7'' , R_6''' a R_7''' vytváří alkylendioxykupinu.

Význam jednotlivých skupin se dále blíží objasňuje.

10 Výraz „arylová skupina“ se míní šestičlenná aromatická uhlovodíková skupina nebo pěti až sedmičlenná heterocyklická skupina, která může obsahovat jeden až tři heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, dusíku a síry, jako je například skupina fenylová, naftylová, bifenylová, pyridylová, furylová, thienylová, imidazolylová a pyrimidinyllová skupina. Jakožto příklad výhodné arylové skupiny se uvádějí skupina fenylová, pyridylová a pyrimidinyllová.

15 Arylová skupina může být substituována funkčními skupinami, které nemají vliv na vlastnosti sloučeniny podle vynálezu. Jakožto příklady substituentů arylové skupiny se uvádějí popřípadě substituovaná nižší alkylová skupina, popřípadě substituovaná nižší alkoxykupina, popřípadě substituovaná nižší alkylthioskupina, popřípadě substituovaná nižší alkylsulfinylová skupina, 20 popřípadě substituovaná nižší alkylsulfonylová skupina, popřípadě substituovaná nižší alkylsulfonyloxykupina, popřípadě substituovaná nižší acylová skupina, atom halogenu, hydroxylová skupina, nitroskupina, skupina fosforečné kyseliny, di(nižšíalkoxy)fosforyloxykupina, sulfonamid skupina, aminoskupina, popřípadě substituovaná aminoskupina a alkylendioxykupina. Jakožto příklady obzvláště výhodných substituentů se uvádějí nižší alkylová skupina, nižší 25 alkoxy nižší alkoxykupina, nižší alkoxykarbonylní nižší alkoxykupina, nižší alkylthioskupina, nižší alkylsulfinylová skupina, nižší acylová skupina, atom halogenu, hydroxylová skupina, nitroskupina, skupina fosforečné kyseliny, sulfonamid skupina, aminoskupina, substituovaná aminoskupina a alkylendioxykupina. Arylová skupina může mít jeden až čtyři, s výhodou jeden až tři a výhodněji jeden nebo dva takové substituenty.

30 Výrazem „nižší alkylová skupina“ se míní skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 1 až 8 nebo s výhodou s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je například skupina methylová, ethylová, *n*-propylová, isopropylová, *n*-butylová, isobutylová, *tert*-butylová, *n*-pentylová a *n*-hexylová skupina.

35 Výrazem „alkylová skupina“ se míní skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 1 až 15 nebo výhodněji s 1 až 8 a ještě výhodněji s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je zvláště s výhodou skupina methylová, ethylová, *n*-propylová, isopropylová, *n*-butylová, isobutylová, *tert*-butylová, *n*-pentylová, *n*-hexylová, *n*-oktylová nebo *n*-nonylová skupina.

40 Výrazem „nižší alkoxykupina“ se míní alkoxykupina obsahující shora uvedenou nižší alkylovou skupinu. Jakožto příklady se uvádějí methoxykupina, ethoxykupina a *n*-propoxykupina.

Výrazem „alkylendioxykupina“ se míní alkylenová skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem mající 1 až 8, výhodně 1 až 6 a ještě výhodněji 1 až 3 atomy uhlíku. Jakožto příklady se 45 uvádějí methylendioxykupina, ethylendioxykupina a dimethylmethylendioxykupina.

Výrazem „nižší alkylthioskupina“ se s výhodou míní alkylthioskupina obsahující shora uvedenou nižší alkylovou skupinu. Jakožto příklady se uvádějí methylthioskupina, ethylthioskupina, *n*-propylthioskupina a isopropylthioskupina.

50 Výrazem „nižší alkylsulfinylová skupina“ se s výhodou míní alkylsulfinylová skupina obsahující shora uvedenou nižší alkylovou skupinu. Jakožto příklady se uvádějí skupina methylsulfinylová, ethylsulfinylová, *n*-propylsulfinylová a isopropylsulfinylová skupina.

Výrazem „nižší alkylsulfonylová skupina se s výhodou míní alkylsulfonylová skupina obsahující shora uvedenou nižší alkylovou skupinu. Jakožto příklady se uvádějí skupina methylsulfonylová, ethylsulfonylová, *n*-propylsulfonylová a isopropylsulfonylová skupina.

5 Výrazem „nižší alkylsulfonyloxyskupina“ se s výhodou míní alkylsulfonyloxyskupina obsahující shora uvedenou nižší alkylovou skupinu. Jakožto příklady se uvádějí methylsulfonyloxyskupina, ethylsulfonyloxyskupina, *n*-propylsulfonyloxyskupina a isopropylsulfonyloxyskupina.

10 Výrazem „nižší acylová skupina“ se míní s výhodou alkylkarbonylová skupina obsahující shora uvedenou nižší alkylovou skupinu. Jakožto příklady se uvádějí skupina acetylová, ethylkarbonylová, *n*-propylkarbonylová a isopropylkarbonylová skupina.

15 Výrazem „nižší acylooxyskupina“ se míní s výhodou alkylkarbonyloxyskupina obsahující shora uvedenou nižší alkylovou skupinu. Jakožto příklady se uvádějí skupina acetylooxyskupina, ethylkarbonyloxyskupina, *n*-propylkarbonyloxyskupina a isopropylkarbonyloxyskupina.

Výrazem „nižší alkoxykarbonylová skupina“ se míní s výhodou skupina, přičemž oxykarbonylová skupina je vázána na shora uvedenou nižší alkylovou skupinu. Jakožto příklady se uvádějí skupina methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová a *tert*-butoxykarbonylová skupina.

20 Výrazem „di(nižší alkoxy)fosforyloxyskupina“ se míní s výhodou di(nižší alkoxy)fosforyloxyskupina obsahující se shora uvedenou nižší alkylovou skupinu. Jakožto příklady se uvádějí dimethoxyfosforyloxyskupina, diethoxyfosforyloxyskupina, di-*n*-propyloxyfosforyloxyskupina a diisopropyloxyfosforyloxyskupina.

25 Atom vodíku nižší alkylové skupiny nebo alkylové skupiny může být popřípadě substituován jiným substituentem, přičemž se jako příklady takových substituentů uvádějí hydroxylová skupina, nižší alkoxyskupina, nižší alkylthioskupina, nižší alkoxykarbonylová skupina, nižší acyloxykupina, atom halogenu, aminoskupina a nitroskupina. Při substituování takových skupin, může být substituentem pouze jedna skupina nebo dvě nebo několik skupin. Jakožto příklady skupina se substituentem se uvádějí skupina hydroxyalkylová, hydroxynižší alkoxyskupina, nižší alkoxy nižší alkoxyskupina, nižší alkoxynižší alkylová skupina, nižší alkoxykarbonylnižší alkoxyskupina, nižší alkoxykarbonylnižší alkylová skupina, halogenová nižší alkoxyskupina, halogenovaná nižší alkylová skupina a aminonižší alkylová skupina.

35 Jakožto výhodné příklady halogenových atomů se uvádějí atom fluoru, chloru, bromu a jodu.

Nižší alkylovou skupinou v silynižší alkylové skupině popřípadě substituované je shora definovaná nižší alkylová skupina a jakožto substituenty silylové skupiny se uvádějí shora zmíněné nižší alkylové a arylové skupiny a aralkylové skupina se 7 až 20, s výhodou se 7 až 12 atomy uhlíku, jako je benzylová a fenethylová skupina. Příkladně se uvádějí skupina trimethylsilylmethylová a dimethylfenylsilylmethylová skupina.

45 Popřípadě substituovanou aminoskupinou může být volná aminoskupina nebo aminoskupina, která je substituována jedním nebo dvěma substituenty. Jakožto vhodné substituenty aminoskupiny se uvádějí shora definovaná nižší alkylová skupina; shora uvedená arylová skupina například fenylová a naftylová; a aralkylová skupina se 7 až 20 atomy uhlíku, s výhodou se 7 až 12 atomy uhlíku, jako je benzylová a fenethylová skupina. Takové aromatické kruhy mohou být dále substituovány například shora definovanou nižší alkylovou skupinou nebo alkoxyskupinou.

50 Kromě toho mohou dva substituenty aminoskupiny vytvářet pětičlenný až sedmičlenný kruh spolu s atomem dusíku aminoskupiny. Jeden nebo několik atomů uhlíku v kruhu může být substituováno atomem kyslíku, síry nebo dusíku. Jakožto příklady takových aminoskupin vytvářejících kruh se uvádějí morfolinoskupina, piperazinoskupina a pyrrolidinoskupina. Takové kruhy mohou být dále substituovány dalšími substituenty.

55

Alkylový podíl v popřípadě substituované aminoalkylové skupině je shora definovaná alkylová skupina a aminopodílem je shora uvedená substituovaná nebo nesubstituovaná aminoskupina.

5 Heterocyklickými skupinami jsou nasycené nebo nenasyčené pěti až sedmičlenné heterocyklické skupiny obsahující jeden až čtyři heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, dusíku a síry, přičemž se příkladně uvádí skupina tetrazolylová. Takové heterocyklické skupiny mohou mít jeden nebo několik substituentů a jakožto příklady takových substituentů se uvádějí shora uvedené substituenty alkylové skupiny.

10 Index 1 znamená v obecném vzorci I celé číslo 0 až 15, s výhodou 1 až 15, výhodněji 1 až 10 nebo ještě výhodněji 2 až 5, přičemž n znamená celé číslo 0 až 3 nebo s výhodou 1 až 3.

15 Jakožto příklady adičních solí sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se uvádějí soli s anorganickými kyselinami, jako jsou hydrochlorid, sulfát, nitrát a fosfát a s organickými kyselinami, jako jsou methansulfonát, maleát, fumarát a citrát.

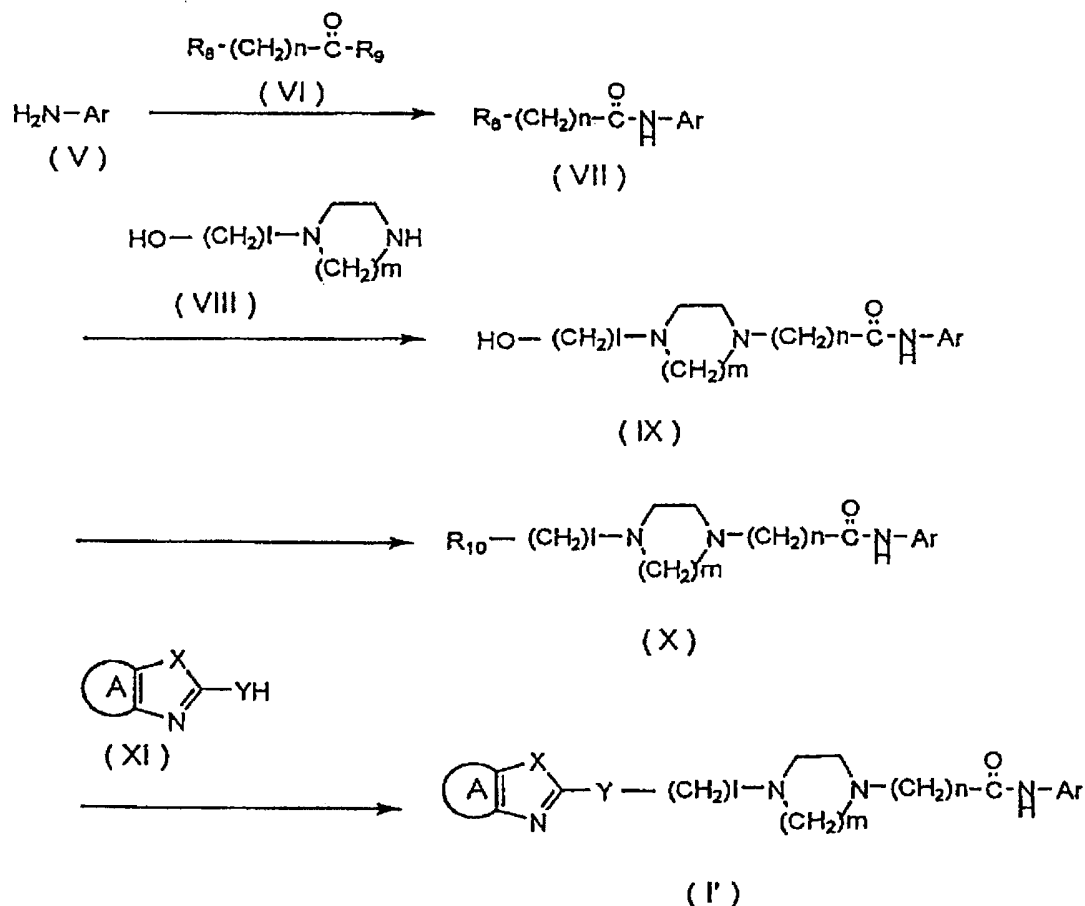
20 Solvát je produkt, například při jehož přípravě nebo čištění se používá voda a alkohol, přičemž nejsou žádná omezení, pokud vázané molekuly rozpouštědla nemají nepříznivý vliv na inhibiční působení ACAT. Hydrát je výhodným solvát.

Nejlepší způsob pro provádění vynálezu

25 Sloučenina obecného vzorce I se může připravovat různými o sobě známými způsoby, přičemž v tomto případě neplatí žádná omezení. Například se sloučenina obecného vzorce I může připravovat následujícím způsobem:

1. Příprava sloučeniny, ve které znamená Z jednoduchou vazbu

30 (1) Derivát amidu obecného vzorce VII se získá reakcí arylaminu obecného vzorce V podle následujícího reakčního schéma, s karboxylovou kyselinou obecného vzorce VI nebo s jejím reaktivním derivátem, například s halogenidem. Pokud se získaná sloučenina obecného vzorce VII nechá reagovat s derivátem cyklického diaminu obecného vzorce VIII, získá se derivát primárního alkoholu obecného vzorce IX. Získaný alkohol s podrobuje například mesylaci nebo tosylaci a získaná reaktivní derivát obecného vzorce X se nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce XI, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I', kde znamená Z jednoduchou
35 vazbu. Příprava objasňuje následující schéma:



Ve vzorcích znamená R_8 a R_{10} uvolňované skupiny; a R_9 zbytek reaktivního derivátu hydroxylové skupiny nebo karboxylovou skupinu.

- 5 Způsoby, kterých se používá pro obvyklou syntézu peptidů se mohou použít pro reakci sloučenina obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce VI. Jakožto příklady uvolňované skupiny R_8 v obecném vzorci VI se uvádějí atomy halogenu, například chloru a bromu, zatímco zbytky reaktivního derivátu karboxylové skupiny R_9 jsou zbytky anhydridu kyseliny, například anhydridu kyseliny mesylové, tosylové, octové a pivalové kyseliny. Při provádění reakce se obě
- 10 sloučeniny nechávají reagovat například v přítomnosti kondenzačního činidla, načež se žádaná sloučenina připraví. Jako kondenzační činidla se příkladně uvádějí 1-(3'-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid (WSC), 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (DCC), kterých se může užívat jednotlivě nebo například spolu s 1-hydroxybenzotriazolem (HOBt) nebo s N-hydroxysukcinimidem (HOSu). Pro používaná rozpouštědla neplatí žádné zvláštní omezení: jakožto
- 15 rozpouštědel se může používat například dimethylformamid, methylenchlorid, chloroform, tetrahydrofuran (THF) a toluen, vždy jednotlivě nebo ve vzájemných směsích.

Reakční podmínky se mohou měnit v závislosti na použitých materiálech, reakce se však zpravidla ukončena při provádění při teplotě 0 až 100 °C nebo s výhodou při teplotě místnosti za

20 1 až 30 hodin s výhodou za 10 až 20 hodin. Jestliže se použije halogenidu kyseliny, který má vysokou reaktivitu, jako sloučeniny obecného vzorce VI, je možné například nacházet reagovat sloučeninu obecného vzorce V o sobě známým způsobem se sloučeninou obecného vzorce VI v přítomnosti zásady, jako je triethylamin, 4-dimethylaminopyridin nebo N-methylmorfolin.

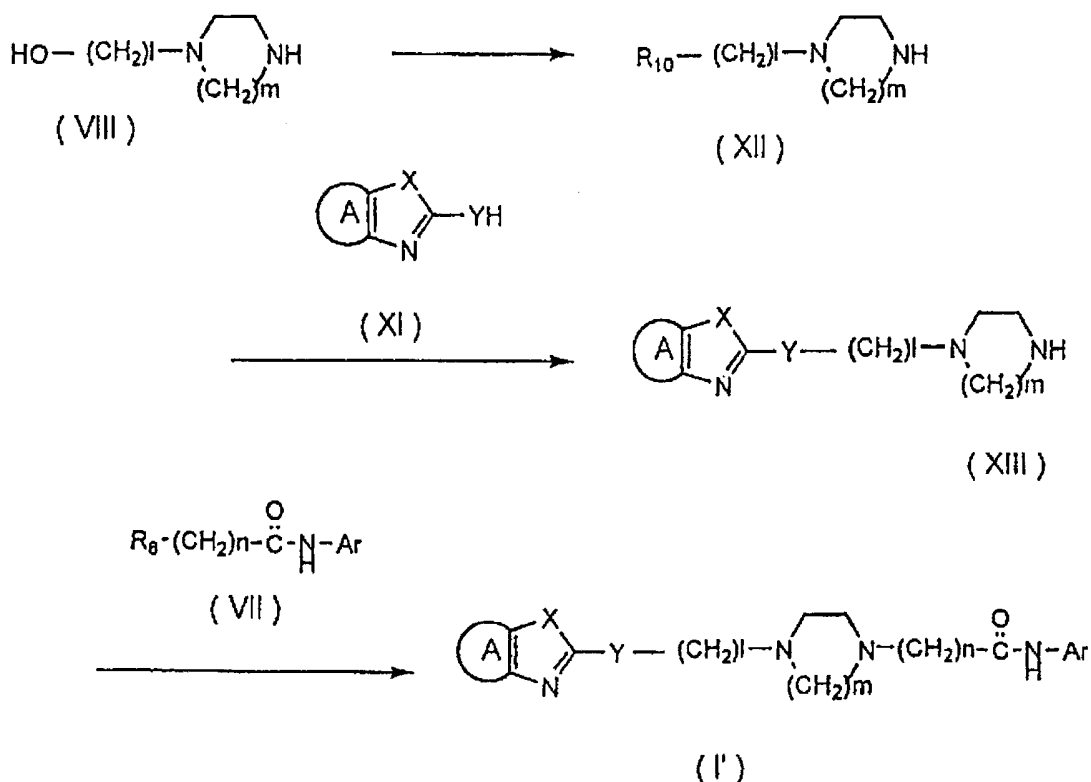
- 25 Reakce sloučeniny obecného vzorce VII, získané shora popsáním způsobem, se sloučeninou obecného vzorce VIII se může provádět v rozpouštědle v přítomnosti nebo v nepřítomnosti zásady. Jakožto rozpouštědla se může použít shora uvedených rozpouštědel, jakožto zásady

anorganických zásad například hydroxidu alkalického kovu, jako hydroxidu sodného nebo draselného; uhličitanu alkalického kovu, jako uhličitanu sodného nebo draselného; hydrogen-
uhličitanu alkalického kovu, jako hydrogenuhličitanu sodného nebo draselného; organických
zásad, jako pyridinu, triethylaminu, N,N-diisopropylethylaminu, N-methylmorfolinu a N,N-di-
methylanilinu.

Jestliže se získaná sloučenina obecného vzorce IX podrobí například sulfonylační reakci, například mesylaci nebo tosylaci, získá se sloučenina obecného vzorce X. Pro solfonylační reakci se může použít o sobě známých způsobů, například se může používat činidla pro přípravu sulfonátu, například methansulfonylchloridu, anhydridu methansulfonové kyseliny, methansulfonylfluoridu, benzensulfonylchloridu a *p*-toluensulfonylchloridu. Jestliže se sloučenina obecného vzorce IX nechává reagovat s činidlem produkujícím sulfonát v rozpouštědle v přítomnosti nebo v nepřítomnosti zásady, získá se sloučenina obecného vzorce X. Jakožto příklady použitelných rozpouštědel se uvádí tetrahydrofuran, methylenchlorid a chloroform, přičemž jsou použitelné s hora uvedené zásady.

Reakce sloučeniny obecného vzorce X, připravené shora uvedeným způsobem, se sloučeninou obecného vzorce XI se provádí podobně jako podle shora uvedeného stupně 2.

(2) Nebo se sloučenina obecného vzorce XII, přičemž hydroxylová skupina sloučeniny obecného vzorce VII je substituována uvolňovanou skupinou, například sulfonylovou skupinou, nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce XI za získání sloučeniny obecného vzorce XIII. Jestliže se získaný derivát cyklického diaminu obecného vzorce XIII nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce VII, získá se sloučenina obecného vzorce I', kde znamená Z jednoduchou vazbu.



kde znamená R_8 a R_{10} uvolňované skupiny.

Třetí stupeň shora uvedené přípravy (1) se může použít pro přípravu sloučeniny obecného vzorce XII ze sloučeniny obecného vzorce VIII.

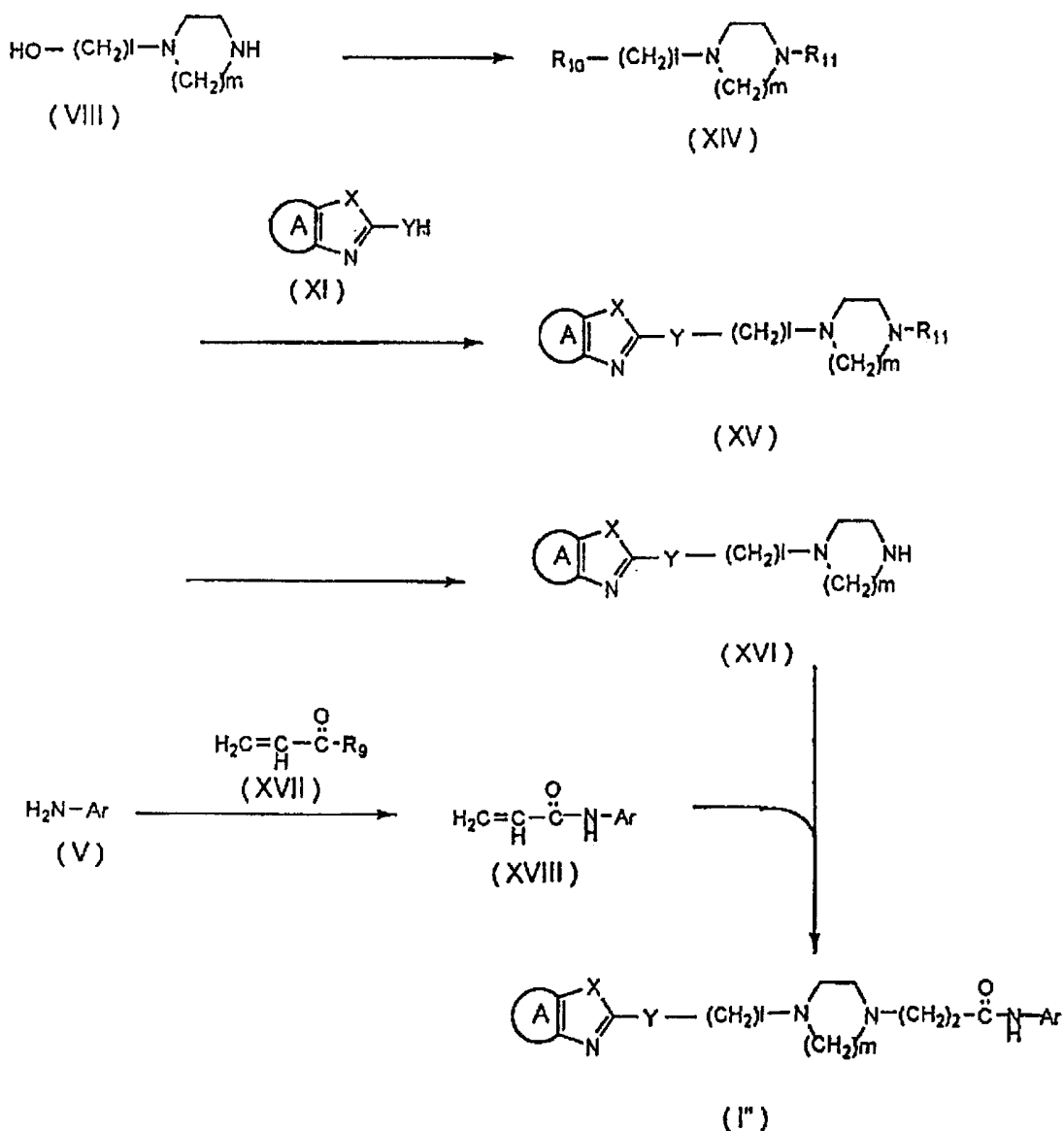
Reakce získané sloučeniny obecného vzorce XII se sloučeninou obecného vzorce XI se může provádět podobně jako konečný stupeň přípravy (1):

- 5 Reakce získané sloučeniny obecného vzorce XIII se sloučeninou obecného vzorce VII se může provádět podobně jako druhý stupeň přípravy (1), jakkoliv je výhodné provádět reakci po konverzi sloučeniny obecného vzorce XIII a její adiční sůl s kyselinou. Se zřetelem na kyselinu je obzvláště výhodné používat organické kyseliny, například kyseliny octové, trifluoroctové a *p*-toluesulfonové kyseliny.

10

2. Příprava sloučeniny, ve které znamená Z jednoduchou vazbu a n číslo 2

Sloučenina obecného vzorce I'', kde znamená Z jednoduchou vazbu a n 2 se může připravovat následujícím způsobem.



15

kde znamená R₉ zbytek reaktivního derivátu karboxylové skupiny nebo hydroxylovou skupinu, R₁₀ uvolňovanou skupinu a R₁₁ skupinu chránící aminoskupinu

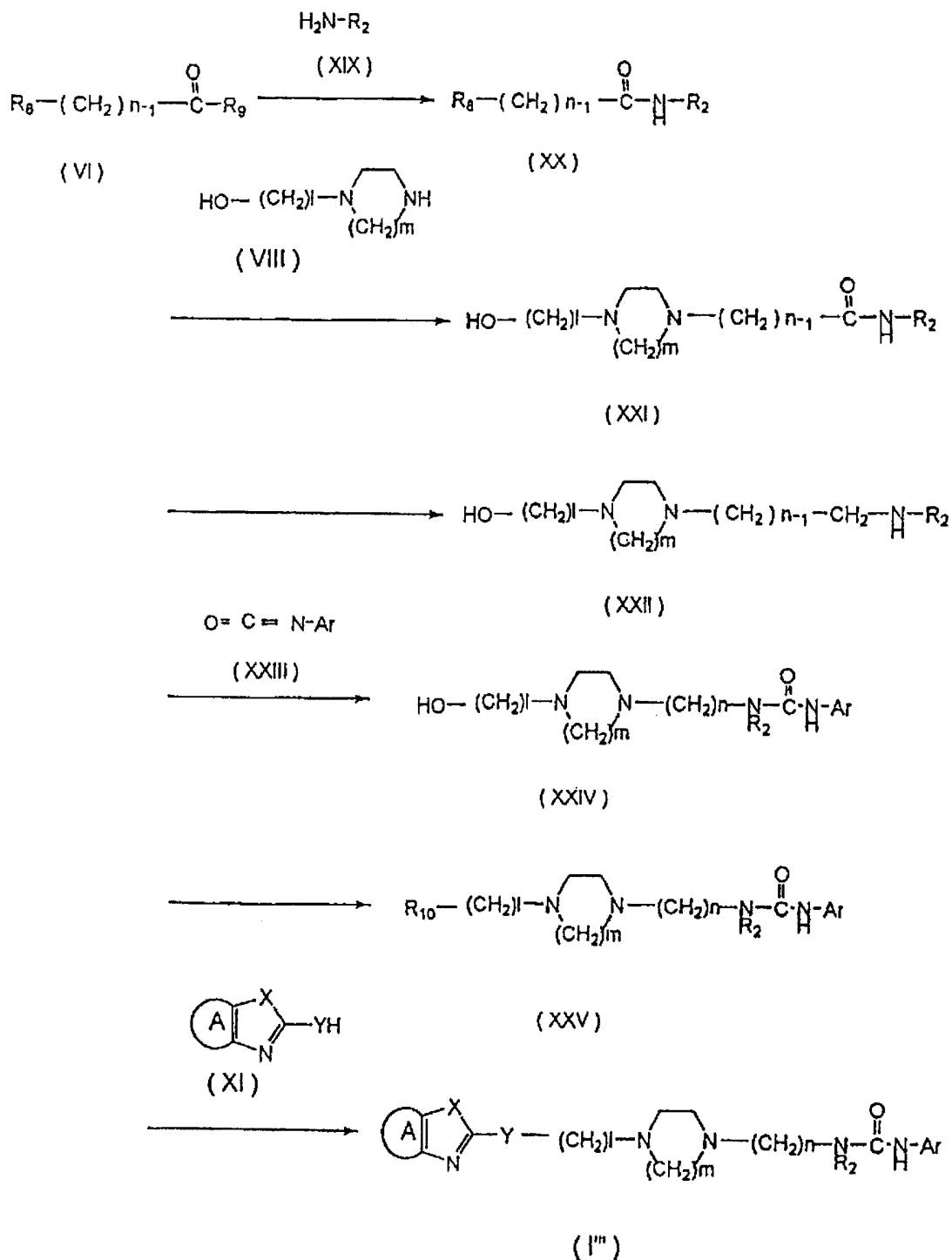
Když se sekundární amin obecného vzorce VII chrání skupinou R_{11} , substituují se hydroxylová skupina uvolňovanou skupinou, například sulfonylovou skupinou a hned potom se získá sloučenina obecného vzorce XIV. Jakožto skupině, chránící aminoskupinu, se dává přednost *tert*-butoxykarbonylové skupině. Pokud se použije podobné způsoby jako podle čtvrtého stupně
 5 přípravy (1) způsob 1 na výslednou sloučeninu s chráněným atomem dusíku, získá se sloučenina obecného vzorce XV a když se chránící skupina odstraní, například působením kyseliny, získá se sloučenina obecného vzorce XVI.

Na druhé straně nechá-li se reagovat sloučenina obecného vzorce V se sloučeninou obecného
 10 vzorce XVII nebo s reaktivním derivátem karboxylové kyseliny, získá se sloučenina obecného vzorce XVIII. Tato reakce se může provádět podobným způsobem jako je první stupeň přípravy (1) způsob 1.

Pokud se výsledná sloučenina obecného vzorce XVI a sloučenina obecného vzorce XVIII
 15 podrobuje Michaelově reakci v rozpouštědle, získá se žádaná sloučenina obecného vzorce I''. Pro tuto reakci se jako rozpouštědel používá alkoholů, jako methanolu, ethanolu a propanolu, N,N-dimethylformamidu, pyridinu buď jednotlivě nebo ve vzájemných směsích. Reakční podmínky se mění v závislosti na použitých materiálech, zpravidla se však reakce provádí pro
 20 teplotě 0 až 100 °C, s výhodou přibližně při teplotě varu použitého rozpouštědla po dobu 1 až 100 hodin nebo s výhodou po dobu 24 až 72 hodin, čímž se produkt získá v dobrém výtěžku.

3. Příprava sloučeniny obecného vzorce I''', ve které znamená Z skupinu $-NR_2-$

Sloučenina obecného vzorce I, kde znamená Z skupinu $-NR_2-$, se může připravovat různými
 25 způsoby, jak je zřejmé z následujícího schéma:



kde znamená R_9 zbytek reaktivního derivátu karboxylové skupiny nebo hydroxylovou skupinu, R_8 a R_{10} uvolňovanou skupinu.

- 5 Jestliže se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XIX s karboxylovou kyselinou obecného vzorce VI nebo s jejím reaktivním derivátem, například s halogenidem kyselin, získá se derivát amidu obecného vzorce XX. Reakce se může provádět podobným způsobem, jako je první stupeň přípravy (1) způsob 1.
- 10 Jestliže se nechá reagovat derivát amidu obecného vzorce XX s cyklickou diaminalkoholovou sloučeninou obecného vzorce VIII, získá se derivát amidu obecného vzorce XXI. Reakce se

může provádět v rozpouštědle v přítomnosti nebo v nepřítomnosti zásady. Jako rozpouštědlo se dává zvláště přednost například N,N-dimethylformamidu (DMF) a acetonitrilu. Jakožto zásada jsou vhodné anorganické zásady, například hydroxidy alkalických kovů například hydroxid sodný a draselný; hydrogenuhličitany alkalických kovů například hydrogenuhličitan sodný a draselný.

Když se získaná sloučenina obecného vzorce XXI redukuje, získá se sloučenina obecného vzorce XXII.

Reakce se může provádět za použití hydrogenačního redukčního činidla v rozpouštědle. Jakožto příklady použitelných rozpouštědel se uvádějí tetrahydrofuran, ether a toluen a jako příklady použitelných redukčních činidel lithiualuminiumhydrid, aluminiumhydrid a natriumaluminium-bis(2-methoxyethoxy)hydrid.

Pokud se nechává reagovat výsledný amid obecného vzorce XXII s isokyanovým derivátem obecného vzorce XXIII, získá se derivát močoviny obecného vzorce XXIV. Žádaná sloučenina obecného vzorce XXIV se získá, pokud se obě sloučeniny nechávají reagovat v rozpouštědle při teplotě 0 až 100 °C nebo s výhodou přibližně při teplotě místnosti po dobu několika minut až hodin. Jakožto příklady použitelných rozpouštědel se uvádějí tetrahydrofuran, ether, hexan, dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, toluen, N,N-dimethylformamid a acetonitril.

Jestliže se hydroxylová skupina výsledného derivátu močoviny obecného vzorce XXIV sulfonuje a takto získaná sloučenina obecného vzorce XXV se nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce XI, získá se žádaná sloučenina obecného vzorce I''', kde znamená Z skupinu -NR₂-.

Reakce se může provádět podobným způsobem, jako je čtvrtý stupeň přípravy (1) způsob 1.

4. Příprava sloučeniny obecného vzorce I se substituovanou skupinou Ar jinými způsoby.

Kromě shora uvedených způsobů existuje způsob přípravy hlavního skeletu sloučeniny podle vynálezu, přičemž se následně zavedou vedlejší skupiny na azolovou nebo arylovou skupinu. Pro vytváření takových substituentů se může použít o sobě známým způsobů, z nichž některé budou objasněny na příkladech.

(1) Způsob přípravy sloučeniny s arylovou skupinou substituovanou N-nižší alkylaminoskupinou

Sloučeniny obecného vzorce I s arylovou skupinou substituovanou N-nižší alkylaminoskupinou se mohou připravovat například následujícím způsobem. Nitroskupina sloučeniny obecného vzorce I, mající arylovou skupinu substituovanou nitroskupinou, se redukuje a výsledný amin se alkyluje na atomu dusíku nižší alkyllovou skupinou.

Redukce nitroskupiny se může provádět hydrogenací v inertním rozpouštědle, jako je ethylacetát nebo ethanol za použití palladia na uhlí nebo Raneyova niklu jako katalyzátoru. Redukce se také může provádět za použití kovů, například zinku, cínu nebo železa v kyselém prostředí, například v kyselině octové nebo chlorovodíkové za převedení nitroskupiny na aminoskupinu.

N-nižší alkylace aminové sloučeniny se může provádět reakcí aminu například s nižším alkylsulfátem, s nižším alkylhalogenidem v rozpouštědle v přítomnost zásady a ze získané směsi se izoluje N-monoalkylová a dialkylová sloučenina. Zvláště v případě sloučeniny substituované N,N-dialkylaminoskupinou je výhodné podrobovat sloučeninu Clarke-Eschweilerově reakci. Aminosloučenina se nechává reagovat s formaldehydem, získaná Schiffova zásada se redukuje, a získaná N-monomethylaminosloučenina se dále nechává reagovat s formaldehydem a následnou redukcí se získá sloučenina substituovaná N,N-dimethylaminoskupinou.

Jakožto příklady použitelné zásady pro N–nižší alkylaci se uvádějí hydrogenuhlíčitan alkalického kovu, jako hydrogenuhlíčitan sodný a draselný; uhličitany alkalického kovu, jako uhličitany sodný a draselný; hydroxidy a alkalického kovu, jako hydroxid sodný a draselný; hydridy alkalického kovu, jako hydrid sodný a draselný; alkoxidy alkalického kovu, jako ethoxid sodný a butoxid draselný; a organické zásady, například pyridin, triethylamin, N,N–diisopropylethylamin, N–methylmorfolin a N,N–dimethylanilin.

Jakožto rozpouštědla jsou vhodné aceton, dimethylsulfoxid, N,N–dimethylformamid, tetrahydrofuran a jejich směsi. Reakce se ukončena za 0,1 až 20 hodin při teplotě 20 až 150 °C, s výhodou za 1 až 5 hodin při teplotě 50 až 130 °C.

Pro Clarke–Eschweilerovu reakci jsou vhodnými rozpouštědly acetonitril, N,N–dimethylformamid, kyselina mravenčí, kyselina octová a směsi těchto rozpouštědel. Jakožto redukční činidla se může používat kyselina mravenčí, která zároveň působí jako rozpouštědlo nebo natriumkyanoborhydrid v kyselém rozpouštědle.

(2) Způsob přípravy sloučeniny s arylovou skupinou substituovanou N–nižší alkylthioskupinou

Sloučeniny obecného vzorce I s arylovou skupinou substituovanou N–nižší alkylthioskupinou se mohou připravovat diazotací sloučeniny obecného vzorce I, jejichž arylová skupina je substituována aminoskupinou, reakcí s dinižším alkylsulfidem nebo s nižším thioalkoxidem. To znamená, že se odpovídající aminová sloučenina diazotuje například amylnitritem v roztoku dinižšího alkylsulfidu a rozloží se zahříváním (japonská zveřejněná přihláška vynálezu Hei-10/025281) nebo se aminová sloučenina diazotuje dusitanem sodným v kyselém roztoku a následně se zahřívá ve vodném roztoku nižšího thioalkoxidu sodného.

(3) Způsob přípravy sloučeniny s arylovou skupinou substituovanou nižší acyloxyskupinou, nižší alkoxyskupinou, nižší alkylsulfonyloxyskupinou nebo dinižší alkoxyfosforyloxyskupinou.

Sloučeniny obecného vzorce I s arylovou skupinou substituovanou nižší acyloxyskupinou, nižší alkoxyskupinou, nižší alkylsulfonyloxyskupinou nebo dinižší alkoxyfosforyloxyskupinou se mohou připravovat například následujícím způsobem. Odpovídající aminosloučenina obecného vzorce I se diazotuje, zahřívá se ve vodném roztoku k převedení na hydroxylovou sloučeninu, která se podrobuje nižší acylaci, nižší alkylaci, nižší alkylsulfonylaci nebo dinižší alkoxyfosforylaci.

Hydroxylová sloučenina se může získat diazotací odpovídající aminosloučeniny ve zředěném roztoku kyseliny sírové dusíranem sodným, vodný roztok diazoniové soli se vlije do vroucí vody a rozklad se provede zahřátím.

Nižší acyloxysloučenina se může připravovat reakcí odpovídající hydroxylové sloučeniny například s halogenidem kyseliny nebo s anhydridem kyseliny v rozpouštědle v přítomnosti zásady. Například se hydroxylová sloučenina nechává reagovat s acetylchloridem v pyridinu jakožto rozpouštědle.

Nižší alkoxysloučenina se může připravovat reakcí odpovídající hydroxylové sloučeniny například s nižším alkylsulfátem nebo s nižším alkylhalogenidem v rozpouštědle v přítomnosti zásady. Například se hydroxylová sloučenina nechává reagovat s hydridem sodným v dimethylformamidu jakožto rozpouštědle a produkt se nechává reagovat s nižším alkylhalogenicem. Nebo se může připravovat reakcí odpovídající hydroxylové sloučeniny například s diazomethanem nebo s trimethylsilyldiazomethanem v rozpouštědle v přítomnosti zásady.

Nižší alkylsulfonyloxyskupina se může připravovat reakcí odpovídající hydroxylové sloučeniny například s halogenidem nižší alkylsulfonové kyseliny nebo s anhydridem nižší alkylsulfonylové

kyseliny v rozpouštědle v přítomnosti zásady. Například se hydroxylová sloučenina nechává reagovat s methansulfonylchloridem v rozpouštědle v přítomnosti triethylaminu.

- 5 Dinižší alkylfosforyloxysloučenina se může připravovat reakcí odpovídající hydroxylové sloučeniny s halogenidem dinižší alkylfosforečné kyseliny v rozpouštědle v přítomnosti zásady. Například se hydroxylová sloučenina nechává reagovat s hydridem sodným v dimethylformamidu jako rozpouštědla a produkt se nechává reagovat s chloridem dialkylfosforečné kyseliny.

- 10 (4) Způsob přípravy sloučeniny s arylovou skupinou substituovanou hydroxylovou skupinou s nitroskupinou

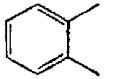
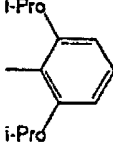
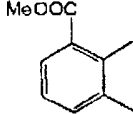
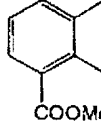
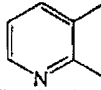
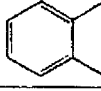
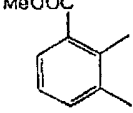
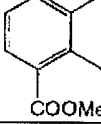
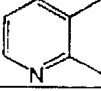
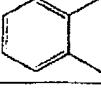
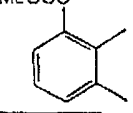
- 15 Sloučeniny obecného vzorce I s arylovou skupinou substituovanou hydroxylovou skupinou s nitroskupinou nebo se připravovat reakcí hydroxylové sloučeniny s kyselinou dusičnou nebo s acetylnitrátem v inertním rozpouštědle. Například se hydroxylová sloučenina nechává reagovat s acetylnitrátem v acetonitrilu jako rozpouštědle.

- 20 Meziprodukty a žádané získané sloučeniny při shora uvedených reakcích se popřípadě izolují a čistí o sobě známými způsoby z organické chemie, jako jsou filtrace, extrakce, promývání, sušení, koncentrování, překrystalování a různé chromatografické způsoby. Meziprodukty se pro další reakce mohou používat zvláště bez čištění.

- 25 Získané sloučeniny se mohou převádět na adiční soli s kyselinou o sobě známými způsoby. Mohou se také připravovat v podobě solvátů s rozpouštědlem použitým při reakci nebo pro překrystalování, zvláště v podobě hydrátů.

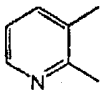
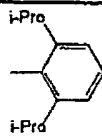
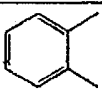
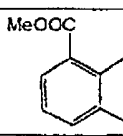
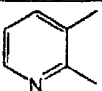
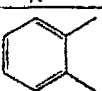
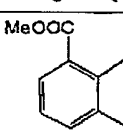
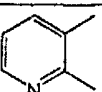
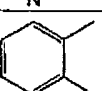
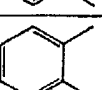
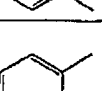
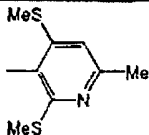
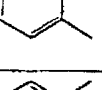
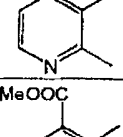
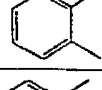
Specifické příklady sloučenin získaných shora uvedenými způsoby jsou uvedeny v tabulce I až XIX. (V prvním sloupci tabulky je uvedeno číslo příkladu. Znak *1 znamená vždy jednoduchou vazbu)

Tabulka I

		X	Y	Z	l	m	n	Ar
1		O	S	*1	2	2	1	
2	ditto	S	S	*1	2	2	1	ditto
3	ditto	NH	S	*1	2	2	1	ditto
4		O	S	*1	2	2	1	ditto
5		O	S	*1	2	2	1	ditto
6		O	S	*1	2	2	1	ditto
7		O	S	*1	3	2	1	ditto
8	ditto	S	S	*1	3	2	1	ditto
9	ditto	NH	S	*1	3	2	1	ditto
10		O	S	*1	3	2	1	ditto
11		O	S	*1	3	2	1	ditto
12		O	S	*1	3	2	1	ditto
13		O	S	*1	3	3	1	ditto
14		O	S	*1	3	3	1	ditto

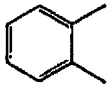
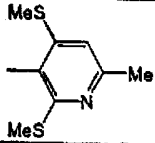
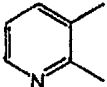
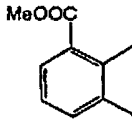
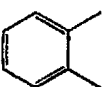
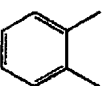
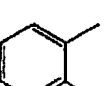
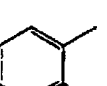
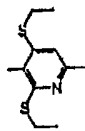
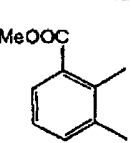
*1 jednoduchá vazba

Tabulka II

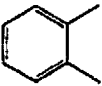
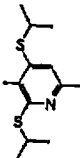
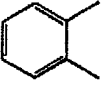
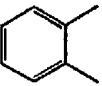
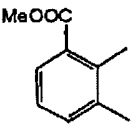
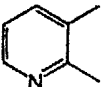
		X	Y	Z	l	m	n	Ar
15		O	S	*1	3	3	1	
16		O	S	$N(CH_2)_6CH_3$	2	2	2	ditto
17		O	S	$N(CH_2)_6CH_3$	2	2	2	ditto
18		O	S	$N(CH_2)_6CH_3$	2	2	2	ditto
19		O	S	$N(CH_2)_6CH_3$	3	2	2	ditto
20		O	S	$N(CH_2)_6CH_3$	3	2	2	ditto
21		O	S	$N(CH_2)_6CH_3$	3	2	2	ditto
22		O	S	*1	2	2	2	ditto
23		O	S	*1	3	2	2	ditto
24		O	S	*1	2	2	1	
25		O	S	*1	2	2	1	ditto
26		O	S	*1	2	2	1	ditto
27		O	S	*1	2	2	2	ditto

*1 jednoduchá vazba

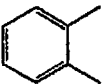
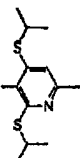
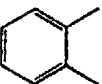
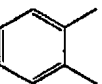
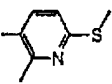
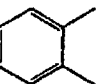
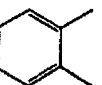
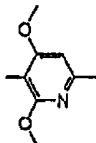
Tabulka III

		X	Y	Z	l	m	n	Ar
28		O	S	*1	3	2	1	
29		O	S	*1	3	2	1	ditto
30		O	S	*1	3	2	1	ditto
31		S	S	*1	2	2	1	ditto
32		NH	S	*1	2	2	1	ditto
33		O	S	*1	3	2	2	ditto
34		O	S	*1	2	2	1	
35		O	S	*1	2	2	1	ditto

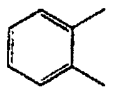
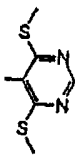
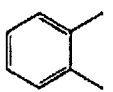
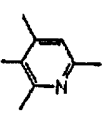
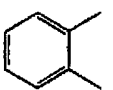
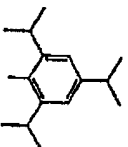
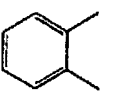
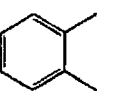
Tabulka IV

		X	Y	Z	l	m	n	Ar
36		O	S	*1	2	2	1	
37		NH	S	*1	2	2	1	ditto
38		S	S	*1	2	2	1	ditto
39		O	S	*1	2	2	1	ditto
40		O	S	*1	2	2	1	ditto

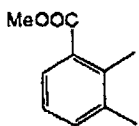
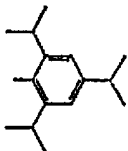
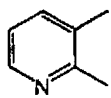
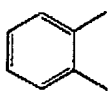
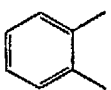
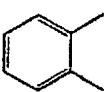
Tabulka V

		X	Y	Z	l	m	n	Ar
4 1		O	S	*1	3	2	1	
4 2		O	S	*1	2	2	1	
4 3		O	S	*1	2	2	1	
4 4		O	S	*1	2	2	1	
4 5		O	S	*1	2	2	1	

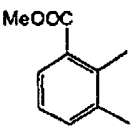
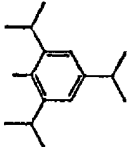
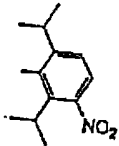
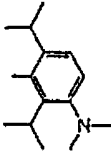
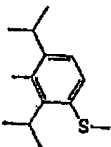
Tabulka VI

		X	Y	Z	l	m	n	Ar
4 6		O	S	*1	2	2	1	
4 7		O	S	*1	2	2	1	
4 8		O	S	*1	2	2	1	
4 9		NH	S	*1	2	2	1	ditto
5 0		S	S	*1	2	2	1	ditto

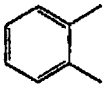
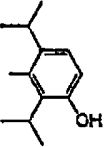
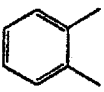
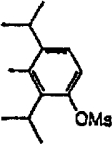
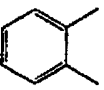
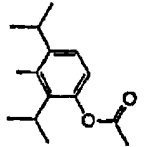
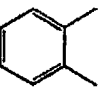
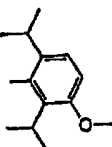
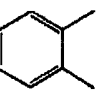
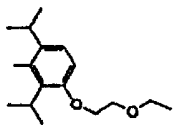
Tabulka VII

		X	Y	Z	l	m	n	Ar
5 1		O	S	*1	2	2	1	
5 2		O	S	*1	2	2	1	ditto
5 3		O	S	*1	3	2	1	ditto
5 4		NH	S	*1	3	2	1	ditto
5 5		S	S	*1	3	2	1	ditto

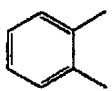
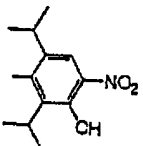
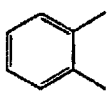
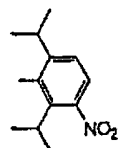
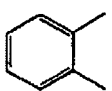
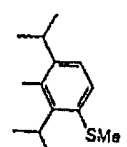
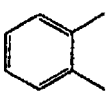
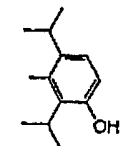
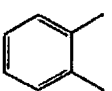
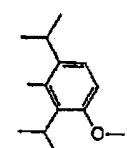
Tabulka VIII

		X	Y	Z	l	m	n	Ar
5 6		O	S	*1	3	2	1	
5 7		O	S	*1	3	2	1	ditto
5 8		O	S	*1	2	2	1	
5 9		O	S	*1	2	2	1	
6 0		O	S	*1	2	2	1	

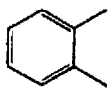
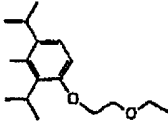
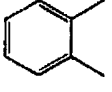
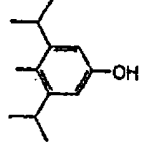
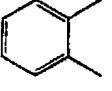
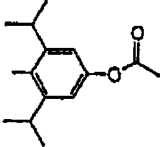
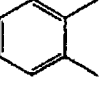
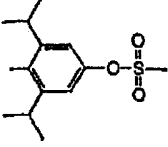
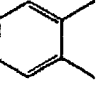
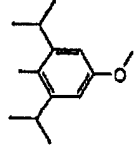
Tabulka IX

		X	Y	Z	l	m	n	Ar
6 1		O	S	*1	2	2	1	
6 2		O	S	*1	2	2	1	
6 3		O	S	*1	2	2	1	
6 4		O	S	*1	2	2	1	
6 5		O	S	*1	2	2	1	

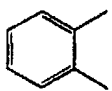
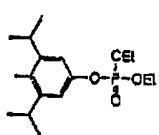
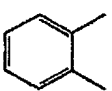
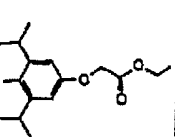
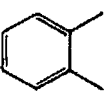
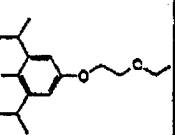
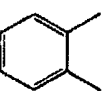
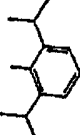
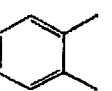
Tabulka X

		X	Y	Z	l	m	n	Ar
6 6		O	S	*1	2	2	1	
6 7		O	S	*1	3	2	1	
6 8		O	S	*1	3	2	1	
6 9		O	S	*1	3	2	1	
7 0		O	S	*1	3	2	1	

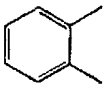
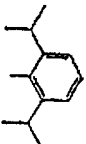
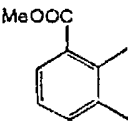
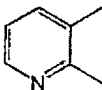
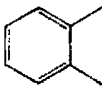
Tabulka XI

		X	Y	Z	l	m	n	Ar
7 1		O	S	*1	3	2	1	
7 2		O	S	*1	2	2	1	
7 3		O	S	*1	2	2	1	
7 4		O	S	*1	2	2	1	
7 5		O	S	*1	2	2	1	

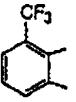
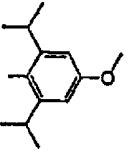
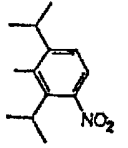
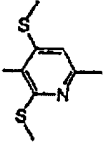
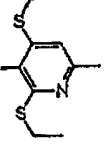
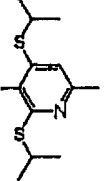
Tabulka XII

		X	Y	Z	l	m	n	Ar
7 6		O	S	*1	2	2	1	
7 7		O	S	*1	2	2	1	
7 8		O	S	*1	2	2	1	
7 9		O	S	-NH-	2	2	2	
8 0		NH	S	-NH-	2	2	2	ditto

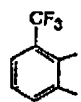
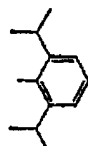
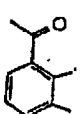
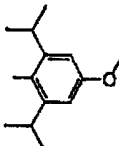
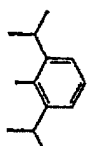
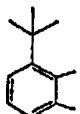
Tabulka XIII

		X	Y	Z	l	m	n	Ar
8 1		S	S	—NH—	2	2	2	
8 2		O	S	—NH—	2	2	2	ditto
8 3		O	S	—NH—	2	2	2	ditto
8 4		O	S	*1	2	2	3	ditto
8 5		O	S	*1	2	2	1	ditto

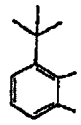
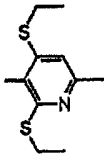
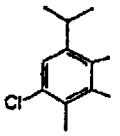
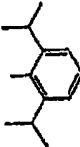
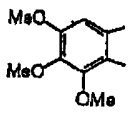
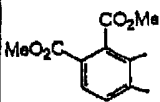
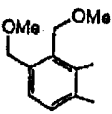
Tabulka XIV

		X	Y	Z	l	m	n	Ar
8 6		O	S	*1	2	2	1	
8 7	ditto	O	S	*1	2	2	1	
8 8	ditto	O	S	*1	2	2	1	
8 9	ditto	O	S	*1	2	2	1	
9 0	ditto	O	S	*1	2	2	1	

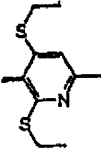
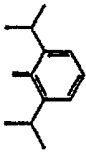
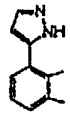
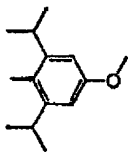
Tabulka XV

		X	Y	Z	l	m	n	Ar
9 1		O	S	*1	3	3	1	
9 2		O	S	*1	2	2	1	ditto
9 3	ditto	O	S	*1	2	2	1	
9 4	ditto	O	S	*1	3	3	1	
9 5		O	S	*1	2	2	1	ditto

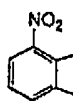
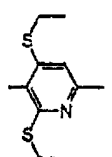
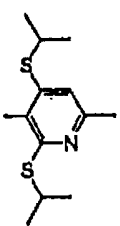
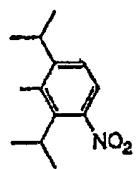
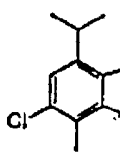
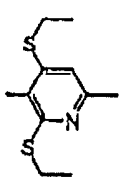
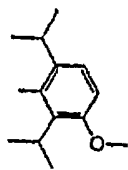
Tabulka XVI

		X	Y	Z	l	m	n	Ar
9 6		O	S	*1	2	2	1	
9 7		O	S	*1	2	2	1	
9 8		O	S	*1	2	2	1	ditto
9 9		O	S	*1	2	2	1	ditto
1 0 0		O	S	*1	2	2	1	ditto

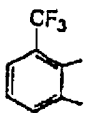
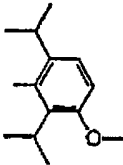
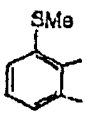
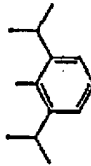
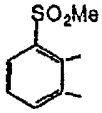
Tabulka XVII

		X	Y	Z	l	m	n	Ar
1 0 1		O	S	*1	2	2	1	
1 0 2		O	S	*1	2	2	1	
1 0 3		O	S	*1	2	2	1	ditto
1 0 4		O	S	*1	2	2	1	ditto
1 0 5	ditto	O	S	*1	2	2	1	

Tabulka XVIII

		X	Y	Z	l	m	n	Ar
106		O	S	*1	2	2	1	
107	ditto	O	S	*1	2	2	1	
108	ditto	O	S	*1	2	2	1	
109		O	S	*1	2	2	1	
110	ditto	O	S	*1	3	2	1	

Tabulka XIX

		X	Y	Z	l	m	n	Ar
1 1 1		O	S	*1	3	2	1	
1 1 2		O	S	*1	2	2	1	
1 1 3		O	S	*1	2	2	1	ditto

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I mají ACAT inhibiční působení a/nebo inhibiční působení na intracelulární transport cholesterolu a jsou proto vhodné v lékařství jako terapeutická činidla pro ošetřování hyperlipemie a arteriosklerózy. Zvláště proto, že sloučeniny podle vynálezu vykazují selektivní inhibiční působení ACAT enzym typu existujícího ve stěně krevních cév, mají nízké vedlejší působení ve srovnání s neselektivními ACAT inhibitory a jelikož jsou rozpustné ve vodě, očekává se jejich zlepšená orální absorpce a jsou výhodné jako účinná složka farmaceutických prostředků.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu obsahují sloučeninu obecného vzorce I, nebo její adiční soli s kyselinami nebo její solváty jakožto účinnou látku a tato účinná látka se může zpracovávat na formu tablet, kapslí, granulí, prášku, injekcí a čípků buď jako taková nebo spolu například s farmaceuticky přijatelnými plnidly, pojidly a ředidly.

Takové farmaceutické prostředky se mohou vyrábět o sobě známými způsoby. Například pro přípravu prostředků pro orální podání se sloučeniny obecného vzorce I může zpracovávat se vhodnými plnidly, jako je manitol a laktóza; s pojidly, jako je natriumkarboxymethylcelulóza a hydroxypropylcelulóza; s rozptylovacími činidly, jako je krystalická celulóza a kalciumkarboxymethylcelulóza; s mazadly, jako je mastek a stearát hořečnatý; s činidly zlepšujícímu fluidizaci, jako je lehlý anhydrid kyseliny křemičité.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se mohou podávat orálně nebo parenterálně.

Dávka farmaceutického prostředku se řídí například podle tělesné hmotnosti, věku, sexu a symptomů a v případě dospělých pacientů se s výhodou podává 1 až 100 mg/den nebo s výhodou 5 až 200 mg/den, přičemž se sloučenina obecného vzorce I podává jednou až třikrát za den.

ACAT inhibiční působení sloučen podle vynálezu obecného vzorce I se posuzuje následujícími testy.

Experimentální příklad 1

Inhibiční působení ACAT

Z hrudní tepny králíků krmených 8 týdnů pící obsahující 1 % cholesterolu se obvyklým způsobem připraví mikrosoma a suspenduje se v 0,15M fosfátovém pufru (pH 7,4) se získání enzymového roztoku. Enzymový roztok z tenkého střeva se připraví z tenkého střeva králíků krmených normálně. Inhibiční působení ACAT se měří modifikovaným způsobem, který popsal J.G. Hider (J. Lipid Res. 24, str. 1127 až 1134, 1983). Do 88 μ l 15M fosfátového pufru s hodnotou pH 7,4, obsahujícího 14 C-oleoyl-CoA (40 μ M, 60000 dpm), se přidají 2 μ l zkoušené sloučeniny v dimethylsulfoxidu (DMSO) a hovězí albuminové sérum (2,4 mg/ml) a směs se inkubuje pět minut při teplotě 37 °C. Roztok enzymu (10 μ l) se přidá do této tekutiny a nechá se reagovat pět minut při teplotě 37 °C (nebo tři minuty v případě tenkého střeva), reakce se ukončí přísadou 3 ml systému chloroform: methanol (2:1) 0,5 ml 0,04N kyseliny chlorovodíkové, a lipid se extrahuje. Vrstva roztoku se odpaří k suchu, zbytek se znovu rozpustí v hexanu a roztok se nakape na destičku TLC (Merck), načež se vyvolá systémem hexan:ether:kyselina octová (75:25:1). Radioaktivita výsledné frakce cholesterolu se měří BAS 2000 (obchodní produkt společnosti Fuji Foto Film) a hodnota IC₅₀ se stanoví z porovnávacích výpočtů s kontrolou, do které se přidá pouze DMSO se stanoví hodnoty. Výsledek je v tabulce XX. (V prvním sloupci je číslo sloučeniny podle následujících příkladů, přičemž v posledních pěti řádcích jsou uvedena čísla sloučeniny kontrolních).

Tabulka XX

	Enzym A* IC ₅₀ (μ M)	Enzym B* IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (B) / IC ₅₀ (A)
1	0, 0 2 4	0, 0 4 5	1, 9
2	0, 0 2 1	0, 0 4 5	2, 1
3	0, 0 1 1	0, 0 5 1	4, 6
5	0, 0 5 6	0, 1 3	2, 3
6	0, 1 1	0, 3 2	2, 9
7	0, 0 1 9	0, 0 3 9	2, 1
10	0, 0 3 5	0, 0 3 9	1, 1
25	0, 1 2	0, 2 1	1, 8
75	0, 0 3 8	0, 2 1	5, 5
78	0, 0 4 0	0, 2 1	5, 3
85	0, 0 1 2	0, 0 5 9	4, 9
1	0, 4 5	0, 8 7	1, 9
2	0, 0 4 7	0, 1 3	2, 8
3	0, 0 3 4	0, 0 5 6	1, 7
4	0, 0 2 6	0, 0 3 7	1, 4
5**	0, 0 0 4	0, 0 2 1	4, 8

* V tabulce znamená „A“ stěnu krevní cévy, „B“ znamená tenké střevo.

** Kontrolní sloučeninou 5 je sloučenina podle příkladu 8 japonské přihlášky vynálezu JP 9-88660.

Experimentální příklad 2.

Inhibiční působení ACAT (protipěnové působení) v buňkách J774 a HepG2.

- 5 Na 24-jamkovou destičku se nanesou buňky J774 nebo HepG2 a inkubují se 24 hodin při teplotě 37 °C v inkubátoru, jehož prostředí obsahuje 5 % oxidu uhličitého, za použití tekutého kultivačního prostředí DMEM nebo MEM (z nichž každé obsahuje 10 % zárodečného telecího séra) pro buňky J774 nebo buňky HepG. Prostředí se zamění 0,5 ml každé tekuté kultury obsahující 10 µg/ml 25-OH cholesterolu a vzorek se dále inkubuje 18 hodin. Prostředí se odstraní a po
- 10 dvojnásobném promytí PBS, se provede extrakce 1,5 ml systému hexan:isopropanol (3:2) a roztok se odpaří k suchu. Extrakt se rozpustí v 0,2 ml isopropanolu obsahujícího 10 % 10%Tritonu X-100 a cholesterol jako celek (TC) a volný cholesterol (FC) se stanoví testem cholesterol E Test Wako (Wako Pure Chemicals). Zbytek buněk po extrakci se zředí 0,25 ml 2N roztokem hydroxidu sodného při teplotě 30 °C během 30 minut a množství proteinu se stanoví reakcí BCA
- 15 Protein Assay Reagent (Pierce). Z rozdílu mezi TC a FC se vypočte množství esteru cholesterolu na protein a pak se stanoví IC₅₀ porovnáním s kontrolou. Výsledek je v tabulce XXI. (V prvním sloupci je číslo sloučeniny podle následujících příkladů, přičemž v posledních pěti řádcích jsou uvedeny čísla sloučenin kontrolních).

20

Tabulka XXI

	Enzym (J774) I C ₅₀ (µM)	Enzym (HepG2) I C ₅₀ (µM)	I C ₅₀ (HepG2) / I C ₅₀ (J774)
1	0, 0 5 1	0, 0 6 7	5, 1
2	0, 2 0	2, 2 5	1 1, 3
3	0, 2 8	9, 1 9	3 2, 8
5	0, 1 0	1, 4 5	1 4, 5
1 0	0, 2 7	4, 9	1 8, 2
2 5	0, 1	> 9, 6	> 9 6
7 5	0, 1 0	> 1 0	> 1 0 0
7 8	0, 0 1 4	0, 8 2	5 8, 6
8 5	0, 0 1 9	> 1	> 5 3
1	0, 5 6	5, 3	9, 5
2	0, 5 8	1, 1	1, 9
3	0, 3 2	1, 3	4, 1
4	0, 1 2	0, 7 5	6, 3
5	0, 0 0 7	0, 6 1	8 7, 1

Jakožto kontrolních sloučenin, pro které jsou uvedeny výsledky zkoušek v tabulkách XX a XXI, se použilo těchto sloučenin:

25

kontrolní sloučenina 1:

5-[2-(2-(4-fluorfenyl)ethyl)-3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-2H-1-benzopyran-6-yl]-oxy-2,2-dimethyl-N-(2,6-diisopropylfenyl)pentanamid (sloučenina podle mezinárodní přihlášky vynálezu WO 92/09582);

30

kontrolní sloučenina 2:

(+)-(S)-2-[5-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)pentasulfinyl]-4,5-difenylimidazol (sloučenina podle evropského patentového spisu EP 523 941);

kontrolní sloučenina 3:

N-(2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylkarbonyl)- β -alanin-2(S)-[N'-(2,2-dimethyl-propyl-N'-nonylureido)-1(S)-cyklohexyl]ester (sloučenina podle mezinárodní přihlášky vynálezu WO 93/23392); a

kontrolní sloučenina 4:

5-(4,5-difenil)-1H-imidazol-2-ylthio)pentyl]-N-heptyl-2-benzoxazolamin (sloučenina podle mezinárodní přihlášky vynálezu WO 93/23392); a

kontrolní sloučenina 5:

6-(benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylfenyl)nonanamid (sloučenina podle japonského patentového spisu JP Hei-09/88660).

Experimentální příklad 3

Desintegrační test

Sloučenina podle vynálezu a sloučeniny podle japonského patentového spisu Hei-09/88660 (dále označovaná jako sloučenina „A“) a Hei-09/90146 (dále označovaná jako „B“) jako kontrolní sloučeniny se suspendují v tekutině č. 1 k desintegračnímu testu podle japonské Pharmacopoeie, protřepávají se dvě hodiny, nechají se stát jednu hodinu při teplotě místnosti a zfiltrují se přes membránový filtr 0,45 μ m. Měří se absorbance směsi tohoto filtrátu s methanolem ve stejném množství a z dříve stanovených hodnot $\epsilon_{1\%1\text{cm}}$ se vypočte rozpustnost. Výsledky jsou v tabulce XXII. (V prvním sloupci je číslo sloučeniny podle následujících příkladů, přičemž v posledních čtyřech řádcích jsou uvedena čísla sloučenin kontrolních).

Tabulka XXII

	S o l u b i l i t a	p H
1	14 mg/ml	1, 2
6	35 mg/ml	1, 2
13	7,4 mg/ml	1, 2
24	17 mg/ml	1, 2
5	0,05 μ g/ml	1, 2
6	0,05 μ g/ml	1, 2
7	360~400 μ g/ml	1, 2
8	170~180 μ g/ml	1, 2

Jakožto kontrolních sloučenin, pro které jsou uvedeny výsledky zkoušek v tabulce XXII, se použije jakožto A a B těchto sloučenin:

kontrolní sloučenina 5:

6-(benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylfenyl)nonanamid (sloučenina uvedená v příkladu 8 A);

kontrolní sloučenina 6:

6-(benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylfenyl)hexanamid (sloučenina uvedená v příkladu 5 A);

kontrolní sloučenina 7:

6-[5-(N,N-dimethylaminomethyl)benzoxazol-2-ylthio]-N-(2,6-diisopropylfenyl)hexanamid (sloučenina uvedená v příkladu 37 B) a

5 kontrolní sloučenina 8:

6-[5-(N,N-dimethylamino)benzoxazol-2-ylthio]-N-(2,6-diisopropylfenyl)hexanamid (sloučenina uvedená v příkladu 38 B).

Vynález blíže objasňují, nijak však neomezuji následující příklady praktického provedení.
10 Procenta a díly jsou míněny hmotnostně, pokud není uvedeno jinak:

Příklady provedení

15

Příklad 1

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

20

Uhličitan draselný (2,35 g, 17 mmol) se přidá do roztoku 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu (2,21 g, 17 mmol) a 2-brom-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu (přípraveného způsobem podle příkladu 1 japonské zveřejněné přihlášky vynálezu Hei-08/158743) (5,07 g, 17 mmol) v dimethylformamidu (30 ml) a míchá se při teplotě 80 °C po dobu dvou hodin. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří.

25

Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (100 g silikagelu, eluční činidlo systém amoniakem nasyceným methanol:chloroform 1:20) a získané krystaly se překrystalují ze systému aceton:hexan, čímž se získá 4,72 g (výtěžek 80%) N-(2,6-diisopropylfenyl)-2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]acetamid v podobě bezbarvých krystalů.

30

Do roztoku tohoto alkoholu (300 mg, 0,86 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se přidá triethylamin (172 mg, 1,7 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (10 mg, 0,09 mmol), do reakční směsi se přikape methansulfonylchlorid (115 mg, 1,0 mmol) za chlazení ledem a reakční směs se míchá po dobu 40 minut. Přidá se další triethylamin (172 mg, 1,7 mmol), znova se přikape methansulfonylchlorid (115 mg, 1,0 mmol) za chlazení ledem a reakční směs se míchá po dobu 20 minut. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v dimethylformamidu (7 ml) a přidá se 2-merkaptobenzoxazol (130 mg, 0,86 mmol), uhličitan draselný (180 mg, 1,3 mmol) a 18-crown-6 (21 mg, 0,08 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu jedné hodiny. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (40 g silikagelu, eluční činidlo systém hexan:aceton 5:1 až přibližně 10:3) a získané krystaly se překrystalují ze systému aceton:hexan, čímž se získá 326 mg (výtěžek 79%) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

35

40

45

Teplota tání je 161 až 163 °C.

50 IR (KBr) cm^{-1} : 3318, 3290, 2961, 1664, 1495.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,21 (12h, d, $J = 7,1$ Hz), 2,57–2,80 (8H, m), 2,84 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,02 (2H, sept, $J = 7,1$ Hz), 3,22 (2H, s), 3,49 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,21–7,33 (3H, m), 7,43 (1H, m), 7,59 (1H, m), 8,61 (1H, br s).

5 EIMS m/z (relativ. intenzita): 480 (M^+), 97 (100).

Elementární analýza pro $C_{27}H_{36}N_4O_2S$

vypočteno: C 67,47 H 7,55 N 11,66 S 6,67

nalezeno: C 67,47 H 7,51 N 11,58 S 6,65

10

Příklad 2

Příprava 2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

15

Postupuje se stejně jako podle příkladu 1 za použití 2-merkaptobenzthiazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 170 až 171 °C.

20 IR (KBr) cm^{-1} : 3435, 3311, 3281, 2961, 1666, 1500.

1H -NMR (d_6 -DMSO) δ :

1,14 (12H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,58–2,66 (8H, m), 2,77–2,82 (2H, m), 3,06 (2H, sept, $J = 7,1$ Hz), 3,12 (2H, s), 3,50 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,21 (1H, dd, $J = 8,5, 6,6$ Hz), 7,31 (1H, td, $J = 7,3, 1,2$ Hz), 7,42 (1H, td, $J = 1,3, 1,2$ Hz), 7,80 (1H, ddd, $J = 7,3, 1,2, 0,7$ Hz), 7,90 (1H, ddd, $J = 7,3, 1,2, 0,7$ Hz), 8,74 (1H, br s).

25

EIMS m/z (relativ. intenzita): 496 (M^+), 111 (100).

Elementární analýza pro $C_{27}H_{36}N_4OS_2$

30 vypočteno C 65,29 H 7,30 N 11,28 S 13,04

nalezeno: C 65,28 H 7,42 N 11,13 S 12,91

Příklad 3

35 Příprava 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 1 za použití 2-merkaptobenzimidazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

40 Teplota tání je 207 °C (za rozkladu).

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 3282, 2961, 1662, 1500.

1H -NMR (d_6 -DMSO) δ :

1,14 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,57–2,65 (8H, m), 2,73–2,78 (2H, m), 3,05 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,12 (2H, s), 3,40 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,07 (2H, dd, $J = 5,9, 3,2$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J = 8,6, 6,6$ Hz), 7,40 (2H, dd, $J = 5,9, 3,2$ Hz), 8,74 (1H, br s).

45

EIMS m/z (relativ. intenzita): 479 (M^+), 316 (100).

Elementární analýza pro $C_{27}H_{37}N_5OS$

50 vypočteno: C 67,61 H 7,77 N 14,60 S 6,68

nalezeno: C 67,46 H 7,91 N 14,39 S 6,62

Příklad 4

5 Příprava 2-[4-[2-(7-methoxykarbonylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 1 za použití 2-merkpto-7-methoxykarbonylbenzoxazolu místo 2-merkptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

10 Teplota tání je 159 až 161 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3436, 3291, 2959, 1729, 1657.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ :

1,12 (12H, d, $J=6,8$ Hz), 2,63–2,76 (8H, m), 2,86 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 3,00 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz),
 3,21 (2H, s), 3,51 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,00 (3H, s), 7,18 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,18 (1H, d,
 15 $J = 7,1$ Hz), 7,29 (1H, dd, $J = 8,3, 7,1$ Hz), 7,35 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 7,8,$
 1,2 Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 8,60 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 538 (M^+), 317 (100).

20 Elementární analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

vypočteno: C 64,66 H 7,11 N 10,40 S 5,95

nalezeno: C 64,65 N 7,12 N 10,27 S 5,95

Příklad 5

Příprava 2-[4-[2-(4-methoxykarbonylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

30 Postupuje se stejně jako podle příkladu 1 za použití 2-merkpto-4-methoxykarbonylbenzoxazolu místo 2-merkptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

Teplota tání je 173 až 175 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3428, 3278, 2960, 1710, 1663.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

35 1,21 (12H, d, $J=6,8$ Hz), 2,63–2,76 (8H, m), 2,86 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 3,00 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz),
 3,22 (2H, s), 3,58 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,99 (3H, s), 7,18 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,18 (1H, d,
 $J = 6,8$ Hz), 7,29 (1H, dd, $J = 8,1, 6,8$ Hz), 7,30 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J = 8,1, 1,0$ Hz),
 7,94 (1H, dd, $J = 8,1, 1,0$ Hz), 8,61 (1H, br s).

40 EIMS m/z (relativ. intenzita): 538 (M^+), 317 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

vypočteno: C 64,66 H 7,11 N 10,40 S 5,95

45 nalezeno: C 64,63 H 7,24 N 10,34 S 5,91

Příklad 6

Příprava 2-[4-[2-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

50

Postupuje se stejně jako podle příkladu 1 za použití 2-merkaptooxazolo[4,5-b]pyridinu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 153 až 154 °C.

5 IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3318, 3293, 2961, 1667.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,21 (12H, d, $J=6,9$ Hz), 2,64–2,77 (8H, m), 2,87 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 3,00 (2H, sept, $J = 6,9$ Hz), 3,22 (2H, s), 3,56 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J = 8,1, 4,9$ Hz), 7,29 (1H, dd, $J = 8,6, 6,6$ Hz), 7,70 (1H, dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz), 8,45 (1H, dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz), 8,60 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 481 (M^+), 126 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$

15	vypočteno:	C 64,84	H 7,32	N 14,54	S 6,66
	nalezeno:	C 64,84	H 7,42	N 14,33	S 6,65

Příklad 7

20 Příprava 2-[4-[3-(benzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

Uhličitan draselný (0,76 g, 5,5 mmol) se přidá do roztoku 1-(3-hydroxypropyl)piperazinu (0,71 g, 5,0 mmol) a 2-brom-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu (1,49 g, 5,0 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) a míchá se při teplotě 80 °C po dobu dvou hodin. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří.

30 Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (30 g silikagelu, eluční činidlo systém amoniakem nasycený methanol:chloroform 1:20) a získané krystaly se překrystalují ze systému ethylacetát:chloroform, čímž se získá 1,13 g (výtěžek 63 %) 2-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu v podobě bezbarvých krystalů.

35 Do roztoku tohoto alkoholu (444 mg, 1,22 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá triethylamin (185 mg, 1,83 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (14 mg, 0,06 mmol), do reakční směsi se přikape methansulfonylchlorid (167 mg, 1,46 mmol) za chlazení ledem a reakční směs se míchá po dobu 40 minut. Přidá se další triethylamin (185 mg, 1,83 mmol), znova se přikape methansulfonylchlorid (167 mg, 1,46 mmol) za chlazení ledem a reakční směs se míchá po dobu 30 minut. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v dimethylformamidu (7 ml) a přidá se 2-merkaptobenzoxazol (151 mg, 1,0 mmol), uhličitan draselný (166 mg, 1,2 mmol) a 18-crown-6 (13 mg, 0,05 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu jedné hodiny. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem.

45 Organická vrstva se postupně promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří.

50 Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (40 g silikagelu, eluční činidlo systém hexan:aceton 5:1 až přibližně 10:3) a získané krystaly se překrystalují ze systému aceton: hexan, čímž se získá 321 mg (výtěžek 60%) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

Teplota tání je 123 až 125 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3317, 2959, 1663, 1499, 1129.

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1,21 (12H, d, J = 6,8 Hz), 2,04 (2H, quint J = 6,8 Hz), 2,46–2,80 (8H, m), 2,54 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,00 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,22 (2H, s), 3,37 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,1 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,20–7,32 (3H, m), 7,43 (1H, m), 7,59 (1H, m), 8,62 (1H, br s).

5

EIMS *m/z* (relativ. intenzita): 494 (M⁺), 290 (100).

Elementární analýza pro C₂₈H₃₈N₄O₂S

vypočteno:	C 67,98	H 7,74	N 11,33	S 6,48
nalezeno:	C 67,84	H 7,78	N 11,22	S 6,43

10

Příklad 8

Příprava 2-[4-[3-(benzothiazol-2-yl-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)-acetamidu

15

Postupuje se stejně jako podle příkladu 7 za použití 2-merkaptobenzthiazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

20

Teplota tání je 113 až 115 °C.

IR (KBr) cm⁻¹: 3436, 3299, 2962, 1661, 1502.

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1,21 (12H, d, J = 6,8 Hz), 2,03 (2H, quint, J = 7,1 Hz), 2,51–2,58 (6H, m), 2,73–2,77 (4H, m), 3,01 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,22 (2H, s), 3,41 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,18 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,3, 6,8 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,41 (1H, td, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,63 (1H, br s).

25

EIMS *m/z* (relativ. intenzita): 510 (M⁺), 139 (100).

30

Elementární analýza pro C₂₉H₃₈N₄OS₂

vypočteno:	C 65,85	H 7,50	N 10,97	S 12,55
nalezeno:	C 65,76	H 7,59	N 10,78	S 12,49

35

Příklad 9

Příprava 2-[4-[3-(benzimidazol-2-ylthio)fenyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)-acetamidu

40

Postupuje se stejně jako podle příkladu 7 za použití 2-merkaptobenzimidazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 123 až 125 °C.

IR (KBr) cm⁻¹: 3492, 3273, 2961, 1659, 1506.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ:

1,13 (12H, d, J = 6,8 Hz), 1,90 (2H, quint, J = 6,8 Hz), 2,40–2,52 (6H, m), 2,61–2,65 (4H, m), 3,05 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,12 (2H, s), 3,29 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,06–7,10 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,38–7,42 (2H, m), 8,76 (1H, br s).

45

EIMS *m/z* (relativ. intenzita): 493 (M⁺), 139 (100).

50

Příklad 10

Příprava 2-[4-[3-(7-methoxykarbonylbenzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

- 5 Postupuje se stejně jako podle příkladu 7 za použití 2-merkapt-7-methoxykarbonylbenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádné sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

Teplota tání je 135 až 136 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3429, 3340, 2961, 1720, 1663.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,21 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,07 (2H, quint, $J = 7,0$ Hz), 2,52–2,57 (6H, m), 2,73–2,76 (4H, m), 3,01 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,22 (2H, s), 3,40 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,00 (3H, s), 7,18 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,29 (1H, dd, $J = 8,3, 7,1$ Hz), 7,35 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 8,63 (1H, br s).

- 15

EIMS m/z (relativ. intenzita): 552 (M^+ , 100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

- | | | | | | |
|----|------------|---------|--------|---------|--------|
| 20 | vypočteno: | C 65,19 | H 7,29 | N 10,14 | S 5,80 |
| | nalezeno: | C 65,31 | H 7,57 | N 10,02 | S 5,78 |

Příklad 11

- 25 Příprava 2-[2-[3-(4-methoxykarbonylbenzoxazol-2-ylthio)-propyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 7 za použití 2-merkapt-4-methoxykarbonylbenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě slabě oranžových krystalů.

- 30 Teplota tání je 132 až 133 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3422, 3239, 2958, 1717, 1660.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

- 35 1,21 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,06 (2H, quint, $J = 7,0$ Hz), 2,52–2,57 (6H, m), 2,74–2,77 (4H, m), 3,01 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,23 (2H, s), 3,45 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,00 (3H, s), 7,18 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,29 (1H, dd, $J = 8,1, 6,8$ Hz), 7,30 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J = 7,8, 1,0$ Hz), 7,94 (1H, dd, $J = 7,8, 1,0$ Hz), 8,64 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 552 (M^+ , 100).

- | | |
|----|--|
| 40 | Elementární analýza pro $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ |
| | vypočteno: C 65,19 H 7,29 N 10,14 S 5,80 |
| | nalezeno: C 65,19 H 7,39 N 9,90 S 5,84 |

- 45 Příklad 12

Příprava 2-[4-[3-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

- 50 Postupuje se stejně jako podle příkladu 7 za použití 2-merkapt-oxazolo[4,5-b]pyridinu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic. Teplota tání je 125 až 127 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3431, 3241, 2959, 1664, 1496.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,21 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,09 (2H, quint, $J = 7,2$ Hz), 2,51–2,59 (6H, m), 2,73–2,77 (4H, m), 3,01 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,22 (2H, s), 3,44 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J = 8,1, 5,1$ Hz), 7,29 (1H, dd, $J = 8,3, 6,6$ Hz), 7,69 (1H, dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz), 8,45 (1H, dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz), 8,63 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 495 (M^+), 302 (100).

10 Elementární analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$

vypočteno:	C 65,42	H 7,52	N 14,13	S 6,47
nalezeno:	C 65,57	H 7,63	N 13,84	S 6,38

15 Příklad 13

Příprava 2-[4-[3-(benzoxazol-2-ylthio)propyl]homopiperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)-acetamidu

20 Do roztoku 3-hydroxypropyl-1-homopiperazinu (158 mg, 1 mmol), v acetonitrilu (5 ml) se přidá uhličitán draselný (152 mg, 1,1 mmol) a 2-brom-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamid (298 mg, 1 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu tří hodin. Reakční roztok se zkoncentruje a zbytek se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se extrahuje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a pevný zbytek se odpaření rozpouštědla se překrystaluje ze systému hexan/ether/acetone, čímž se získá 327 mg (výtěžek 87%) 2-[4-(3-hydroxypropyl)homopiperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamid v podobě bledě červených jehlic.

30 Do roztoku tohoto alkoholu (130 mg, 0,34 mmol) v dichlormethanu (3 ml) se přidá triethylamin (52 mg, 0,52 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (6 mg, 0,05 mmol), do reakční směsi se přikape methansulfonylchlorid (59 mg, 0,52 mmol) za chlazení ledem a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří.

35 Zbytek se rozpustí v dimethylformamidu (2 ml) a přidá se 2-merkaptobenzoxazol (51 mg, 0,34 mmol), uhličitán draselný (51 mg, 0,37 mmol) a 18-crown-6 (11 mg, 0,04 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu dvou hodin. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí preparativní chromatografií v tenké vrstvě (eluční činidlo systém hexan:acetone 1:1) a získá krystaly se překrystalují ze systému hexan: acetone, čímž se získá 140 mg (výtěžek 81%) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 109 až 111 °C.

45 IR (KBr) cm^{-1} : 3429, 3275, 1661, 1500, 1453.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

50 1,21 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,89 (2H, quint, $J = 5,8$ Hz), 2,00 (2H, quint, $J = 6,8$ Hz), 2,67 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,73–2,78 (4H, m), 2,91–2,96 (4H, m), 3,03 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,35 (2H, s), 3,37 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,21–7,31 (3H, m), 7,43 (1H, m), 7,58 (1H, m), 8,77 (1H, br, s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 508 (M^+ , 100).

Elementární analýza pro $C_{29}H_{40}N_4O_2S$

vypočteno:	C 68,47	H 7,92	N 11,01	S 6,30
nalezeno:	C 68,19	H 8,03	N 10,79	S 6,28

5

Příklad 14

Příprava 2-[4-[3-(7-methoxykarbonylbenzoxazol-2-ylthio)propyl]homopiperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

10

Postupuje se stejně jako podle příkladu 13 za použití 2-merkaptobenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 83 až 85 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3425, 3250, 1735, 1719, 1660.

15

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1,21 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,89 (2H, quint, $J = 5,8$ Hz), 2,02 (2H, quint, $J = 6,8$ Hz), 2,68 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,73–2,79 (4H, m), 2,91–2,96 (4H, m), 3,02 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,35 (2H, s), 3,40 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,00 (3H, s), 7,18 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,28 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,34 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,76 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 8,77 (1H, br s).

20

EIMS m/z (relativ. intenzita): 566 (M^+), 153 (100).

Elementární analýza pro $C_{31}H_{42}N_4O_4S$

vypočteno:	C 65,70	H 7,47	N 9,89	S 5,66
nalezeno:	C 65,81	H 7,56	N 9,79	S 5,65

25

Příklad 15

Příprava 2-[4-[3-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-ylthio)propyl]homopiperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

30

Postupuje se stejně jako podle příkladu 13 za použití 2-merkaptooxazolo[4,5-b]pyridinu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 73 až 75 °C.

35

IR (KBr) cm^{-1} : 3435, 3240, 1660, 1497, 1403.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1,21 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,87–1,95 (2H, m), 2,01–2,10 (2H, m), 2,67–2,73 (2H, m), 2,75–2,82 (4H, m), 2,92–2,96 (4H, m), 3,03 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,36 (2H, s), 3,43 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J = 8,0, 5,0$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,28 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,69 (1H, dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz), 8,45 (1H, dd, $J = 5,0, 1,5$ Hz), 8,78 (1H, br s).

40

EIMS m/z (relativ. intenzita): 509 (M^+), 316 (100).

Elementární analýza pro $C_{28}H_{39}N_5O_2S \cdot 2H_2O$

vypočteno:	C 65,52	H 7,74	N 13,64	S 6,25
nalezeno:	C 65,52	H 7,71	N 13,44	S 6,31

45

Příklad 16

Příprava N-[2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]ethyl]-N'-(2,6-diisopropylferyl)-N-heptylmočoviny

- 5 Do roztoku *n*-heptylaminu (2,30 g, 20 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se přikape roztok bromacetylbromidu (2,02 g, 10 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) za míchání a chlazení ledem a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu jedné hodiny. Reakční roztok se zkoncentruje ve vakuu, do zbytku se přidá voda a extrahuje se etherem. Organická vrstva se postupně promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem a rozpouštědlo se
10 odpaří, čímž se získá 2,36 g (výtěžek 99 %) surového 2-brom-N-heptylacetamidu v podobě oleje.

- Uhličitan draselný (1,52 g, 11 mmol) se přidá do roztoku tohoto amidu (2,36 g, 10 mmol) a 1-(2-hydroxyethyl)piperazin (1,30 g, 10 mmol) v acetonitrilu (40 ml) a reakční směs se míchá při
15 teplotě místnosti po dobu dvanácti hodin. Reakční roztok se zkoncentruje a zbytek se extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí na silikagelovém sloupci (75 g silikagelu, eluční činidlo systém amoniakem nasycený methanol:chloroform 1:20), čímž se získá 2,39 g (výtěžek 83 %) N-heptyl-2-[4-(2-hydroxyethyl)-
20 piperazin-1-yl]acetamid v podobě bezbarvého oleje.

- Lithiumaluminiumhydrid (380 mg, 10 mmol) se přidá do roztoku tohoto amidu (1,69 g, 5,92 mmol) v tetrahydrofuranu (40 ml) za míchání a za chlazení ledem a reakční směs se míchá po dobu 15 minut a po návratu na teplotu místnosti se zahříváním udržuje na teplotě zpětného
25 toku po dobu dvou hodin. Postupně se přidává nasycený roztok chloridu amonného za míchání a za chlazení ledem až do zakalení roztoku, vyloučené pevné látky se odfiltrují před celit, filtrát se vysuší bezvodým uhličitanem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí na silikagelovém sloupci (75 g, silikagelu, eluční činidlo systém amoniak nasycený methanol:chloroform 1:20),
30 čímž se získá 694 mg (výtěžek 43 %) 2-[4-(2-heptyl-aminoethyl)piperazin-1-yl]ethyl v podobě bezbarvého oleje.

- Do roztoku aminoalkoholu (271 mg, 1 mmol) v chloroformu (5 ml) se přidá 2,6-diisopropylfenylylsokyanát (204 mg, 1 mmol) a reakční směs se míchá po dobu 15 minut. Reakční roztok se zkoncentruje a zbytek se čistí na silikagelovém sloupci (10 g silikagelu, eluční činidlo systém
35 amoniakem nasyceným methanol: chloroform 3:97), a získané krystaly se překrystalují ze systému aceton:hexan, čímž se získá 340 mg (výtěžek 71%) N'-(2,6-diisopropylferyl)-N-heptyl-N-[2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethyl]močovina v podobě bezbarvých jehlic.

- Do roztoku tohoto alkoholu (338 mg, 0,71 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se přidá triethylamin (93 mg, 0,92 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (9 mg, 0,07 mmol), do reakční směsi se přikape methansulfonylchlorid (89 mg, 0,78 mmol) za chlazení ledem a reakční směs se míchá po dobu 30 minut. Přidá se další triethylamin (93 mg, 0,92 mmol), znovu se přikape methansulfonylchlorid (89 mg, 0,92 mmol) za chlazení ledem a reakční směs se míchá po dobu 20 minut. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně
45 promyje vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří.

- Zbytek se rozpustí v dimethylformamidu (3 ml) a přidá se 2-merkaptobenzoxazol (91 mg, 0,6 mmol), uhličitan draselný (104 mg, 0,75 mmol) a 18-crown-6 (16 mg, 0,06 mmol) a reakční
50 směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu jedné hodiny. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (40 g silikagelu, eluční činidlo systém hexan:aceton 5:1 až přibližně 10:3) a získané krystaly se

překrystalují ze systému aceton:hexan, čímž se získá 243 mg (výtěžek 57%) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 110 až 111 °C.

5 IR (KBr) cm^{-1} : 3326, 2956, 1627, 1498, 1130.

^1H -NMR (CDCl_3) δ :

0,88 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,14–1,36 (22H, m), 2,39–2,61 (8H, m), 2,63 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 2,69 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,16 (2H, sept, $J = 7,1$ Hz), 3,34 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,36 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,46 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,19–7,30 (3H, m), 7,41 (1H, dd, $J = 7,6, 1,4$ Hz), 7,56 (1H, dd, $J = 7,6, 1,4$ Hz), 8,10 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 607 (M^+), 254 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$

15 vypočteno: C 69,15 H 8,79 N 11,52 S 5,27
nalezeno: C 69,27 H 8,93 N 11,29 S 5,32

Příklad 17

20 Příprava $\text{N}'-(2,6\text{-diisopropylfenyl})\text{-N-heptyl-N-[2-[4-[2-(7-methoxykarbonylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]ethyl]močoviny}$

Postupuje se stejně jako podle příkladu 16 za použití 7-methoxykarbonyl-2-merkaptobenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

25 Teplota tání je 125 až 126 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3425, 3304, 2957, 1725, 1628.

^1H -NMR (CDCl_3) δ :

30 0,88 (3H, t, $J = 6,7$ Hz), 1,20 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,25–1,33 (8H, m), 1,15–1,59 (2H, m), 2,43–2,51 (4H, m), 2,54–2,65 (6H, m), 2,71 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,16 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,34 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,40–3,47 (4H, m), 3,98 (3H, s), 7,13 (1H, δ , $J = 8,8$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,23 (1H, dd, $J = 8,8, 6,4$ Hz), 7,34 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,74 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 8,10 (1H, br s).

35 EIMS m/z (relativ. intenzita): 665 (M^+), 265 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$

40 vypočteno: C 66,73 H 8,32 N 10,52 S 4,81
nalezeno: C 66,77 H 8,24 N 10,45 S 4,79

Příklad 18

45 Příprava $\text{N}'-(2,6\text{-diisopropylfenyl})\text{-N-heptyl-N-[2-[2-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-ylthio)ethyl]-piperidin-1-yl]ethyl]močoviny}$

Postupuje se stejně jako podle příkladu 16 za použití 2-merkaptooxazolo[4,5-b]pyridinu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

Teplota tání je 106 až 108 °C.

50 IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 3331, 2958, 1628, 1495.

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

0,87 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,20 (12H, d, J = 6,9 Hz), 1,26–1,33 (8H, m), 1,53–1,59 (2H, m), 2,43–2,51 (4H, m), 2,55–2,66 (6H, m), 2,73 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,16 (2H, sept, J = 6,9 Hz), 3,34 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,44–3,50 (4H, m), 7,13 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,13 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,1, 4,9 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,5, 6,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 8,06 (1H, br s), 8,44 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz).

EIMS *m/z* (relativ. intenzita): 608 (M⁺), 188 (100).

10 Elementární analýza pro C₃₄H₅₂N₆O₂S
vypočteno: C 67,07 H 8,61 N 13,80 S 5,27
nalezeno: C 67,06 H 8,52 N 13,66 S 5,27

15 Příklad 19

Příprava N-[2-[4-[3-(benzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]ethyl]-N'-(2,6-diisopropylfenyl)-N-heptylmočoviny

20 Uhličitán draselný (2,49 g, 18 mmol) se přidá do roztoku 2-brom-N-heptylacetamidu (3,30 g, 15 mmol), získaného způsobem podle příkladu 16, a 1-(3-hydroxypropyl)piperazinu (2,16 g, 15 mmol) v acetonitrilu (60 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 15 hodin. Reakční roztok se zkoncentruje a zbytek se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (75 g silikagelu, eluční činidlo systém amoniakem nasycený methanol:chloroform 1:20), čímž se získá 4,38 g (výtěžek 97%) N-heptyl[2-[4-[3-hydroxypropyl]piperazin-1-yl]acetamidu v podobě bezbarvého oleje.

30 Lithiumaluminuihydrid (380 mg, 10 mmol) se přidá do roztoku tohoto amidu (1,50 g, 5,0 mmol) v tetrahydrofuranu (50 ml) za míchání a za chlazení ledem a po návratu na teplotu místnosti se reakční směs míchá po dobu 15 minut a posléze se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku po dobu dvou hodin. Postupně se přidává nasycený roztok chloridu amonného za míchání a za chlazení ledem až do zakalení roztoku, vyloučené pevné látky se odfiltrují přes celit, filtrát se vysuší bezvodým uhličitánem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí na silikagelovém sloupci (75 g, silikagelu, eluční činidlo systém amoniakem nasycený methanol:chloroform 1:20), čímž se získá 586 mg (výtěžek 41%) 3-[4-(2-heptylaminoethyl)piperazin-1-yl]propanol v podobě bezbarvého oleje.

40 Do roztoku aminoalkoholu (586 mg, 2,05 mmol) v chloroformu (5 ml) se přidá 2,6-diisopropylfenylisokyanát (408 mg, 2 mmol) a reakční směs se míchá po dobu 15 minut. Reakční roztok se zkoncentruje a zbytek se čistí na silikagelovém sloupci (20 g silikagelu, eluční činidlo systém amoniakem nasycený methanol:chloroform 3:97), a získané krystaly se překrystalují ze systému aceton:hexan, čímž se získá 340 mg (výtěžek 71%) N'-(2,6-diisopropylfenyl)-N-heptyl-N-[2-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]ethyl]močovina v podobě bezbarvých jehlic.

45 Do roztoku tohoto alkoholu (147 mg, 0,3 mmol) v tetrahydrofuranu (3 ml) se přidá triethylamin (39 mg, 0,39 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (3,7 mg, 0,03 mmol), do reakční směsi se přikape methansulfonylchlorid (38 mg, 0,33 mmol) za míchání a chlazení ledem a reakční směs se míchá po dobu 30 minut. Přidá se další triethylamin (39 mg, 0,39 mmol), znova se přikape methansulfonylchlorid (38 mg, 0,33 mmol) a reakční směs se míchá po dobu 30 minut. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodou, vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří.

Zbytek se rozpustí v dimethylformamidu (3 ml) a přidá se 2-merkaptobenzoxazol (45 mg, 0,3 mmol), uhličitan draselný (62 mg, 0,45 mmol) a 18-crown-6 (8 mg, 0,03 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu jedné hodiny. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (25 g silikagelu, eluční činidlo systém hexan:aceton 5:1 až

10 Teplota tání je 93 až 94 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 3313, 2959, 2931, 1627, 1502.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0,88 (3H, t, $J = 6,7$ Hz), 1,20 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,25–1,35 (8H, m), 1,53–1,59 (2H, m), 1,95 (2H, quint, $J = 7,0$ Hz), 2,34–2,42 (6H, m), 2,54–2,66 (6H, m), 3,16 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,31 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,34 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,46 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,20–7,31 (3H, m), 7,42 (1H, m), 7,57 (1H, m), 8,17 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 621 (M^+), 188 (100).

20 Elementární analýza pro $\text{C}_{36}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$

vypočteno: C 69,53 H 8,91 N 11,26

nalezeno: C 69,51 H 9,02 N 11,12

25 Příklad 20

Příprava N'-(2,6-diisopropylfenyl)-N-heptyl-N-[2-[4-[3-(7-methoxykarbonylbenzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]ethyl]močoviny

30 Postupuje se stejně jako podle příkladu 19 za použití 7-methoxykarbonyl-2-merkaptobenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

Teplota tání je 97 až 99 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3428, 3318, 2958, 1728, 1628.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

35 0,88 (3H, t, $J = 6,7$ Hz), 1,20 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,25–1,34 (8H, m), 1,54–1,59 (2H, m), 1,97 (2H, quint, $J = 7,1$ Hz), 2,35–2,43 (6H, m), 2,55–2,66 (6H, m), 3,16 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,33 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,34 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,34 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,99 (3H, s), 7,13 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,23 (1H, dd, $J = 8,8, 6,6$ Hz), 7,14 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 8,17 (1H, br s).

40

EIMS m/z (relativ. intenzita): 476 ($\text{M}^+ - 203$), 97 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{38}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$

vypočteno: C 67,12 H 8,45 N 10,30

45 nalezeno: C 66,90 H 8,48 N 10,12

Příklad 21

50 Příprava N'-(2,6-diisopropylfenyl)-N-heptyl-N-[2-[4-[3-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-ylthio)-propyl]piperazin-1-yl]ethyl]močoviny

Postupuje se stejně jako podle příkladu 19 za použití 2-merkaptooxazolo[4,5-b]pyrimidu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

Teplota tání je 90 až 92 °C.

5 IR (KBr) cm^{-1} : 3434, 3310, 2958, 1626, 1515.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0,88 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 1,20 (12H, d, $J=6,8$ Hz), 1,25–1,34 (8H, m), 1,54–1,59 (2H, m), 1,98 (2H, quint, $J = 7,1$ Hz), 2,34–2,42 (6H, m), 2,55–2,66 (6H, m), 3,16 (2H, sept, $J=6,8$ Hz), 3,34 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,37 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,46 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,17 (1H, dd, $J = 8,3, 5,1$ Hz), 7,23 (1H, dd, $J = 8,8, 6,6$ Hz), 7,68 (1H, dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz), 8,16 (1H, br s), 8,46 (1H, dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 622 (M^+), 98 (100).

15 Elementární analýza pro $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$

vypočteno: C 67,49 H 8,74 N 13,49

nalezeno: C 67,36 H 8,76 N 13,25

20 Příklad 22

Příprava 3-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)propanamidu

25 Di-*tert*-butyldikarbonát (5,2 g, 2,4 mmol) se přidá do roztoku 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu (2,6 g, 20 mmol) v methylenchloridu (50 ml) za chlazení ledem a reakční směs se míchá po dobu tří hodin. Reakční roztok se zkoncentruje a zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (75 g silikagelu, eluční činidlo systém chloroform:methanol 20:1), čímž se získá 5,5 g (výtěžek 100%) 1-*tert*-butoxykarbonyl-4-(2-hydroxyethyl)piperazinu v podobě bezbarvých jehlic.

30 Do roztoku 1-*tert*-butoxykarbonyl-4-(2-hydroxyethyl)piperazinu (1,15 g, 5 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se přidá triethylamin (607 mg, 6 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (73 mg, 0,6 mmol), do reakční směsi se postupně přikape methansulfonylchlorid (687 mg, 6,0 mmol) za chlazení ledem a reakční směs se míchá po dobu 30 minut. Reakční roztok se zfiltruje k odstranění triethylaminhydrochloridu a filtrát se zkoncentruje.

35 Do roztoku zbytku v dimethylformamidu (30 ml) se přidá 2-merkaptobenzoxazol (756 mg, 5 mmol), uhlíčitán draselný (760 mg, 5,5 mmol) v 18-crown-6 (132 mg, 0,5 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu dvou hodin. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (75 g silikagelu, eluční činidlo systém hexan: aceton 8:1) a získané krystaly se překrystalují ze systému hexan:ether, čímž se získá 1,02 g (výtěžek 56 %) 1-*tert*-butoxykarbonyl-4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin v podobě bezbarvých jehlic.

45 Do této *tert*-butoxykarbonylové sloučeniny (364 mg, 1 mmol) se přidá trifluoroctová kyselina (1,8 ml), reakční směs se míchá po dobu 5 minut a reakční roztok se zkoncentruje. Krystalizací z etheru se získá 492 mg (výtěžek 100 %) 1-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazinditrifluoracetátu.

50 Do roztoku 2,6-diisopropylanilinu (1,7 g, 10 mmol) v chloroformu (30 ml) se přidá triethylamin (1,11 g, 11 mmol) a chlorid akryloxylové kyseliny (905 mg, 10 mmol) se postupně přikape za chlazení ledem. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny. Reakční roztok se zkoncentruje, zředí se vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje zředěnou

kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným, rozpouštědlo se odpaří a získané krystaly se překrystalují ze systému hexan: ether, čímž se získá 1,9 g (výtěžek 82 %) N-(2,6-diisopropylfenyl)akrylamidu v podobě bezbarvých jehlic.

5

Triethylamin (142 mg, 1,4 mmol) se přidá do roztoku shora připraveného 1-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazinditrifluoracetátu (344 mg, 0,7 mmol) v ethanolu (10 ml), přidá se N-(2,6-diisopropylfenyl)akrylamid (162 mg, 0,7 mmol) a reakční směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu tří dnů. Reakční roztok se zkoncentruje, zředí se vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (25 g silikagelu, eluční činidlo systém hexan:aceton 5:1 až přibližně 1:1) a získané krystaly se překrystalují ze systému hexan:ether:aceton, čímž se získá 165 mg (výtěžek 48 %) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

15

Teplota tání je 125 až 127 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3253, 1647, 1500, 1455.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1,12 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,40–2,55 (10H, m), 2,65 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,76 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,13 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,46 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,10 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,20 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,25–7,32 (2H, m), 7,54–7,59 (2H, m), 8,88 (1H, br s).

20

EIMS m/z (relativ. intenzita): 494 (M^+), 344 (100).

25

Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

vypočteno:	C 67,98	H 7,74	N 11,33	S 6,48
nalezeno:	C 68,05	H 7,69	N 11,23	S 6,45

30

Příklad 23

Příprava 3-[4-[3-(benzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)-propanamidu

35

Postupuje se stejně jako podle příkladu 22 za použití 1-(3-hydroxypropyl)piperazinu místo 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 93 až 95 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3418, 3229, 1645, 1504, 1454.

40

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1,12 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,95 (2H, quint, $J = 6,8$ Hz), 2,40–2,51 (12H, m), 2,67 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,13 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,36 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,10 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,20 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,25–7,33 (2H, m), 7,54–7,59 (2H, m), 8,90 (1H, br s).

45

EIMS m/z (relativ. intenzita): 508 (M^+ , 100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

vypočteno:	C 68,47	H 7,92	N 11,01	S 6,30
nalezeno:	C 68,51	H 7,90	N 10,85	S 6,30

50

Příklad 24

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl)acetamidu

5 Do roztoku N-[2,4-bis(methylthio)-6-methylpyridin-3-yl]-2-bromacetamidu (připraveného způsobem podle amerického patentového spisu US 5 583 147) (130 mg, 0,40 mmol) v dimethylformamidu (2,5 ml) se přidá 1-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazinditrifluoracetát (199 mg, 0,40 mmol), uhličitan draselný (224 mg, 1,62 mmol) a 18-crown-6 (53 mg, 0,20 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu čtyř hodin. Reakční roztok se zředí vodou a
10 extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí preparativní chromatografií v tenké vrstvě (jako elučního činidla se používá systému chloroform:methanol 20:1) a získané krystaly se překrystalují ze systému ethylacetát:hexan, čímž se získá 169 mg (výtěžek 83 %) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic. Teplota tání je 140 až 141 °C.

15 IR (KBr) cm^{-1} : 3340, 3308, 2824, 1695, 1480.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

2,34 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,50–2,58 (8H, m), 2,72 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,00 (2H, s),
20 3,40 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 6,80 (1H, s), 7,19–7,26 (2H, m), 7,46–7,54 (2H, m), 8,66 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 504 (M^+), 179 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$

25 vypočteno: C 54,85 H 5,80 N 13,90
nalezeno: C 54,92 H 5,83 N 13,64

Příklad 25

30 Příprava N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]-2-[4-[2-(oxazol[4,5-b]pyridin-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]acetamidu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 24 za použití 1-[2-(oxazol[4,5-b]pyridin-2-ylthio)-ethyl]piperazinditrifluoracetátu místo 1-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazinditrifluoracetátu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvé amorfnní látky.

35 IR (KBr) cm^{-1} : 3448, 3274, 2816, 1699, 1493.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

2,47 (3H, s), 2,49 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,64–2,72 (8H, m), 2,87 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,13 (2H, s),
40 3,58 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 6,93 (1H, s), 7,34 (1H, dt, $J = 8,1, 4,9$ Hz), 8,01 (1H, dt, $J = 8,1, 1,5$ Hz),
8,46 (1H, dt, $J = 4,9, 1,5$ Hz), 8,81 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 503 (M^+), 97 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_3$

45 vypočteno: C 52,36 H 5,59 N 16,65
nalezeno: C 52,34 H 5,73 N 16,39

Příklad 26

50 Příprava N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]-2-[4-[2-(7-methoxykarbonylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]acetamidu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 24 za použití 1-[2-(7-methoxykarbonylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazinditri-fluoracetátu místo 1-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazinditri-fluoracetátu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

5 Teplota tání je 125 až 127 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3434, 3303, 1724, 1702, 1482.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2,42 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,63–2,85 (8H, m), 2,87 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,20 (2H, s), 3,52 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,00 (3H, s), 6,67 (1H, s), 7,35 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 8,55 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 561 (M^+), 334 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3$

15 vypočteno: C 53,46 H 5,56 N 12,47

nalezeno: C 52,41 H 5,49 N 12,32

Příklad 27

20 Příprava 3-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]propanamidu

25 Postupuje se stejně jako podle příkladu 22 za použití 3-amino-2,4-bis(methylthio)-6-methylpyridinu místo 2,6-diisopropylanilinu za získání žádané sloučeniny v podobě práškovitých krystalů.

Teplota tání je 110 až 112 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3439, 3242, 2814, 1648, 1500.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

30 1,54–1,64 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,46–2,82 (12H, m), 3,47 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 6,65 (1H, s), 7,21–7,30 (2H, m), 7,42 (1H, dd, $J = 7,6, 1,0$ Hz), 7,57 (1H, dd, $J = 7,0, 0,8$ Hz), 10,35 (1H, br s).

Elementární analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$

35 vypočteno: C 55,68 H 6,04 N 13,53

nalezeno: C 55,76 H 5,99 N 13,39

Příklad 28

40 Příprava 2-[4-[3-(benzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamidu

45 Postupuje se stejně jako podle příkladu 24 za použití 1-[3-(benzoxazol-2-ylthio)propyl]-piperazinditri-fluoracetátu místo 1-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazinditri-fluoracetátu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

Teplota tání je 160 až 161 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3441, 3312, 2809, 1699, 1482.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1,89 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,33 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,39–2,45 (6H, m), 2,54–2,60 (4H, m), 3,01 (2H, s), 3,29 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,80 (1H, s), 7,19–7,25 (2H, m), 7,48–7,52 (2H, m), 8,67 (1H, br s).

- 5 Elementární analýza pro $C_{24}H_{31}N_5O_2S_3$
 vypočteno: C 55,68 H 6,04 N 13,53
 nalezeno: C 55,83 H 6,10 N 13,17

Příklad 29

- 10 Příprava N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]-2-[4-[3-(oxazolo[4,5-b]pyridin)-2-ylthio]propyl]piperazin-1-yl]acetamidu

- Postupuje se stejně jako podle příkladu 24 za použití 1-[3-(oxazolo[4,5-b]pyridin)-2-ylthio]propyl]piperazinditrifluoracetátu místo 1-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazinditrifluoracetátu
 15 za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

Teplota tání je 79 až 82 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3291, 2818, 1701, 1493.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

- 20 2,07–2,17 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,49 (3H, s), 2,52 (3H, br s), 2,52–2,66 (8H, m), 2,72–2,87 (2H, m), 3,22 (2H, s), 3,44 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,67 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J = 8,1, 5,1 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 5,1, 1,5 Hz), 8,54 (1H, br s).

Příklad 30

- 25 Příprava N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]-2-[4-[3-(7-methoxykarbonylbenzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-acetamidu

- Postupuje se stejně jako podle příkladu 24 za použití 1-[3-(7-methoxykarbonylbenzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazin-ditrifluoracetátu místo 1-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazinditrifluoracetátu
 30 za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

Teplota tání je 76 až 79 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 3305, 2819, 1725, 1694.

1H -NMR (d_6 -DMSO) δ :

- 35 1,97–2,04 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,48–2,53 (6H, m), 2,61–2,69 (4H, m), 3,06–3,11 (2H, m), 3,41 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,95 (3H, s), 6,89 (1H, s), 7,43 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,72 (1H, br s).

- Elementární analýza pro $C_{26}H_{33}N_5O_4S_3$
 40 vypočteno: C 54,24 H 5,78 N 12,16
 nalezeno: C 54,44 H 6,01 N 11,79

Příklad 31

- 45 Příprava 2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamidu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 24 za použití 1-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]-piperazinditrifluoracetátu místo 1-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazinditrifluoracetátu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

Teplota tání je 136 až 139 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3444, 2923, 1696, 1480, 1427.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-CDCl}_3$) δ :

5 2,42 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,60–2,96 (10H, m), 3,18–3,27 (2H, m), 3,48–3,65 (2H, m), 6,67 (1H, s), 7,30 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,75 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,53 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 519 (M^+), 352 (100).

10

Elementární analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{OS}_4$

vypočteno: C 53,15 H 5,62 N 13,47 S 24,67

nalezeno: C 53,17 H 5,67 N 13,24 S 24,52

15

Příklad 32

Příprava 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-2-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamidihydrochloridu

20

Postupuje se stejně jako podle příkladu 24 za použití 1-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazinditrifluoracetátu místo 1-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazinditrifluoracetátu a provádějí se reakce a zpracování pro získání 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamidu v podobě dihydrochloridu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

25

Teplota tání je 214 až 218 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3240, 2923, 1679, 1485, 1438.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :

30 2,40 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,00–3,81 (15H, m), 6,93 (1H, s), 7,13–7,23 (2H, m), 7,46–7,57 (2H, m), 9,65 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 519 (M^+), 352 (100).

35

Příklad 33

Příprava N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]-3-[4-[3-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]propanamidihydrochloridu

40 Triethylamin (277 mg, 2,75 mmol) se přidá do roztoku 3-amino-2,4-bis(methylthio)-6-methylpyridinu (500 mg, 2,50 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml), postupně se přikape roztok chloridu akryloxylové kyseliny (225 mg, 2,50 mmol) v tetrahydrofuranu (3 ml) a reakční směs se míchá po dobu čtrnácti hodin. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří a získané krystaly se překrystalují ze systému chloroform:ethylacetát:hexan, čímž se získá 45 276 mg (výtěžek 44 %) N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]akrylamidu v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

50 Triethylamin (79 mg, 0,78 mmol) se přidá do roztoku 1-[3-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-ylthio)propyl]piperazinditrifluoracetátu (199 mg, 0,39 mmol) v ethanolu (10 ml), do reakční směsi se přidá shora připravený N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]akrylamid (100 mg, 0,39 mmol) a reakční směs se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku po dobu čtyř dnů. Reakční roztok se

zkonzcentruje, zředí se vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci oxidu křemičitého (za použití jako elučního činidla systému chloroform:methanol 20:1), čímž se získá N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]-3-[4-[3-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]propanamid. Získané krystaly se převedou na dihydrochlorid, čímž se získá 193 mg (výtěžek 81 %) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

Teplota tání je 224 až 227 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3413, 2922, 2424, 1683, 1404.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ :

2,38–2,47 (2H, m), 2,57 (3H, s), 2,63 (3H, s), 2,64 (3H, s), 3,05 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,42 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,47–3,74 (12H, m), 7,24 (1H, s), 7,40 (1H, dd, $J = 8,2, 5,1$ Hz), 8,04 (1H, dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz), 8,44 (2H, dd, $J = 5,1, 1,3$ Hz).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 532 (M^+), 55 (100).

Příklad 34

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(ethylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamidu

Ethanthiol (1,55 g, 25 mmol) se přikape do roztoku ethoxidu sodného (1,27 g, 25 mmol) v ethanolu (50 ml) za chlazení ledem a směs se míchá po dobu 30 minut. Za chlazení ledem se postupně přikape roztok 2,4-dichlor-6-methyl-3-nitropyridinu (2,1 g, 10 mmol) v dimethylformamidu (40 ml). Reakční směs se míchá po dobu dvou hodin a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 2,45 g (výtěžek 95%) 2,4-bis(ethylthio)-6-methyl-3-nitropyridinu v podobě žlutých jehlic. Nitropyridin (775 mg, 3 mmol) se rozpustí ve směsi kyseliny octové (30 ml) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (1,5 ml) a po malých částech se přidá zinek (4 g, 60 mmol) za chlazení ledem. Míchá se po dobu 10 minut. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se neutralizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se ethylacetátem. organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 590 mg (výtěžek 86 %) 3-amino-2,4-bis(ethylthio)-6-methylpyridinu v podobě žlutého oleje.

Triethylamin (304 mg, 3 mmol) se přidá do roztoku aminopyridinu (590 mg, 2,60 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml), postupně se přikape roztok bromacetyl bromidu (606 mg, 3 mmol) za chlazení ledem a reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se zkonzcentruje a zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (60 g silikagelu, eluční činidlo systém hexan:aceton 10:1 $\rightarrow$ 5:1), čímž se získá 410 mg (výtěžek 45 %) 2-brom-N-[2,4-bis(ethylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamidu v podobě bledě hnědých jehlic. Uhličitan draselný (166 mg, 1,2 mmol) se přidá do roztoku aminu (105 mg, 0,3 mmol) a 1-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazinditrifluoracetátu (147 mg, 0,3 mmol) v acetonitrilu (8 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu tří hodin. Reakční směs se extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (25 g silikagelu, eluční činidlo systém hexan:aceton 3:1 $\rightarrow$ chloroform: methanol 20:1) a získané surové krystaly se překrystaluje ze systému aceton:hexan, čímž se získá 140 mg (výtěžek 88 %) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

Teplota tání je 108 až 109 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3304, 1697, 1500, 1482.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :

1,32 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,35 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 2,47 (3H, s), 2,64–2,70 (4H, m), 2,74–2,81 (4H, m), 2,85 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 2,93 (2H, q, $J=7,3$ Hz), 3,16 (2H, q, $J=7,3$ Hz), 3,20 (2H, s), 3,49 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 6,70 (1H, s), 7,22–7,30 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,59 (1H, m), 8,53 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 531 (M^+), 381 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$

10	vypočteno:	C 56,47	H 6,25	N 13,17	S 18,09
	nalezeno:	C 56,72	H 6,23	N 13,08	S 18,20

Příklad 35

15 Příprava 2-[4-[2-(7-methoxykarbonylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis-(ethylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamidu

20 Postupuje se stejně jako podle příkladu 34 za použití 1-[2-(7-methoxykarbonylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazinditrifluoracetátu místo 1-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazinditrifluoracetátu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

Teplota tání je 118 až 119 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3424, 3350, 1718, 1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

25 1,32 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,36 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 2,47 (3H, s), 2,66–2,70 (4H, m), 2,74–2,78 (4H, m), 2,87 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 2,93 (2H, q, $J=7,4$ Hz), 3,15 (2H, q, $J=7,4$ Hz), 3,19 (2H, s), 3,52 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 4,00 (3H, s), 6,70 (1H, s), 7,34 (1H, dd, $J=8,1, 7,8$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J=8,1, 1,2$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J=7,8, 1,2$ Hz), 8,53 (1H, br s).

30 EIMS m/z (relativ. intenzita): 589 (M^+), 380 (100).

	vypočteno:	C 54,99	H 5,98	N 11,87	S 16,31
	nalezeno:	C 54,98	H 5,96	N 11,75	S 16,26

35 Příklad 36

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]N-[2,4-bis(isopropylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamidihydrochloridu

40 2-Propanthil (1,90 g, 25 mmol) se přikape do roztoku isopropoxidu sodného (2,05 g, 25 mmol) ve 2-propanolu (50 ml) za chlazení ledem a směs se míchá po dobu 30 minut. Za chlazení ledem se postupně přikape roztok 2,4-dichlor-6-methyl-3-nitropyridinu (2,07 g, 10 mmol) v dimethylformamidu (40 ml). Reakční směs se míchá po dobu dvou hodin a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 2,77 g (výtěžek 97%) 2,4-bis(isopropylthio)-6-methyl-3-nitropyridinu v podobě žlutých jehlic. Nitropyridin (1,08 g, 3,77 mmol) se rozpustí ve směsi kyseliny octové (35 ml) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (1,6 ml) a po malých částech se přidá zinek (2,96 g, 45,25 mmol) za chlazení ledem. Míchá se po dobu jedné hodiny. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se neutralizuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (eluční činidlo systém hexan: ethylacetát 30:1 →

10:1), čímž se získá 774 mg (výtěžek 80 %) 3-amino-2,4-bis(isopropylthio)-6-methylpyridinu v podobě žlutého oleje.

Triethylamin (336 mg, 3,32 mmol) se přidá do roztoku aminopyridinu (774 mg, 3,02 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml), postupně se přikape roztok bromidu bromoctové kyseliny (732 mg, 3,62 mmol) za chlazení ledem a reakční směs se míchá po dobu 17 hodin. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se zkoncentruje a zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (eluční činidlo systém hexan:ethylacetát 10:1), čímž se získá 595 mg (výtěžek 52 %) N-[2,4-bis(isopropylthio)-6-methyl-3-pyridyl]-2-bromacetamidu v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

Způsob a zpracováním jako podle příkladu 24 za použití N-[2,4-bis(isopropylthio)-6-methyl-3-pyridyl]-2-bromacetamidu místo N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]-2-bromacetamidu a převedením získaného 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(isopropylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamidu a dihydrochlorid se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

Teplota tání je 159 až 164 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3421, 2965, 1695, 1502, 1454.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6DMSO) δ :

1,29–1,35 (12H, m), 2,46 (3H, s), 2,93–3,33 (12H, m), 3,52 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 3,61 (1H, m), 3,94 (1H, m), 7,00 (1H, m), 7,30–7,35 (2H, m), 7,57–7,63 (2H, m), 8,16 (1H, s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 559 (M^+), 125 (100).

Příklad 37

Příprava 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(isopropylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamidu

1-[2-(Benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazinditrifluoracetát se získá v podobě bezbarvých práškových krystalů způsobem podle příkladu 22 za použití 2-merkaptobenzimidazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu.

Uhličitan draselný (146 mg, 1,08 mmol) se přidá do shora připraveného roztoku 1-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazinditrifluoracetátu (160 mg, 0,27 mmol) a N-[2,4-bis(isopropylthio)-6-methyl-3-pyridyl]-2-bromacetamidu (100 mg, 0,27 mmol) v acetonitrilu (5 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu tří hodin. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (eluční činidlo systém chloroform:methanol 20:1) a získané krystaly se překrystalují ze systému ether:hexan, čímž se získá 104 mg (výtěžek 70 %) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých práškových krystalů.

Teplota tání je 186 až 188 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3197, 2963, 2816, 1660, 1518, 1491.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,35 (6H, d, $J=6,8$ Hz), 1,36 (6H, d, $J=6,8$ Hz), 2,47 (3H, s), 2,88–3,05 (8H, m), 3,07 (2H, t, $J=5,4$ Hz), 3,30 (2H, t, $J=5,4$ Hz), 3,34 (2H, s), 3,51 (1H, sept, $J=6,8$ Hz), 4,04 (1H, sept, $J=6,8$ Hz), 6,76 (1H, s), 7,19–7,23 (2H, m), 7,51–7,56 (2H, m), 8,34 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 558 (M^+), 125 (100).

Příklad 38

Příprava 2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(isopropylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamidihydrochloridu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 37 za použití 2-merkaptobenzotriazolu místo 2-merkaptobenzimidazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

Teplota tání je 139 až 142 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3424, 2962, 1690, 1456, 1428.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1,31 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,34 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,45 (3H, s), 3,05–3,37 (10H, m), 3,46–3,52 (2H, m), 3,61 (1H, sept, $J = 6,6$ Hz), 3,74 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,93 (1H, sept, $J = 6,6$ Hz), 6,99 (1H, s), 7,37 (1H, m), 7,47 (1H, m), 7,86 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,53 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 575 (M^+), 125 (100).

Příklad 39

Příprava N-[2,4-bis(isopropylthiol)-6-methyl-3-pyridyl]-2-[4-[2-(7-methoxykarbonylbenz-oxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]acetamidu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 37 za použití 7-methoxykarbonyl-2-merkaptobenz-oxazolu místo 2-merkaptobenzimidazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvé amorfni látky.

Teplota tání je 60 až 63 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3302, 2960, 1726, 1702, 1482.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,35 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,36 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,46 (3H, s), 2,62–2,93 (10H, m), 3,14–3,24 (2H, m), 3,46–3,57 (2H, m), 3,96–4,06 (2H, m), 4,00 (3H, s), 6,76 (1H, s), 7,35 (1H, m), 7,76 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 8,50 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 617 (M^+), 334 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3$

vypočteno:	C 56,38	H 6,36	N 11,34	S 15,57
nalezeno:	C 56,30	H 6,25	N 11,21	S 15,50

Příklad 40

Příprava N-[2,4-bis(isopropylthio)-6-methyl-3-pyridyl]-2-[4-[2-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-ylthiol)ethyl]piperazin-1-yl]acetamidihydrochloridu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 37 za použití 2-merkaptooxazolo[4,5-b]pyridinu místo 2-merkaptobenzimidazolu za získání žádané sloučeniny v podobě žlutých práškovitých krystalů.

Teplota tání je 170 až 172 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3416, 2967, 1699, 1615, 1496.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ:

1,31 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,34 (6H, d, J = 6,7 Hz), 2,45 (3H, s), 3,00–3,38 (10H, m), 3,56–3,65 (3H, m), 3,74 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,94 (1H, sept, J = 6,7 Hz), 6,99 (1H, s), 7,33 (1H, dd, J = 8,0, 4,9 Hz), 8,00 (1H, dd J = 8,0, 1,4 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 4,9, 1,4 Hz), 9,30 (1H, br s).

5

EIMS *m/z* (relativ. intenzita): 560 (M⁺), 277 (100).

Příklad 41

10 Příprava 2-[4-[3-(benzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(isopropylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamidihydrochloridu

Uhličitan draselný (120 mg, 0,88 mmol) se přidá do roztoku 1-[3-(benzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazinditrifluoracetátu (110 mg, 0,22 mmol) a N-[2,4-bis(isopropylthio)-6-methyl-3-pyridyl]-2-bromacetamidu (82 mg, 0,22 mmol) v acetonitrilu (4 ml) a směs se míchá po dobu tří hodin. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí preparativní chromatografií v tenké vrstvě (eluční činidlo systém chloroform:methanol 20:1) a získaný 2-[4-[3-(benzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(isopropylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamid se převádí na dihydrochlorid, čímž se získá 71 mg (výtěžek 51%) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých práškových krystalů.

20

Teplota tání je 178 až 181 °C.

IR (KBr) cm⁻¹: 3424, 2964, 1691, 1499, 1454.

25

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ:

1,22 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,25 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,17–2,25 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,83–3,30 (12H, m), 3,38 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,51 (1H, sept, J = 6,6 Hz), 3,84 (1H, sept, J = 6,6 Hz), 6,90 (1H, s), 7,21–7,28 (2H, m), 7,49–7,54 (2H, m), 8,94 (1H, br s).

30

EIMS *m/z* (relativ. intenzita): 573 (M⁺), 111 (100).

Příklad 42

35 Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2-methylthio-3-pyridyl)acetamidihydrochloridu

Triethylamin (197 mg, 1,95 mmol) se přidá do roztoku 3-amino-2-(methylthio)pyridinu (248 mg, 1,77 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml), postupně se přikape roztok bromacetyl bromidu (428 mg, 2,12 mmol) v tetrahydrofuranu (1 ml) a reakční směs se míchá po dobu sedmnácti hodin. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (za použití jako elučního činidla systému hexan: ethylacetát 5:1), čímž se získá 104 mg (výtěžek 22 %) N-(2-methylthio-3-pyridyl)-2-bromacetamidu v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

45

Uhličitan draselný (214 mg, 1,55 mmol) se přidá do roztoku 1-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazinditrifluoracetátu (190 mg, 0,39 mmol) a N-(2-methylthio-3-pyridyl)-2-bromacetamidu (101 mg, 0,39 mmol) v acetonitrilu (5 ml) a směs se míchá po dobu tří hodin. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí preparativní chromatografií v tenké vrstvě (eluční činidlo systém chloroform:methanol 20:1) a získaný 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2-methylthio-3-pyridyl)acet-

50

amid se převede na dihydrochlorid, čímž se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

Teplota tání je 186 až 189 °C.

5 IR (KBr) cm^{-1} : 3424, 2926, 2553, 1702, 1504, 1453.

^1H -NMR (CD_3OD) δ :

2,65 (3H, s), 3,26–3,37 (5H, m), 3,60–3,80 (7H, m), 3,79 (2H, s), 7,31–7,38 (3H, m), 7,55 (1H, m), 7,61 (1H, m), 8,13 (1H, m), 8,38 (1H, m).

10 EIMS m/z (relativ. intenzita): 443 (M^+), 125 (100).

Příklad 43

15 Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2-methyl-6-methylthio-3-pyridyl)acetamidu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 42 za použití 3-amino-2-methyl-6-(methylthio)pyridinu místo 3-amino-2-(methylthio)pyridinu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

20

Teplota tání je 116 až 117 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3265, 2944, 1670, 1497, 1453.

^1H -NMR (CDCl_3) δ :

25 2,49 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,60–2,80 (8H, s), 2,82–2,95 (8H, m), 3,12–3,24 (2H, m), 3,43–3,57 (2H, m), 7,04 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,22–7,32 (2H, m), 7,44 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 9,20 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 457 (M^+), 125 (100).

30 Elementární analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$

vypočteno: C 56,85 H 6,03 N 15,07 S 13,80

nalezeno: C 56,94 H 5,90 N 14,94 S 13,65

35 Příklad 44

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(6-methyl-2-methylthio-3-pyridyl)acetamididihydrochloridu

40 Postupuje se stejně jako podle příkladu 42 za použití 3-amino-6-methyl-2-(methylthio)pyridinu místo 3-amino-2-(methylthio)pyridinu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

Teplota tání je 200 až 203 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3416, 2925, 1698, 1507, 1455.

45 ^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ :

2,42 (3H, s), 2,49 (3H, s), 3,05–3,13 (4H, m), 3,22–3,30 (4H, m), 3,38 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,49 (2H, s), 3,70 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,25–7,31 (2H, m), 7,52–7,60 (2H, m), 7,68 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 9,32 (1H, br s).

50 EIMS m/z (relativ. intenzita): 457 (M^+), 125 (100).

Příklad 45

5 Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,4-dimethoxy-6-methyl-3-pyridyl)acetamidu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 42 za použití 3-amino-2,4-dimethoxy-6-methylpyridinu místo 3-amino-2-(methylthio)pyridinu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

10

Teplota tání je 113 až 115 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3326, 2944, 1698, 1600, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

15 2,42 (3H, s), 2,57–2,97 (10H, m), 3,13–3,22 (2H, m), 3,45–3,57 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,42 (1H, s), 7,22–7,31 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,58 (1H, m), 8,22 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 471 (M^+), 307 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$

20 vypočteno: C 58,58 H 6,20 N 14,85 S 6,80
nalezeno: C 58,54 H 6,24 N 14,88 S 6,79

Příklad 46

25 Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(4,6-bis(methylthio)-5-pyrimidinyl)acetamidu

Triethylamin (78 mg, 0,8 mmol) se přidá do roztoku 4,6-bis(methylthio)-5-aminopyrimidinu (120 mg, 0,7 mmol) v tetrahydrofuranu (2 ml) při teplotě místnosti, přikape se bromacetyl bromid (141 mg, 0,7 mmol) a reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny. Za míchání se přidá další stejné množství triethylaminu a bromacetyl bromidu v průběhu jedné hodiny. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se etherem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (20 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému hexan:aceton 5:1), čímž se získá 78 mg (výtěžek 40%) N-[4,6-bis(methylthio)-5-pyrimidinyl]-2-bromacetamidu v podobě bledě žlutých krystalů.

Uhlíčan draselný (104 mg, 0,75 mmol) se přidá do roztoku 1-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]-piperazinditrifluoracetátu (123 mg, 0,25 mmol) v acetonitrilu (3 ml) a shora připraveného N-[4,6-bis(methylthio)-5-pyrimidinyl]-2-bromacetamidu (78 mg, 0,25 mmol) a směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu jedné hodiny. Reakční směs se extrahuje etherem. Organická vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí preparativní chromatografií v tenké vrstvě (eluční činidlo systém chloroform:methanol 50:1), čímž se získá žádaná sloučenina v podobě bledě žlutých jehlic.

45

Teplota tání je 171 až 172 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3441, 3280, 1699, 1528, 1412.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

50 2,54 (6H, s), 2,63–2,80 (8H, m), 2,86 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,21 (2H, s), 3,49 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,22–7,32 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,59 (1H, m), 8,67 (1H, s), 8,67 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 489 ($M^+ - 1$), 39 (100).

Elementární analýza pro $C_{21}H_{26}N_6O_2S_3$

vypočteno: C 51,41 H 5,34 N 17,13 S 19,60

5 nalezeno: C 51,42 H 5,45 N 16,90 S 19,41

Příklad 47

10 Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,4,6-trimethyl-3-pyridyl)-acetamidu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 42 za použití 3-amino-2,4,6-trimethylpyridinu místo 3-amino-2-(methylthio)pyridinu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

15

Teplota tání je 159 až 160 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3262, 2943, 1666, 1500, 1453.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

20 2,21 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,65–2,80 (8H, m), 2,89 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,22 (2H, s), 3,51 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 6,94 (1H, s), 7,22–7,31 (2H, m), 7,4 (1H, m), 7,59 (1H, m), 8,66 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 439 (M^+), 163 (100).

25 Elementární analýza pro $C_{23}H_{29}N_3O_2S$

vypočteno: C 62,33 H 6,69 N 15,80 S 7,24

nalezeno: C 62,26 H 6,68 N 15,62 S 7,16

30 Příklad 48

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,4,6-triisopropylfenyl)acetamidu

35 Triethylamin (111 mg, 1,1 mmol) se přidá do roztoku 2,4,6-triisopropylanilinu (219 mg, 1,0 mmol) ve chloroformu (3 ml) a postupně se přikape bromacetyl bromid (222 mg, 1,1 mmol) za chlazení ledem a reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny. Reakční roztok se zkoncentruje a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (15 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému hexan:aceton 5:1), následovanou překrystalováním ze systému hexan:ether, čímž se získá 275 mg (výťažek 81 %) 2-brom-N-(2,4,6-triisopropylfenyl)acetamidu v podobě bezbarvých jehlic.

45 Uhličitan draselný (124 mg, 0,9 mmol) se přidá do roztoku 1-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]-piperazinditrifluoracetátu (147 mg, 0,3 mmol) v acetonitrilu (5 ml) při teplotě místnosti, přidá se shora připravený anilid (102 mg, 0,3 mmol) a směs se míchá po dobu čtyř hodin. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu (12 g silikagelu, eluční činidlo systém 50 hexan:aceton 5:1) a překrystalováním ze systému hexan:aceton, čímž se získá 75 mg (výtěžek 48 %) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 160 až 163 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3239, 1666, 1498, 1455.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,21 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,24 (6H, d, $J = 6,0$ Hz), 2,60–2,76 (8H, m), 2,84 (2H, t, $J = 6,8$ Hz),
2,89 (1H, sept, $J = 6,0$ Hz), 2,98 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,21 (2H, s), 3,49 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,03
5 (2H, s), 7,22–7,31 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,58 (1H, m), 8,67 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 522 (M^+ , 100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

10	vypočteno:	C 68,93	H 8,10	N 10,72	S 6,13
	nalezeno:	C 68,89	H 8,05	N 10,64	S 6,11

Příklad 49

15 Příprava 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,4,6-triisopropylfenyl)-acetamidu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 48 za použití 2-merkaptobenzimidazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

20

Teplota tání je 217 až 218 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 3292, 2959, 1670, 1498.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,22 (12H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,25 (6H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,74–2,97 (11H, m), 2,99 (2H, sept,
25 $J = 7,1$ Hz), 3,24–3,27 (2H, m), 3,35 (2H, s), 7,04 (2H, s), 7,19–7,24 (2H, m), 7,37 (1H, m), 7,65
(1H, m), 8,43 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 521 (M^+), 372 (100).

30 Elementární analýza pro $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{OS}$

vypočteno:	C 69,06	H 8,31	N 13,41	S 6,14
nalezeno:	C 69,18	H 8,31	N 13,16	S 6,14

35 Příklad 50

Příprava 2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-(2,4,6-triisopropylfenyl)acetamidu

40 Postupuje se stejně jako podle příkladu 48 za použití 2-merkaptobenzotriazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

Teplota tání je 117 až 118 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3435, 3263, 1683, 1668, 1493.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

45 1,21 (12H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,24 (6H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,60–2,77 (8H, m), 2,83 (2H, t, $J = 7,3$ Hz),
2,89 (1H, sept, $J = 7,1$ Hz), 2,98 (2H, sept, $J = 7,1$ Hz), 3,22 (2H, s), 3,54 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,03
(2H, s), 7,29 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,76 (1H, m), 7,85 (1H, m), 8,56 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 538 (M^+), 359 (100).

50

Elementární analýza pro $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{OS}_2$

vypočteno:	C 66,88	H 7,86	N 10,40	S 11,90
nalezeno:	C 66,65	H 7,79	N 10,15	S 11,79

5 Příklad 51

Příprava 2-[4-[2-(7-methoxykarbonylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,4,6-triisopropylfenyl)acetamidu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 48 za použití 7-methoxykarbonyl-2-merkaptobenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

Teplota tání je 153 až 155 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3427, 3248, 1723, 1664, 1501.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

15 1,21 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,24 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,60–2,74 (8H, m), 2,85 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,86 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz), 2,86 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz), 2,98 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,21 (2H, s), 3,51 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,00 (3H, s), 7,03 (2H, s), 7,35 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 8,56 (1H, br s).

20 EIMS m/z (relativ. intenzita): 580 (M^+), 373 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

vypočteno:	C 66,18	H 7,64	N 9,65	S 5,58
nalezeno:	C 66,27	H 7,63	N 9,46	S 5,52

25

Příklad 52

Příprava 2-[4-[2-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,4,6-triisopropylfenyl)acetamidu

30

Postupuje se stejně jako podle příkladu 48 za použití 2-merkaptooxazolo[4,5-b]pyridinu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 144 až 145 °C.

35 IR (KBr) cm^{-1} : 3434, 3247, 2959, 1668, 1490.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,21 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,24 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,62–2,76 (8H, m), 2,84–2,94 (3H, m), 2,98 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,22 (2H, s), 3,56 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 7,03 (2H, s), 7,19 (1H, dd, $J = 8,1, 4,9$ Hz), 7,70 (1H, dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz), 8,46 (1H, dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz), 8,56 (1H, br s).

40

EIMS m/z (relativ. intenzita): 523 (M^+), 372 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$

vypočteno:	C 66,51	H 7,89	N 13,37	S 6,12
nalezeno:	C 66,55	H 7,94	N 13,21	S 6,13

45

Příklad 53

Příprava 2-[4-[3-(benzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-(2,4,6-triisopropylfenyl)acetamidu

50

Postupuje se stejně jako podle příkladu 22 za použití 1-(3-hydroxypropyl)piperazinu místo 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu za získání 1-[3-(benzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazinditrifluoracetátu a za stejných reakčních podmínek a postupů jako podle příkladu 48 se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvých krystalů.

5

Teplota tání je 125 až 127 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3429, 3234, 2958, 1663, 1503.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,21 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,24 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,04 (2H, quint, $J = 7,1$ Hz), 2,51–2,56 (6H, m), 2,72–2,76 (4H, m), 2,89 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz), 2,98 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,22 (2H, s), 3,38 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 7,03 (2H, s), 7,21–7,32 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,59 (1H, m), 8,58 (1H, br s).

10

EIMS m/z (relativ. intenzita): 536 (M^+ , 100).

15

Elementární analýza pro $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

vypočteno: C 69,37 H 8,26 N 10,44 S 5,97

nalezeno: C 69,28 H 8,28 N 10,43 S 5,98

20

Příklad 54

Příprava 2-[4-[3-(benzimidazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-(2,4,6-triisopropylfenyl)-acetamidu

25

Postupuje se stejně jako podle příkladu 53 za použití 2-merkaptobenzimidazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů. Teplota tání je 229 až 231 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3261, 2961, 1654.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,22 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,25 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,02 (2H, quint, $J = 6,5$ Hz), 2,58–2,68 (6H, m), 2,84–2,92 (5H, m), 2,99 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,31 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,32 (2H, s), 7,04 (2H, s), 7,17–7,24 (2H, m), 7,38 (1H, m), 7,65 (1H, m), 8,55 (1H, br s).

30

EIMS m/z (relativ. intenzita): 535 (M^+), 139 (100).

35

Elementární analýza pro $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{OS}$

vypočteno: C 69,49 H 8,47 N 13,07 S 5,98

nalezeno: C 69,41 H 8,44 N 12,82 S 5,90

40

Příklad 55

Příprava 2-[4-[3-(benzothiazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-(2,4,6-triisopropylfenyl)-acetamidu

45

Postupuje se stejně jako podle příkladu 53 za použití 2-merkaptobenzothiazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

Teplota tání je 107 až 108 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3436, 3227, 2956, 1669.

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,21 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,24 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,03 (2H, quint, $J = 7,1$ Hz), 2,50–2,55 (6H, m), 2,72–2,76 (4H, m), 2,89 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz), 2,99 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,22 (2H, s), 3,41 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 7,03 (2H, s), 7,29 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,76 (1H, m), 7,85 (1H, m), 8,59 (1H, br s).

5

EIMS m/z (relativ. intenzita): 552 (M^+), 385 (100).

Elementární analýza pro $C_{31}H_{44}N_4OS_2$

vypočteno:	C 67,35	H 8,02	N 10,13	S 11,60
nalezeno:	C 67,20	H 8,08	N 10,01	S 11,59

10

Příklad 56

15 Příprava 2-[4-[3-(7-methoxykarbonylbenzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-(2,4,6-triisopropylfenyl)acetamidu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 53 za použití 7-methoxykarbonyl-2-merkaptobenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

20 Teplota tání je 137 až 139 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3260, 1727, 1661, 1505.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1,21 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,24 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,06 (2H, quint $J = 7,1$ Hz), 2,52–2,57 (6H, m), 2,73–2,76 (4H, m), 2,89 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz), 2,99 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,22 (2H, s), 3,40 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,00 (3H, s), 7,03 (2H, s), 7,35 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 8,58 (1H, br s).

25

EIMS m/z (relativ. intenzita): 594 (M^+), 348 (100).

30 Elementární analýza pro $C_{33}H_{46}N_4O_4S$

vypočteno:	C 66,64	H 7,79	N 9,42	S 5,39
nalezeno:	C 66,49	H 7,84	N 9,12	S 5,27

35 Příklad 57

Příprava 2-[4-[3-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-(2,4,6-triisopropylfenyl)acetamidu

40 Postupuje se stejně jako podle příkladu 53 za použití 2-merkaptooxazolo[4,5-b]pyridinu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

Teplota tání je 156 až 157 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3248, 2958, 1662, 1496.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

45 1,21 (12H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,24 (6H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,08 (2H, quint, $J = 7,1$ Hz), 2,50–2,56 (6H, m), 2,72–2,76 (4H, m), 2,89 (1H, sept, $J = 7,1$ Hz), 2,99 (2H, sept, $J = 7,1$ Hz), 3,22 (2H, s), 3,43 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 7,03 (2H, s), 7,18 (1H, dd, $J = 8,1, 5,1$ Hz), 7,69 (1H, dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz), 8,45 (1H, dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz), 8,59 (1H, br s).

50 EIMS m/z (relativ. intenzita): 537 (M^+), 139 (100).

Elementární analýza pro $C_{30}H_{43}N_5O_2S$

vypočteno:	C 67,01	H 8,06	N 13,02	S 5,96
nalezeno:	C 6,13	H 8,12	N 12,88	S 6,02

5 Příklad 58

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-nitro-fenyl)acetamidu

2-Brom-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamid (5,96 g, 20 mmol) se rozpustí v koncentrované kyselině sírové (100 ml) za chlazení ledem, přikape se roztok dýmové kyseliny dusičné (1,51 g, 24 mmol) v koncentrované kyselině sírové (10 ml) a reakční směs se míchá po dobu 10 minut. Reakční roztok se vlije do ledové vody, vyloučené látky se odfiltrují a roztok se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se překrystaluje ze systému acetón:hexan, čímž se získá 6,52 g (výtěžek 95%) 2-brom-N-(2,6-diisopropyl-3-nitrofenyl)-acetamidu v podobě bledě žlutých jehlic.

Postupuje se stejně jako podle příkladu 1 za použití 2-brom-N-(2,6-diisopropyl-3-nitrofenyl)-acetamidu místo 2-brom-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

Teplota tání je 143 až 145 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 3293, 1663, 1527, 1496.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,21 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,33 (6H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,63–2,70 (4H, m), 2,74–2,78 (4H, m), 2,85 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,99 (1H, sept, $J = 6,9$ Hz), 3,23 (2H, s), 3,25 (1H, sept, $J = 7,2$ Hz), 3,49 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,22–7,31 (2H, m), 7,30 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,44 (1H, m), 7,48 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,59 (1H, m), 8,81 (1H, br s).

30 EIMS m/z (relativ. intenzita): 535 (M^+), 375 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$

vypočteno:	C 61,69	H 6,71	N 13,32	S 6,10
nalezeno:	C 61,62	H 6,70	N 13,15	S 6,14

35

Příklad 59

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-dimethylaminofenyl)acetamidu

40

Zinek (8,37 g, 128 mmol) se přidá do roztoku 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-nitrofenyl)acetamidu (3,36 g, 6,4 mmol) v kyselině octové (35 ml) za chlazení ledem a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 minut. Reakční roztok se zředí ethylacetátem, zfiltruje se přes celit a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se zředí vodou, hodnota pH se nastaví na 10 uhlíčitánem draselným a roztok se extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se uhlíčitánem draselným, rozpouštědlo se odpaří a získané surové krystaly se překrystalují ze systému acetón:hexan, čímž se získá 2,90 g (výtěžek 91%) 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]-piperazin-1-yl]-N-(3-amino-2,6-diisopropyl)acetamid v podobě bezbarvých jehlic.

50

Roztok acetamidu (248 mg, 0,5 mmol) v acetonitrilu (2 ml) se přidá při teplotě místnosti a postupně se přidá roztok 37 % vodného roztoku formaldehydu (405 mg, 5,0 mmol) v acetonitrilu (1 ml), roztok natriumkyanborhydridu (126 mg, 2,0 mmol) v acetonitrilu (2 ml) a v kyselině

octové (0,1 ml) a reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny. Reakční roztok se zkoncentruje, zředí se vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí preparativní chromatografií v tenké vrstvě (za použití jako elučního činidla systému chloroform:methanol (20:1) a získané krystaly se překrystalují ze systému aceton:hexan, čímž se získá 100 mg (výtěžek 38 %) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 159 až 161 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 3302, 2936, 1667, 1500.

¹H-NMR (CDCl_3) δ :

1,18 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,30 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,61 (6H, s), 2,63–2,67 (4H, m), 2,74–2,78 (4H, m), 2,85 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,92 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,21 (2H, s), 3,49 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,77 (1H, set, $J = 6,8$ Hz), 7,16 (2H, s), 7,21–7,30 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,59 (1H, m), 8,74 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 523 (M^+), 323 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$

vypočteno: C 66,51 H 7,89 N 13,37 S 6,12

nalezeno: C 66,28 H 7,95 N 13,35 S 6,11

Příklad 60

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6-diisopropyl-3-(methylthio)fenyl]acetamidu

Isoamylnitrit (1 ml) se pomalu přikape do roztoku N-[3-amino-2,6-diisopropylfenyl]-2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]acetamidu (500 mg) v dimethyldisulfidu (10 ml) za zahřívání a míchání při teplotě 110 °C a reakční směs se míchá při téže teplotě po dobu 20 minut. Reakční roztok se nechá vychladnout a zkoncentruje se. Získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (za použití jako elučního činidla systému chloroform:methanol 20:1), čímž se získá 370 mg (výtěžek 68 %) N-[2,6-diisopropyl-3-(methylthio)fenyl]-2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]acetamidu.

Způsobem stejným jako podle příkladu 1 se za použití N-[2,6-diisopropyl-3-(methylthio)fenyl]-2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]acetamidu místo N-(2,6-diisopropylfenyl)-2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]acetamidu získá žádaná sloučenina v podobě bledě žlutých práškových krystalů.

Teplota tání je 148 až 150 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3286, 2960, 2817, 1664, 1499, 1455.

¹H-NMR (CDCl_3) δ :

1,12–1,27 (6H, m), 1,28–1,44 (6H, m), 2,43 (3H, s), 2,59–2,79 (9H, m), 2,81–2,88 (2H, m), 2,92 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,21 (2H, s), 3,49 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 7,16–7,30 (4H, m), 7,43 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,73 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 526 (M^+), 56 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$

vypočteno: C 62,98 H 7,32 N 10,49

nalezeno: C 62,79 H 7,32 N 10,76

Příklad 61

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-hydroxy-fenyl)acetamidu

2-[4-[2-(Benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(3-amino-2,6-diisopropylfenyl)acetamid (198 mg, 0,4 mmol) se rozpustí v 6% vodném roztoku kyseliny sírové (3,4 ml), přidá se vodný roztok (0,8 ml) dusitanu sodného (35 mg, 0,5 mmol) při teplotě 0 °C a směs se míchá při této teplotě po dobu 30 minut. Reakční roztok se pomalu přikape do vroucí vody (40 ml), která se zahřívá a míchá při vnější teplotě 140 °C. Deset minut po ukončení přikapávání se reakční roztok nechá vychladnout, neutralizuje se hydrogenuhlíčanem sodným a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí preparativní chromatografií v tenké vrstvě (za použití jako elučního činidla systému chloroform:amoniakem nasycený methanol 20:1), čímž se získá 178 mg (výtěžek 89 %) žádané sloučeniny, která se překrystaluje ze systému ethanol:hexan, čímž se získají bezbarvé jehlice.

Teplota tání je 96 až 98 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3282, 2958, 1667, 1499, 1454.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,16 (6H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,36 (6H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,60–2,78 (8H, m), 2,84 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,89 (2H, sept, $J = 7,1$ Hz), 3,14 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,20 (2H, s), 3,49 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 5,31 (1H, br s), 6,65 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,24 (1H, td, $J = 8,5, 1,4$ Hz), 7,28 (1H, td, $J = 8,5, 1,4$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz), 7,58 (1H, dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz), 8,70 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 496 (M^+), 125 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

vypočteno:	C 65,29	H 7,31	N 11,28	S 6,46
nalezeno:	C 64,65	H 7,32	N 11,16	S 6,36

Příklad 62

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-mesyloxy-fenyl)acetamidu

Methansulfonylchlorid (103 mg, 0,9 mmol) se přidá do roztoku 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-hydroxyfenyl)acetamidu (149 mg, 0,3 mmol) a triethylaminu (91 mg, 0,9 mmol) v tetrahydrofuranu (2 ml) za chlazení ledem a reakční směs se míchá po dobu 30 minut. Přidá se další triethylamin (46 mg, 0,45 mmol) a methansulfonylchlorid (52 mg, 0,45 mmol) a reakční směs se míchá po dobu dalších 20 minut. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (20 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému chloroform: methanol 20:1) a surové krystaly překrystalují ze systému aceton:hexan, čímž se získá 120 mg (výtěžek 70 %) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

Teplota tání je 164 až 166 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3273, 1668, 1455, 1450.

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1,19 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,33 (6H, d, J = 7,3 Hz), 2,65–2,81 (8H, m), 2,86–2,90 (2H, m), 2,94 (1H, sept, J = 6,8 Hz), 3,22 (5H, s), 3,34 (1H, sept, J = 7,3 Hz), 3,51 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,23–7,31 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (1H, m), 7,58 (1H, m), 8,72 (1H, br s).

EIMS *m/z* (relativ. intenzita): 574 (M⁺), 410 (100).

Elementární analýza pro C₂₈H₃₈N₄O₅S₂ · 0,2 H₂O

vypočteno:	C 58,15	H 6,96	N 9,69	S 11,09
nalezeno:	C 58,18	H 6,63	N 9,74	S 11,05

Příklad 63

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-acetyloxy-fenyl)acetamidu

Acetanhydrid (2 ml) se přidá do roztoku 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-hydroxyfenyl)acetamidu (176 mg, 0,354 mmol) v pyridinu (1 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 90 minut. Reakční roztok se neutralizuje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (20 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému chloroform:methanol 30:1 → 20:1) a surové krystaly se překrystalují ze systému aceton:hexan čímž se získá 140 mg (výtěžek 73 %) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 129 až 131 °C.

IR (KBr) cm⁻¹: 3436, 3291, 1760, 1665, 1499.

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1,20 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,26 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,32 (3H, s), 2,64–2,81 (8H, m), 2,86–2,92 (2H, m), 2,95 (1H, sept, J = 6,8 Hz), 3,11 (1H, sept, J = 7,1 Hz), 3,22 (2H, s), 3,51 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,23–7,33 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,59 (1H, m), 8,60 (1H, br s).

EIMS *m/z* (relativ. intenzita): 538 (M⁺), 388 (100).

Elementární analýza pro C₂₉H₃₈N₄O₅S · 0,4 H₂O

vypočteno:	C 64,02	H 7,15	N 10,30	S 5,89
nalezeno:	C 63,64	H 7,10	N 10,23	S 5,92

Příklad 64

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-methoxy-fenyl)acetamidihydrochloridu

Hydrid sodný (21 mg, 0,48 mmol) se přidá do roztoku 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]-piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-hydroxyfenyl)acetamidu (200 mg, 0,40 mmol) v dimethylformamidu (2 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 40 °C po dobu 10 minut. Přidá se jodmethan (68 mg, 0,48 mmol) a reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromato-

grafii na silikagelovém sloupci (za použití jako elučního činidla systému chloroform:methanol 50:1), čímž se získá 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-methoxyfenyl)acetamid, který se převede na dihydrochlorid a nechá se vykryštalovat, čímž se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

5

Teplota tání je 218 až 222 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 2963, 1669, 1506, 1454.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ :

1,17 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,629 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,96 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,17 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,47–3,64 (10H, m), 3,67–3,75 (2H, m), 3,81 (2H, s), 4,11 (2H, s), 6,97 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,28–7,37 (2H, m), 7,53–7,63 (2H, m).

10

EIMS m/z (relativ. intenzita): 510 (M^+), 360 (100).

15

Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{H}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$

vypočteno: C 56,58 H 6,99 N 9,43 Cl 11,93

nalezeno: C 56,88 H 6,94 N 9,47 Cl 11,64

20

Příklad 65

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-(2-ethoxyethoxy)fenyl)acetamidu

25

2-Bromethylethylether (2 ml) a fluorid draselný jakožto katalyzátor na oxidu hlinitém jako nosiči (40 %, 225 mg, 1,51 mmol) se přidá do roztoku 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthioethyl)piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-hydroxyfenyl)acetamidu (150 mg, 0,30 mmol) v acetonitrilu (3 ml) a reakční směs se míchá po dobu 41 hodin. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě (za použití jako elučního činidla systému chloroform:amoniakem nasycený methanol 20:1) a surové krystaly se překrystalují ze systému ethylacetát:hexan, čímž se získá 120 mg (výtěžek 70 %) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

30

Teplota tání je 100 až 103 °C.

35

IR (KBr) cm^{-1} : 3282, 2960, 1661, 1498, 1454.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,17 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,23 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,32 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,62–2,79 (8H, m), 2,86 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 2,93 (1H, sept, $J = 6,9$ Hz), 3,19 (1H, sept, $J = 6,9$ Hz), 3,21 (2H, s), 3,50 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,59 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,81 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,09 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 6,83 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,22–7,30 (2H, m), 7,43 (1H, m), 7,58 (1H, m), 8,56 (1H, br s).

40

EIMS m/z (relativ. intenzita): 568 (M^+), 276 (100).

45

Elementární analýza pro $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

vypočteno: C 65,46 H 7,80 N 9,85 S 5,64

nalezeno: C 65,16 H 7,75 N 9,81 S 5,70

50

Příklad 66

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-hydroxy-4-nitrofenyl)acetamidu

Acetylnitrát (145 mg, 0,75 mmol) se přidá do roztoku 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]-piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-hydroxyfenyl)acetamidu (107 mg, 0,22 mmol) v acetonitrilu (3 ml) za chlazení ledem a reakční směs se míchá po dobu 10 minut. Reakční roztok se zředí vodou, alkalizuje se přidáním vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a dvakrát se extrahuje chloroformem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí preparativní chromatografií v tenké vrstvě (za použití jako elučního činidla systému chloroform:methanol 20:1) a surové krystaly se překrystalují ze systému chloroform:ethylacetát:hexan, čímž se získá 60 mg (výtěžek 51 %) žádané sloučeniny v podobě žlutých práškovitých krystalů.

Teplota tání je 139 až 141 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3256, 2962, 1690, 1480, 1454.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,21 (6H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,38 (6H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,63–2,73 (4H, m), 2,73–2,79 (4H, m), 2,87 (4H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,92 (1H, sept, $J = 7,0$ Hz), 3,20 (1H, sept, $J = 7,0$ Hz), 3,20 (2H, s), 3,50 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 7,23–7,32 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,83 (1H, br s), 11,10 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 541 (M^+), 377 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$

vypočteno: C 59,87 H 6,51 N 12,93 S 5,92

nalezeno: C 59,81 H 6,64 N 12,94 S 5,84

Příklad 67

Příprava 2-[4-[3-(benzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-nitrofenyl)acetamidu

Uhlčitan draselný (226 mg, 1,63 mmol) se přidá do roztoku 1-[3-(benzoxazol-2-ylthio)propyl]-piperazinditrifluoracetátu (206 mg, 0,41 mmol) a N-(2,6-diisopropyl-3-nitrofenyl)-2-bromacetamidu (140 mg, 0,41 mmol) v acetonitrilu (5 ml) a směs se míchá po dobu dvou hodin. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Surové krystaly se čistí překrystalováním ze systému sloučeniny v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

Teplota tání je 156 až 158 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3277, 2936, 1665, 1499, 1455.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,21 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,32 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,05 (2H, quint, $J = 6,9$ Hz), 2,51–2,62 (4H, m), 2,55 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,73–2,79 (4H, m), 2,99 (1H, sept, $J = 6,9$ Hz), 3,24 (2H, s), 3,25 (1H, sept, $J = 6,9$ Hz), 3,38 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 7,24–7,31 (2H, m), 7,30 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,43 (1H, m), 7,47 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,58 (1H, m), 8,83 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 539 (M^+), 193 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$

vypočteno: C 62,31 H 6,91 N 12,98

nalezeno: C 62,23 H 6,94 N 12,85

Příklad 68

Příprava 2-[4-[3-(benzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-(methylthio)fenyl)acetamidu

- 5 Postupuje se stejně jako podle příkladu 60 za použití N-[3-amino-2,6-diisopropylfenyl]-2-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]acetamidu místo N-[3-amino-2,6-diisopropylfenyl]-2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]acetamidu za získání žádané sloučeniny v podobě bledě žlutých práškovitých krystalů. Teplota tání je 126 až 127 °C.

10 IR (KBr) cm^{-1} : 3271, 2961, 1662, 1499, 1454.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,13–1,22 (6H, m), 1,30–1,39 (6H, m), 2,04 (2H, quint, $J = 6,9$ Hz), 2,43 (3H, s), 2,51–2,57 (4H, m), 2,54 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,72–2,80 (5H, m), 2,93 (1H, sept, $J = 6,9$ Hz), 3,21 (2H, s), 3,38 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 7,16–7,31 (4H, m), 7,43 (1H, m), 7,59 (1H, m), 8,76 (1H, br s).

15 EIMS m/z (relativ. intenzita): 540 (M^+), 70 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$

vypočteno: C 64,41 H 7,46 N 10,36
20 nalezeno: C 64,46 H 7,48 N 10,55

Příklad 69

25 Příprava 2-[4-[3-(benzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-hydroxyfenyl)acetamidu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 61 za použití 2-[4-[3-(benzoxazol-2-ylthio)propyl]-piperazin-1-yl]-N-2,6-diisopropyl-3-nitrofenyl)acetamidu místo 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-nitrofenyl)acetamidu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

30

Teplota tání je 176 až 178 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3263, 2960, 1665, 1496, 1454.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

35 1,16 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,34 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,05 (2H, quint, $J = 6,9$ Hz), 2,51–2,60 (4H, m), 2,54 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,70–2,77 (4H, m), 2,91 (1H, sept, $J = 6,9$ Hz), 3,16 (1H, sept, $J = 6,9$ Hz), 3,21 (2H, s), 3,38 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 4,80 (1H, br s), 6,66 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,22–7,30 (2H, m), 7,43 (1H, m), 7,59 (1H, m), 8,60 (1H, br s).

40 EIMS m/z (relativ. intenzita): 510 (M^+), 70 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$

vypočteno: C 65,85 H 7,50 N 10,97
45 nalezeno: C 65,66 H 7,52 N 10,80

Příklad 70

Příprava 2-[4-[3-(benzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-hydroxyfenyl)acetamidu

50 2-[4-[3-(Benzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-hydroxyfenyl)-acetamid (150 mg, 0,29 mmol) se rozpustí v methanolu (2 ml) a v acetonitrilu (3 ml) a přidá se

N,N-diisopropylethylamin (227 mg, 1,76 mmol) a roztok trimethylsilyldiazomethanu v hexanu (2,0M, 0,88 ml, 1,76 mmol) a směs se míchá po dobu 14 hodin. Reakční roztok se zkoncentruje, alkalizuje se vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (za použití jako elučního činidla systému hexan:aceton) a získané surové krystaly se překrystalují ze systému ethylacetát:hexan, čímž se získá 31 mg (výtěžek 20 %) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

Teplota tání je 105 až 107 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3289, 2959, 1663, 1501, 1454.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,17 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,29 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,04 (2H, quint, $J = 6,9$ Hz), 2,51–2,59 (4H, m), 2,54 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,71–2,78 (4H, m), 2,92 (1H, sept, $J = 6,9$ Hz), 3,19 (1H, sept, $J = 6,9$ Hz), 3,21 (2H, s), 3,38 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,80 (3H, s), 6,84 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,22–7,31 (2H, m), 7,43 (1H, m), 7,59 (1H, m), 8,60 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 524 (M^+), 290 (100).

Příklad 71

Příprava 2-[4-[3-(benzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-(2-ethoxyethyloxy)fenyl)acetamidu

Do roztoku N-(2,6-diisopropyl-3-hydroxyfenyl)-2-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]acetamidu (180 mg, 0,61 mmol) v dimethylformamidu (3 ml) se přidá 2-bromethylethylether (2 ml) a fluorid draselný jakožto katalyzátor na oxidu hlinitém jako nosiči (40 %, 335 mg, 2,39 mmol) a reakční směs se míchá po dobu tří hodin při teplotě 50 °C. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (za použití jako elučního činidla systému chloroform:methanol: 20:1), čímž se získá 90 mg (výtěžek 42 %) N-(2,6-diisopropyl-3-(2-ethoxyethyloxy)-fenyl)-2-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]acetamidu v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

Postupuje se stejně jako podle příkladu 1 za použití N-(2,6-diisopropyl-3-(2-ethoxyethyloxy)-fenyl)-2-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]acetamidu místo N-(2,6-diisopropylfenyl)-2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]acetamidu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

Teplota tání je 99 až 100 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3267, 2962, 1664, 1501, 1455.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,17 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,23 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,32 (6H, d, $J = 6,90$ Hz), 2,04 (2H, quint, $J = 6,9$ Hz), 2,51–2,59 (4H, m), 2,54 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,70–2,77 (4H, m), 2,91 (1H, sept, $J = 6,9$ Hz), 3,16 (1H, sept, $J = 6,9$ Hz), 3,21 (2H, s), 3,38 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,59 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,81 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,09 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 6,83 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,22–7,31 (2H, m), 7,43 (1H, m), 7,59 (1H, m), 8,59 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 582 (M^+), 139 (100).

Příklad 72

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-4-hydroxy-fenyl)acetamidu

Do roztoku uhličitanu sodného (51 mg, 0,5 mmol) ve vodě (1 ml) se přidá sulfanilová kyselina (167 mg, 1,0 mmol), směs se zahřívá až do rozpuštění, přidá se dusitan sodný (73 mg, 1,1 mmol) za chlazení ledem a koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,25 ml) se přikape do získání bezbarvé suspenze.

3,5-Diisopropylfenol (172 mg, 1,0 mmol) se přidá do roztoku hydroxidu sodného (212 mg, 5,5 mmol) ve vodě (1,2 ml), směs se zahřívá až do rozpuštění, shora připravená suspenze se pomalu přikape za chlazení ledem a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou hodin. Přidává se hydrosulfit sodný při teplotě 50 °C až do v podstatě vymizení červeného zabarvení roztoku a reakční směs se míchá po dobu dvou hodin při teplotě 80 °C. Reakční směs se nechá ochladit, vyloučené podíly se odfiltrují a vysuší se zahříváním ve vakuu, čímž se získá 107 mg (výtěžek 58 %) 4-amino-3,5-diisopropylfenolu v podobě purovaných jehlic.

Postupuje se stejně jako podle příkladu 48 za použití 4-amino-3,5-diisopropylfenolu místo 2,4,6-triisopropylanilinu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 162 až 164 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3307, 2961, 1665, 1499, 1455.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,17 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,60–2,76 (8H, m), 2,85 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,93 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,20 (2H, s), 3,49 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 5,59 (1H, br s), 6,62 (2H, s), 7,22–7,31 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,58 (1H, m), 8,47 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 496 (M^+), 97 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$

vypočteno:	C 65,29	H 7,31	N 11,28	S 6,46
nalezeno:	C 65,35	H 7,42	N 11,12	S 6,41

Příklad 73

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(4-acetoxy-2,6-diisopropyl-fenyl)acetamidu

Acetanhydrid (2 ml) se přikape do roztoku 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-4-hydroxyfenyl)acetamidu (149 mg, 0,3 mmol) v pyridinu (1 ml) za chlazení ledem a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu tří hodin. Reakční roztok se neutralizuje přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (za použití jako elučního činidla systému chloroform:methanol 20:1), čímž se získá 166 mg (výtěžek 100 %) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 126 až 129 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 3275, 1762, 1664, 1498.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,20 (12H, d, J = 6,8 Hz), 2,30 (3H, s), 2,60–2,78 (8H, m), 2,86 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,99 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,22 (2H, s), 3,49 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,89 (2H, s), 7,22–7,31 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,59 (1H, m), 8,60 (1H, br s).

5 EIMS m/z (relativ. intenzita): 538 (M^+), 276 (100).

Elementární analýza pro $C_{29}H_{38}N_4O_4S \cdot 0,2 H_2O$

vypočteno: C 64,23 H 7,14 N 10,33

nalezeno: C 64,22 H 7,08 N 10,27

10

Příklad 74

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-4-mesyloxy-fenyl)acetamidu

15

Triethylamin (30 mg, 0,3 mmol) se přidá do roztoku 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]-piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-4-hydroxyfenyl)acetamidu (50 mg, 0,1 mmol) v tetrahydrofuranu (1 ml), přikape se methansulfonfylchlorid (34 mg, 0,3 mmol) za chlazení ledem a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou hodin. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí preparativní chromatografií v tenké vrstvě (za použití jako elučního činidla systému chloroform:-methanol 19:1) čímž se získá 47 mg (výtěžek 82%) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

25

Teplota tání je 115 až 117 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3436, 3222, 1666, 1497, 1367.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1,21 (12H, d, J = 6,8 Hz), 2,60–2,77 (8H, m), 2,85 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,00 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,14 (3H, s), 3,22 (2H, s), 3,49 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,08 (2H, s), 7,22–7,31 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,59 (1H, m), 8,63 (1H, br s).

30

EIMS m/z (relativ. intenzita): 574 (M^+), 125 (100).

35 Elementární analýza pro $C_{28}H_{38}N_4O_5S_2 \cdot 0,3 H_2O$

vypočteno: C 57,97 H 6,71 N 9,66

nalezeno: C 58,06 H 6,63 N 9,56

40 Příklad 75

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-4-methoxy-fenyl)acetamidu

Hydrid sodný (7 mg, 0,3 mmol) se přidá do roztoku 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]-piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-4-hydroxyfenyl)acetamidu (99 mg, 0,20 mmol) v dimethylformamidu (2 ml) a reakční směs se udržuje při teplotě 60 °C po dobu 10 minut. Přikape se jodmethan (43 mg, 0,30 mmol) a reakční směs se míchá po dobu 30 minut. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí preparativní chromatografií v tenké vrstvě (za použití jako elučního činidla systému hexan:aceton 5:3), čímž se získá 44 mg (výtěžek 43 %) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

50

Teplota tání je 115 až 117 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 3238, 1662, 1500, 1455.

^1H -NMR (CDCl_3) δ :

1,20 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,60–2,78 (8H, m), 2,86 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,97 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz),
 5 3,21 (2H, s), 3,50 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,81 (3H, s), 6,71 (2H, s), 7,22–7,31 (2H, m), 7,44 (1H, m),
 7,58 (1H, m), 8,45 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 510 (M^+), 276 (100).

10 Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$

vypočteno: C 65,85 H 7,50 N 10,97 S 6,28

nalezeno: C 65,80 H 7,63 N 10,71 S 6,05

15 Příklad 76

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(4-diethoxyfosforyloxy-2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

20 Postupuje se stejně jako podle příkladu 75 za použití chloridu diethylfosforečné kyseliny místo jodmethanu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 108 až 109 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 3276, 1673, 1497, 1455.

^1H -NMR (CDCl_3) δ :

25 1,19 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,36 (6H, m), 2,60–2,78 (8H, m), 2,85 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,97 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,21 (2H, s), 3,49 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,22 (4H, m), 7,02 (2H, s), 7,22–7,31 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,58 (1H, m), 8,53 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 632 (M^+), 482 (100).

30

Elementární analýza pro $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS}$

vypočteno: C 58,84 H 7,17 N 8,85

nalezeno: C 59,00 H 7,22 N 8,79

35

Příklad 77

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-4-ethoxy-karbonylmethoxyfenyl)acetamidu

40 Postupuje se stejně jako podle příkladu 75 za použití bromethylacetátu místo jodmethanu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 118 až 120 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 2939, 1766, 1662, 1499.

45

^1H -NMR (CDCl_3) δ :

1,18 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,32 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,60–2,78 (8H, m), 2,84 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,97 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,20 (2H, s), 3,49 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,29 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,61 (2H, s), 6,73 (2H, s), 7,22–7,31 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,58 (1H, m), 8,48 (1H, br s).

50 EIMS m/z (relativ. intenzita): 582 (M^+), 363 (100).

Elementární analýza pro $C_{31}H_{42}N_4O_5S$

vypočteno:	C 63,89	H 7,26	N 9,61	S 5,50
nalezeno:	C 63,94	H 7,33	N 9,57	S 5,54

5

Příklad 78

Příprava 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-4-(2-ethoxyethyl)oxafenyl)acetamidu

10

Postupuje se stejně jako podle příkladu 75 za použití chlorethylethyletheru místo jodmethanu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 92 až 95 °C.

15

IR (KBr) cm^{-1} : 34929, 3296, 1664, 1501, 1455.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

20

1,18 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,25 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,60–2,78 (8H, m), 2,85 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,96 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,20 (2H, s), 3,49 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,61 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,79 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,13 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 6,74 (2H, s), 7,22–7,31 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,58 (1H, m), 8,46 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 568 (M^+), 405 (100).

Elementární analýza pro $C_{31}H_{44}N_4O_4S$

25

vypočteno:	C 65,46	H 7,80	N 9,85	S 5,64
nalezeno:	C 65,42	H 7,75	N 9,73	S 5,68

Příklad 79

30

Příprava N-[2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-ethyl]-N'-(2,6-diisopropyl-fenyl)močoviny

35

Do roztoku 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu (2,60 g, 20 mmol) v acetonitrilu (35 ml) se přidá uhlíčitán draselný (3,04 g, 22 mmol) a chloracetonitril (1,51 g, 20 mmol) po kapkách za chlazení ledem. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut a pak při teplotě 45 °C po dobu 30 minut. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se zkoncentruje ve vakuu a zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (100 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému chloroform:amoniak nasycený methanol 20:1 → 10:1), čímž se získá 3,20 g (výtěžek 95%) 4-(kyanomethyl)piperazin-1-ethanolu.

40

Roztok 4-(kyanomethyl)piperazin-1-ethanolu (1,69 g, 10 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se přidá do roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu (20 ml, 20 mmol) v proudu argonu za chlazení ledem a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 minut a pak pod zpětným chladičem po dobu 90 minut. Reakční směs se nechá vychladnout, zředí se ethanolem za chlazení ledem, míchá se při teplotě místnosti po dobu 15 minut po přidání vodného 1N roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se zfiltruje přes celite a filtrát se zkoncentruje ve vakuu, čímž se získá 4-(aminoethyl)piperazin-1-ethanol.

50

Do roztoku 4-(aminoethyl)piperazin-1-ethanolu ve chloroformu (20 ml) se přikape roztok 2,6-diisopropylfenylisokyanátu (2,03 g, 10 mmol) ve chloroformu (20 ml) a reakční směs se míchá po dobu 5 minut. Reakční směs se zkoncentruje ve vakuu a zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (100 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému chloroform

→ chloroform:amoniakem nasycený methanol 20:1), čímž se získá 2,03 g (výtěžek 54%) N-[2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethyl]-N'-(2,6-diisopropylfenyl)močoviny.

5 Způsobem podle příkladu 1 za použití N-[2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethyl]-N'-(2,6-diisopropylfenyl)močoviny místo N-(2,6-diisopropylfenyl)-2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]acetamidu se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 152 až 153 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3345, 3276, 1633, 1500.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,19 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,22–2,38 (10H, m), 2,70 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,25 (2H, q, $J = 5,6$ Hz), 3,30 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,41 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,90 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 5,68 (1H, br s), 7,19–7,35 (5H, m), 7,43 (1H, m), 7,59 (1H, m).

15 EIMS m/z (relativ. intenzita): 509 (M^+), 227 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$

vypočteno: C 65,98 H 7,71 N 13,74 S 6,29

nalezeno: C 65,98 H 7,63 N 13,60 S 6,24

20

Příklad 80

Příprava N-[2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]ethyl]-N'-(2,6-diisopropylfenyl)močoviny

25

Postupuje se stejně jako podle příkladu 79 za použití 2-merkaptobenzimidazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů. Teplota tání je 120 až 122 °C.

30 IR (KBr) cm^{-1} : 3329, 3280, 1632, 1567.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,20 (12H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,49–2,53 (20H, m), 2,86–2,89 (2H, m), 3,11–3,15 (2H, m), 3,24–3,39 (4H, m), 4,81 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 5,70 (1H, br s), 7,14–7,20 (2H, m), 7,23 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,35 (1H, dd, $J = 8,6, 6,8$ Hz), 7,43–7,56 (2H, m).

35

EIMS m/z (relativ. intenzita): 508 (M^+), 156 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$

vypočteno: C 66,11 H 7,92 N 16,52 S 6,30

40

nalezeno: C 65,87 H 8,02 N 16,32 S 6,26

Příklad 81

45 Příprava N-[2-[4-[2-(benzotriazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]ethyl]-N'-(2,6-diisopropylfenyl)močoviny

Postupuje se stejně jako podle příkladu 79 za použití 2-merkaptobenzotriazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

50 Teplota tání je 147 až 149 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3327, 3260, 1632, 1567.

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1,18 (12H, d, J = 6,8 Hz), 2,25–2,38 (10H, m), 2,70 (2H, d, J = 7,1 Hz), 3,25 (2H, q, J = 5,9 Hz), 3,30 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,46 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,91 (1H, t, 5,9 Hz), 5,67 (1H, br s), 7,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,26–7,34 (2H, m), 7,42 (1H, td, J = 8,1, 0,8 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,1, 0,8 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,1, 0,8 Hz).

EIMS *m/z* (relativ. intenzita): 525 (M⁺), 293 (100).

Elementární analýza pro C₂₈H₃₉N₅OS₂

10	vypočteno:	C 63,96	H 7,48	N 13,32	S 12,20
	nalezeno:	C 63,82	H 7,51	N 13,14	S 12,27

Příklad 82

15 Příprava N-[2-[4-[2-(7-methoxykarbonylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]ethyl]-N'-(2,6-diisopropylfenyl)močoviny

20 Postupuje se stejně jako podle příkladu 79 za použití 7-methoxykarbonyl-2-merkaptobenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

Teplota tání je 186 až 188 °C.

IR (KBr) cm⁻¹: 3413, 334, 1718, 1668, 1508.

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

25 1,18 (12H, d, J = 6,8 Hz), 2,24–2,37 (10H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,25 (2H, q, J = 5,4 Hz), 3,30 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,44 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,99 (3H, s), 4,88 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,67 (1H, br s), 7,20 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,3, 7,1 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz).

30 EIMS *m/z* (relativ. intenzita): 567 (M⁺), 146 (100).

Elementární analýza pro C₃₀H₄₁N₅O₄S

35	vypočteno:	C 63,47	H 7,28	N 12,34	S 5,65
	nalezeno:	C 63,53	H 7,25	N 12,10	S 5,59

Příklad 83

40 Příprava N-[2-[4-[2-(oxazolo[4,5-b]pyridyl-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]ethyl]-N'-(2,6-diisopropylfenyl)močoviny

Postupuje se stejně jako podle příkladu 79 za použití 2-merkaptotoxazolo[4,5-b]pyridinu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 175 až 176 °C.

45 IR (KBr) cm⁻¹: 3385, 3313, 1660, 1541.

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

50 1,19 (12H, d, J = 6,8 Hz), 2,25–2,38 (10H, m), 2,73 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,25 (2H, q, J = 6,1 Hz), 3,30 (2H, sept, J = 6,08 Hz), 3,49 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,90 (1H, t, J = 6,1 Hz), 5,69 (1H, br s), 7,18 (1H, dd, J = 8,1, 4,9 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,6, 6,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 510 (M^+), 97 (100).

Elementární analýza pro $C_{27}H_{38}N_6O_2S$

vypočteno:	C 63,50	H 7,50	N 16,46	S 6,28
nalezeno:	C 63,63	H 7,50	N 16,16	S 6,21

Příklad 84

Příprava 4-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]ethyl-N-(2,6-diisopropylfenyl)-butyramidu

Do roztoku 2,6-diisopropylanilinu (1,77 g, 10 mmol) v chloroformu (30 ml) se přidá triethylamin (1,11 g, 11 mmol) a potom se 4-brombutyrylbromid (1,95 g, 10,5 mmol) pomalu přikape za chlazení ledem a reakční směs se nechává reagovat po dobu 20 minut. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se promyje postupně 0,5N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (120 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému hexan:aceton 7:1 $\rightarrow$ 5:1) a získané surové krystaly se překrystalují ze systému hexan:aceton, čímž se získá 2,06 g (výtěžek 63 %) 4-brom-N-(2,6-diisopropylfenyl)butyramid v podobě bezbarvých jehlic.

Uhličitan draselný (1,11 g, 8 mmol) se přidá do roztoku 4-brom-N-(2,6-diisopropylfenyl)butyramidu (655 mg, 2 mmol) a 1-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazinditrifluoracetátu (983 mg, 2 mmol) v acetonitrilu (15 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu sedmi hodin. Reakční roztok se zfiltruje a filtrát se zkoncentruje ve vakuu. Zbytek se zředí ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (75 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému chloroform:methanol 25:1 $\rightarrow$ chloroform:amoniakem nasycený methanol 10:1) a získané surové krystaly se překrystalují ze systému aceton:ether:hexan, čímž se získá 117 mg (výtěžek 12 %) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

Teplota tání je 134 až 136 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 3290, 1652, 1500.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1,12 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,77–1,82 (2H, m), 2,34–2,41 (6H, m), 2,50–2,52 (6H, m), 2,75 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,08 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,46 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,10 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,20 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,25–7,32 (2H, m), 7,53–7,58 (2H, m), 8,72 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 508 (M^+ , 100).

Elementární analýza pro $C_{29}H_{40}N_4O_2S$

vypočteno:	C 68,47	H 7,92	N 11,01	S 6,30
nalezeno:	C 68,31	H 8,03	N 11,25	S 6,26

Příklad 85

Příprava 2-[4-[2-(7-trifluormethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

Acetylnitrát, získaný smíšením acetylanhydridu (3,30 g, 33 mmol) s dýmavou kyselinou dusičnou (2,05 mg, 33 mmol) při teplotě 0 °C, se nakape do roztoku 2-trifluormethylfenolu (4,86 mg,

30 mmol v acetonitrilu (60 ml) při teplotě 0 °C reakční směs se míchá po dobu deset minut. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se etherem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (60 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému hexan:methylenchlorid 5:1), čímž se získá 2,1 g (výtěžek 33 %) 2-nitro-6-trifluor-methylfenolu v podobě bledě žlutých krystalů.

Přidá se 10% palladium na uhlí jakožto katalyzátor (1,0g) do roztoku 2-nitro-6-trifluor-methylfenolu (2,0 g, 9,65 mmol) ethanolu (60 ml) a směs se míchá v prostředí vodíku při teplotě místnosti po dobu pěti hodin. Po ukončení reakce se reakční směs zfiltruje přes celite a filtrát se zkoncentruje, čímž se získá 1,70 g (výtěžek 99 %) 2-amino-6-trifluormethylfenolu v podobě bledě žlutých krystalů.

Přidá se O-ethylkaliumdithiokarbonát (1,68 g, 11 mmol) do roztoku 2-amino-6-trifluormethylfenolu (1,70 g, 11 mmol) v ethanolu (30 ml), směs se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 16 hodin a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě, hodnota pH roztoku se upraví na 3 až 4 přidáním 2N kyseliny chlorovodíkové a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (60g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému hexan:aceton 5:1), čímž se získá 1,78 g (výtěžek 81 %) 2-merkapt-7-trifluormethylbenzoxazolu v podobě bledě hnědých krystalů.

Způsobem podle příkladu 1 za použití 2-merkapt-7-trifluormethylbenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu se získá žádané sloučenina v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 135 až 137 °C (za rozkladu).

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3229, 1664, 1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,21 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,64–2,68 (4H, m), 2,71–2,75 (4H, m), 2,86 (2H, tm, $J = 6,8$ Hz), 3,00 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,21 (2H, s), 3,50 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,29 (1H, dd, $J = 8,3, 7,1$ Hz), 7,38 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,59 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 548 (M^+), 261 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

vypočteno:	C 61,30	H 6,43	N 10,21	F 10,39
nalezeno:	C 61,31	H 6,41	N 10,15	F 10,16

Příklad 86

Příprava 2-[4-[2-(7-trifluormethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-4-methoxyfenyl)acetamidu

Uhličitan draselný (1,52 g, 11 mmol) se přidá do roztoku 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu (1,43 g, 11 mmol) a 2-brom-N-(2,6-diisopropyl-4-hydroxyfenyl)acetamidu v acetonitrilu (50 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 12 hodin. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se chloroform. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Surové krystaly se překrystalují ze systému aceton:hexan, čímž se získá 2,5 g (výtěžek 69 %) 2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-4-hydroxyfenyl)acetamidu v podobě bezbarvých jehlic.

Do roztoku 2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-N-((2,6-diisopropyl-4-hydroxyfenyl)acetamidu (640 mg, 1,76 mmol) ve směsném rozpouštědle (10 ml) sestávající z methanolu a acetonitrilu (1:4) se přikape N,N-diisopropylethylamin (0,43 ml, 2,46 mmol) a trimethylsilyldiazomethan (1,23 mg, 2,46 mmol) a reakční směs se míchá po dobu 12 hodin. Zbytek po odpaření rozpouštědla se alkalizuje přidáním 2N roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 550 mg (výtěžek 83 %) 2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-4-methoxyfenyl)acetamidu v podobě bezbarvých krystalů.

Postupuje se stejně jako podle příkladu 85 za použití 2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-4-methoxyfenyl)acetamidu místo 2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 122 až 123 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3471, 3266, 2961, 1633, 1603.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,18 (12H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,64–2,69 (4H, m), 2,69–2,74 (4H, m), 2,86 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,97 (2H, sept, $J = 7,0$ Hz), 3,19 (2H, s), 3,50 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,81 (3H, s), 6,71 (2H, s), 7,38 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,45 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 578 (M^+), 111 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$

vypočteno: C 60,19 H 6,44 N 9,68 F 9,85

nalezeno: C 60,43 H 6,49 N 9,63 F 9,57

Příklad 87

Příprava 2-[4-[2-(7-trifluormethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-nitrofenyl)acetamidu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 85 za použití 2-brom-N-(2,6-diisopropyl-3-nitrofenyl)acetamidu místo 2-brom-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 115 až 117 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3441, 3294, 1665, 1526, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,21 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,33 (6H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,46–2,69 (4H, s), 2,72–2,76 (4H, m), 2,86 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,99 (1H, sept, $J = 6,9$ Hz), 3,22 (2H, s), 3,25 (1H, sept, $J = 7,1$ Hz), 3,50 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,30 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,38 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,80 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 593 (M^+), 375 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$

vypočteno: C 56,65 H 5,77 N 11,80

nalezeno: C 56,66 H 5,85 N 11,75

Příklad 88

Příprava 2-[4-[2-(7-trifluormethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl)acetamidu

- 5 Postupuje se stejně jako podle příkladu 85 za použití 2-brom-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methylpyridin-3-yl]acetamidu místo 2-brom-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 153 až 155 °C.

- 10 IR (KBr) cm^{-1} : 3437, 3280, 1653, 1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2,42 (3H, s), 2,50 (3H, m), 2,52 (3H, s), 2,65–2,70 (4H, m), 2,73–2,78 (4H, m), 2,86 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,19 (2H, s), 3,50 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 6,67 (1H, s), 7,37 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,55 (1H, br s).

- 15 EIMS m/z (relativ. intenzita): 571 (M^+), 354 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$

- | | | | |
|---------------|---------|--------|---------|
| 20 vypočteno: | C 50,42 | H 4,94 | N 12,25 |
| nalezeno: | C 50,49 | H 4,98 | N 12,14 |

Příklad 89

Příprava 2-[4-[2-(7-trifluormethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(ethylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamidu

- 25 Postupuje se stejně jako podle příkladu 85 za použití 2-brom-N-[2,4-bis(ethylthio)-6-methylpyridin-3-yl]acetamidu místo 2-brom-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

- 30 Teplota tání je 107 až 108 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3438, 3298, 1702, 1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

- 35 1,32 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,35 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,47 (3H, s), 2,64–2,71 (4H, m), 2,73–2,79 (4H, m), 2,86 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,93 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 3,16 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 3,19 (2H, s), 3,51 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 6,70 (1H, s), 7,37 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,52 (1H, br s).

- 40 EIMS m/z (relativ. intenzita): 599 (M^+), 538 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$

- | | | | |
|---------------|---------|--------|---------|
| 45 vypočteno: | C 52,07 | H 5,38 | N 11,68 |
| nalezeno: | C 52,16 | H 5,43 | N 11,59 |

Příklad 90

Příprava 2-[4-[2-(7-trifluormethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(isopropylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamidu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 85 za použití 2-brom-N-[2,4-bis(isopropylthio)-6-methyl-3-pyridil]acetamidu místo 2-brom-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu za získání žádané sloučeniny v podobě bledé amorfni látky.

5 IR (KBr) cm^{-1} : 3434, 3312, 1702, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,35 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,36 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,46 (36H, s), 2,65–2,71 (4H, m), 2,73–2,80 (4H, m), 2,87 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,18 (2H, s), 3,50 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,51 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,02 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz), 6,75 (1H, s), 7,37 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,51 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 627 (M^+), 111 (100).

15 Příklad 91

Příprava 2-[4-[3-(7-trifluormethylbenzoxazol-2-ylthio)propyl]homopiperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

20 Postupuje se stejně jako podle příkladu 13 za použití 2-merkapt-7-trifluorbenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bledě žlutých krystalů.

Teplota tání je 77 až 79 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3447, 3276, 1661, 1503.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

25 1,21 (12H, d $J = 6,8$ Hz), 1,86 (2H, quint, $J = 5,9$ Hz), 2,02 (2H, quint, $J = 6,8$ Hz), 2,68 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,74–2,78 (4H, m), 2,92–2,96 (4H, m), 3,02 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,35 (2H, s), 3,39 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,28 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,37 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,77 (1H, br s).

30 EIMS m/z (relativ. intenzita): 576 (M^+), 153 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

vypočteno:	C 62,48	H 6,82	N 9,71	F 9,88
nalezeno:	C 62,56	H 6,85	N 9,69	F 9,71

35

Příklad 92

Příprava 2-[4-[2-(7-acetylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]ethyl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

40

Přidá se O-ethylidithiokarbonát draselný (241 mg, 1,50 mmol) do roztoku 3-amino-2-hydroxy-aceto-fenonu (113 mg, 0,75 mmol) v ethanolu (10 ml), směs se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 16 hodin. Reakční směs se zkoncentruje, přidá se voda, hodnota pH roztoku se upraví na 3 až 4 zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Pevné podíly se odfiltrují a vysuší se zahříváním ve vakuu, čímž se získá 134 mg (výtěžek 92 %) 7-acetyl-2-merkaptobenzoxazolu v podobě tmavé pevné látky.

45

Způsobem podle příkladu 1 za použití 7-acetyl-2-merkaptobenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvých jehlic.

50

Teplota tání je 137 až +39 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 3291, 2961, 1688, 1505.

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1,21 (12H, d, J = 6,8 Hz), 2,64–2,69 (4H, m), 2,73–2,77 (4H, m), 2,78 (3H, s), 2,87 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,01 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,23 (2H, s), 3,53 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,60 (1H, br s).

EIMS *m/z* (relativ. intenzita): 522 (M⁺), 314 (100).

Elementární analýza pro C₂₉H₃₈N₄O₃S

10	vypočteno:	C 66,6	H 7,33	N 10,72	S 6,13
	nalezeno:	C 66,57	H 7,34	N 10,70	S 6,19

Příklad 93

15 Příprava 2-[4-[2-(7-acetylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-4-methoxyfenyl)acetamidu

20 Postupuje se stejně jako podle příkladu 92 za použití 2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-4-methoxyfenyl)acetamidu místo 2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu za získání žádané sloučeniny v podobě bledě žlutých jehlic.

Teplota tání je 185 až 186 °C.

IR (KBr) cm⁻¹: 3454, 3270, 2961, 1686, 1657.

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

25 1,19 (12H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (3H, s), 2,65–2,69 (4H, m), 2,72–2,77 (4H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,98 (2H, sept, J = 7,0 Hz), 3,21 (2H, s), 3,53 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,81 (3H, s), 6,71 (2H, s), 7,37 (1H, dd, J = 8,0, 7,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,82 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,46 (1H, br s).

30 EIMS *m/z* (relativ. intenzita): 552 (M⁺), 318 (100).

Příklad 94

35 Příprava 2-[4-[3-(7-acetylbenzoxazol-2-ylthio)propyl]homopiperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 13 za použitý 7-acetyl-2-merkaptobenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů.

40 Teplota tání je 86 až 88 °C.

IR (KBr) cm⁻¹: 3425, 3303, 2960, 1687, 1658.

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

45 1,21 (12H, d, J = 6,8 Hz), 1,87–1,93 (2H, m), 2,00–2,06 (2H, m), 2,67–2,70 (2H, m), 2,46–2,78 (7H, m), 2,92–2,96 (4H, m), 3,03 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,35 (2H, s), 3,41 (2H, t, J = 7,0 Hz), 7,18 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,75 (1H, br s).

EIMS *m/z* (relativ. intenzita): 550 (M⁺), 84 (100).

50 Elementární analýza pro C₃₁H₄₂N₄O₃S

vypočteno.	C 67,61	H 7,69	N 10,17	S 5,82
------------	---------	--------	---------	--------

nalezeno: C 67,37 H 7,62 N 10,18 S 5,73

Příklad 95

5 Příprava 2-[4-[2-(7-*terc*-butylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-fenyl)acetamidu

Acetylnitrát, získaný smíšením acetylanhydridu (1,35 g, 13,3 mmol) s dýmavou kyselinou dusičnou (13,3 mmol) při teplotě 0 °C, se nakape do roztoku 2-*terc*-butylfenolu (2,00 mg, 13,3 mmol) v acetonitrilu (30 ml) při teplotě -20 °C a reakční směs se míchá po dobu pěti minut. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se etherem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (60 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému hexan: aceton 3:1), čímž se získá 600 mg (výtěžek 23 %) 2-*terc*-butyl-6-nitrofenolu v podobě žlutých krystalů.

Přidá se 10% palladium na uhlí jakožto katalyzátor (250 mg) do roztoku 2-*terc*-butyl-6-nitrofenolu (316 mg, 1,62 mmol) v ethanolu (20 ml) a směs se míchá v prostředí vodíku při teplotě místnosti po dobu 12 hodin. Po ukončení reakce se reakční směs zfiltruje přes celit a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá 260 mg (výtěžek 97 %) 2-amino-6-*terc*-butylfenolu v podobě červených krystalů.

Přidá se O-ethylthiokarbonát draselný (242 mg, 1,51 mmol) do roztoku 2-amino-6-*terc*-butylfenolu (227 mg, 1,37 mmol) v ethanolu (10 ml), směs se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku po dobu osmi hodin. Reakční směs se ochladí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve vodě, okyslí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (20 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému hexan:aceton 4:1), čímž se získá 124 mg (výtěžek 44%) 7-*terc*-butyl-2-merkaptobenzoxazolu v podobě bezbarvých krystalů.

Způsob podle příkladu 1 za použití 7-*terc*-butyl-2-merkaptobenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvých jehlic.

35 Teplota tání je 138 až 140 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3431, 3286, 2961, 1664, 1503.

¹H-NMR (CDCl_3) δ :

40 1,21 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,46 (9H, s), 2,63–2,68 (4H, m), 2,73–2,77 (4H, m), 2,86 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,00 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,22 (2H, s), 3,49 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,14 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,18–7,23 (3H, m), 7,29 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 8,61 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 536 (M^+), 263 (100).

45 Elementární analýza pro $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

vypočteno: C 69,37 H 8,26 N 10,44

nalezeno: C 60,53 H 8,21 N 10,41

50

Příklad 96

Příprava 2-[4-[2-(7-*terc*-butylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,4-bis(ethylthio)-6-methyl-3-pyridyl)acetamidu

Postupuje se stejně jako podle příkladu 89 za použití 7-*tert*-butyl-2-merkaptobenzoxazolu místo 2-merkapt-7-trifluormethylbenzoxazolu za získání žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 115 až 117 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 3327, 1699, 1504, 1479.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,32 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,35 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,46 (9H, s), 2,47 (3H, s), 2,65–2,70 (4H, m), 2,76–2,81 (4H, m), 2,87 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,93 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 3,16 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 3,20 (2H, s), 3,50 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 6,70 (1H, s), 7,16 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,21 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 8,54 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 587 (M^+), 381 (100).

Příklad 97

Příprava 2-[4-[2-(5-chlor-7-isopropyl-4-methylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

Acetylnitrát, získaný smíšením acetylanhydridu (1,12 g, 11 mmol) s dýmavou kyselinou dusičnou (693 mg, 11 mmol) při teplotě 0 °C, se přikape do roztoku 4-chlor-2-isopropyl-5-methylfenolu (1,84 g, 10 mmol) v acetonitrilu (20 ml) při teplotě 0 °C a reakční směs se míchá po dobu 50 minut. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se etherem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (80 g, silikagelu, za použití jako elučního činidla systému hexan:methylenchlorid 30:1 $\rightarrow$ 10:1), čímž se získá 1,88 g (výtěžek 83 %) 4-chlor-6-isopropyl-3-methyl-2-nitrofenolu v podobě bledě žlutých krystalů.

Po troškách se přidá zinek (6,4 g, 98 mmol) do roztoku 4-chlor-6-isopropyl-3-methyl-2-nitrofenolu (1,88 g, 8,18 mmol) v kyselině octové (30 ml) za chlazení ledem. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny, reakční roztok se zředí ethylacetátem a zfiltruje se. Filtrát se neutralizuje vodným roztokem uhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 1,63 g (výtěžek 99 %) 2-amino-4-chlor-6-isopropyl-3-methylfenolu v podobě bledě žlutého oleje.

Přidá se O-ethyldithiokarbonát draselný (1,60 g, 10 mmol) do roztoku 2-amino-4-chlor-6-isopropyl-3-methylfenolu (1,6 g, 8,0 mmol) v ethanolu (30 ml), směs se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 16 hodin a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě, okyselí se na hodnotu pH 3 až 4 2N kyselinou chlorovodíkovou a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (70 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému hexan:aceton 7:1), čímž se získá 1,28 g (výtěžek 66 %) 5-chlor-7-isopropyl-2-merkapt-4-methylbenzoxazolu v podobě bezbarvých jehlic.

Způsobem podle příkladu 1 za použití 5-chlor-7-isopropyl-2-merkapt-4-methylbenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 162 až 163 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3436, 3290, 2963, 1660, 1505.

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1,21 (12H, d, J = 6,9 Hz), 1,33 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,52 (3H, s), 2,64–2,70 (4H, m), 2,73–2,77 (4H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,01 (2H, sept, J = 6,9 Hz), 3,22 (1H, sept, J = 6,9 Hz), 3,23 (2H, s), 3,48 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,07 (1H, s), 7,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,61 (1H, br s).

EIMS *m/z* (relativ. intenzita): 570 (M⁺), 330 (100).

Elementární analýza pro C₃₁H₄₃ClN₄O₂S

vypočteno:	C 65,18	H 7,59	N 9,81
nalezeno:	C 65,19	H 7,59	N 9,83

Příklad 98

Příprava 2-[4-[2-(4,5,6-trimethoxybenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

Sulfanilová kyselina (1,0g, 6,0 mmol) se přidá do roztoku uhličitanu sodného (318 mg, 3,0 mmol) ve vodě (5 ml) a směs se zahřívá do rozpuštění, přidá se roztok dusitanu sodného (414 mg, 6,0 mmol) ve vodě (1 ml) za chlazení ledem a koncentrovaná kyselina chlorovodíková (1,25 ml) se přikape, čímž se získá bezbarvá suspenze.

3,4,5-Trimethoxyfenol (921 mg, 6,0 mmol) se přidá do roztoku hydroxidu sodného (1,1 g, 27,5 mmol) ve vodě (6 ml) a směs se zahřívá do rozpuštění a pomalu se přikape shora připravená suspenze za chlazení ledem. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodin. Přidává se hydrogensířičitan sodný při teplotě 50 °C tak dlouho, až červené zabarvení roztoku téměř zmizí. Reakční roztok se nechá vychladnout a extrahuje se třikrát etherem a jednou ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 640 mg (výtěžek 64 %) surového 2-amino-3,4,5-trimethoxyfenolu.

Přidá se O-ethyldithiokarbonát draselný (321 mg, 2,0 mmol) do roztoku 2-amino-3,4,5-trimethoxyfenolu (199 mg, 1,0 mmol) v ethanolu (5 ml), směs se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 16 hodin. Reakční roztok se zkoncentruje, přidá se voda (30 ml) a reakční směs se okyslí na hodnotu pH 3 až 4 zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Pevné podíly se odfiltrují, vysuší se zahříváním ve vakuu a překrystalují se z methanolu, z etheru a z hexanu, čímž se získá 155 mg (výtěžek 64 %) 2-merkapt-4,5,6-trimethoxybenzoxazolu v podobě červenavě purpurových jehlic.

Způsob podle příkladu 1 za použití 2-merkapt-4,5,6-trimethoxybenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvých krystalů.

Teplota tání je 126 až 129 °C (za rozkladu).

IR (KBr) cm⁻¹: 3433, 3254, 2960, 1663, 1486.

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1,21 (12H, d, J = 6,8 Hz), 2,62–2,67 (4H, m), 2,72–2,77 (4H, m), 2,83 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,00 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,22 (2H, s), 3,43 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,84 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,32 (2H, s), 6,71 (1H, s), 7,18 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,59 (1H, br s).

EIMS *m/z* (relativ. intenzita): 570 (M⁺), 126 (100).

Elementární analýza pro C₃₀H₄₂N₄O₅S

vypočteno:	C 63,13	H 7,42	N 9,82	S 5,62
------------	---------	--------	--------	--------

nalezeno: C 63,01 H 7,35 N 9,64 S 5,51

Příklad 99

- 5 Příprava 2-[4-[2-(6,7-bis(methoxykarbonyl)benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

Acetylnitrát, získaný smíšením acetylanhydridu (3,6 g, 36 mmol) s dýmavou kyselinou dusičnou (2,16 g, 36 mmol) při teplotě 0 °C, se přikape do roztoku dimethyl-3-hydroxyftalátu (3,80 g, 18 mmol) v acetonitrilu (60 ml) při teplotě 0 °C a reakční směs se míchá po dobu 40 minut. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se etherem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 3:2 směs (4,34 g, výtěžek 94 %) dimethyl-3-hydroxy-4-nitroftalátu a dimethyl-3-hydroxy-6-nitroftalátu v podobě žluté pevné látky. Této směsi se používá v dalším stupni bez rozdělování a čištění.

Přidá se 10% palladium na uhlí jakožto katalyzátor (2,50 g), shora získaného roztoku směsi nitrosloučenin (4,3 g, 18,6 mmol) v ethylacetátu (60 ml) a směs se míchá v prostředí vodíku při teplotě místnosti po dobu tří hodin. Po ukončení reakce se reakční směs zfiltruje přes celit a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se rozpustí v methanolu (50 ml), přidá se O-ethylthiokarbonát draselný (1,76 g, 11,0 mmol) a směs se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 16 hodin. Reakční směs se ochladí na rozpouštědlo a odpaří ve vakuu. Zbytek se zředí a okyselí se 2N kyselinou chlorovodíkovou a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se překrystaluje z etheru, čímž se získá 1,61 g (výtěžek 60 %) 6,7-bis(methoxykarbonyl)-2-merkaptobenzoxazolu v podobě žlutých krystalů.

Způsobem podle příkladu 1 za použití 6,7-bis(methoxykarbonyl)-2-merkaptobenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu se získá žádané sloučenina v podobě bezbarvých jehlic.

30 Teplota tání je 186 až 187 °C.

IR (KBr) cm^{-1} . 3312, 2963, 1733, 1718, 1660.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,21 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,60–2,78 (8H, m), 2,84 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,00 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,21 (2H, s), 3,50 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,92 (3H, s), 4,01 (3H, s), 7,18 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,28 (1H, t, $J = 8,3$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,59 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 596 (M^+), 330 (100).

40 Elementární analýza pro $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$

vypočteno: C 62,40 H 6,76 N 9,39 S 5,37

nalezeno: C 62,21 H 6,76 N 9,37 S 5,40

45 Příklad 100

Příprava 2-[4-[2-(6,7-bis(methoxymethyl)benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

50 N,N-Diisopropylethylamin (4,39 g, 34,0 mmol) se přidá do roztoku 3-hydroxyftalanhydridu (5,0 g, 30,5 mmol) v dichlorethanu (60 ml), přikape se chlormethylether (2,57 g, 32,0 mmol) za chlazení ledovou vodou, teplota směsi se nechá vrátit na teplotu místnosti a směs se míchá po dobu jedné hodiny. Přidá se N,N-diisopropylethylamin (2,20 g, 17,0 mmol) a chlormethylmethylether (1,28 g, 16,0 mmol) a reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny. Po ukončení reakce se

rozpouštědlo odpaří. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se etherem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 6,3 g (výtěžek 99 %) 3-methoxymethoxyftalanhydridu v podobě bezbarvého oleje.

5

Po troškách se přidá lithiualuminiumhydrid (1,14 g, 30,0 mmol) do roztoku 3-methoxymethoxyftalanhydridu (3,0 g, 14,4 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (100 ml) za chlazení ledovou vodou, teplota směsi se nechá vrátit na teplotu místnosti a směs se míchá po dobu 12 hodin. Reakční směs se zředí etherem (300 ml) a nasyceným vodným roztokem (3 ml) chloridu amonného se přidá do roztoku, který se míchá po dobu jedné hodiny. Reakční roztok se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje se přes celit a filtrát se zkoncentruje, čímž se získá 1,71 g (výtěžek 60 %) 3-methoxymethoxy-1,2-benzendimethanolu v podobě bezbarvého oleje.

10

Hydrid sodný (384 mg, 8 mmol) se přidá do roztoku 3-methoxymethoxyftalanhydridu (714 mg, 3,60 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) za chlazení ledovou vodou a reakční směs se míchá po dobu 15 minut. Přidá se jodmethan (1,13 g, 8 mmol), teplota reakční směsi se nechá vrátit na teplotu místnosti a směs se míchá po dobu jedné hodiny. Reakční roztok se zředí nasyceným roztokem chloridu amonného vodou a extrahuje se etherem. Organická vrstva se promyje postupně vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 810 mg (výtěžek 99 %) 1,2-bis(methoxymethyl)-3-methoxymethoxybenzenu v podobě bezbarvého oleje.

20

Přidá se 2N kyselina chlorovodíková (8 ml) do roztoku bis(methoxymethyl)-3-methoxymethoxybenzenu (810 mg) v tetrahydrofuranu (12 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 12 hodin. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje se etherem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (20 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému hexan:aceton 10:1), čímž se získá 480 mg (výtěžek 73 %) 2,3-bis-(methoxymethyl)fenolu v podobě bezbarvého oleje.

30

Acetylnitrát, získaný smíšením acetylenhydridu (306 mg, 3,0 mmol) s dýmavou kyselinou dusičnou (189 mg, 3,0 mmol) při teplotě 0 °C, se přikape do roztoku 2,3-bismethoxymethyl)fenolu (483 mg, 2,65 mmol) v acetonitrilu (5 ml) při teplotě 0 °C a reakční směs se míchá po dobu 40 minut. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se etherem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 2:1 směs (329 mg, výtěžek 54 %) 2,3-bis-(methoxymethyl)-6-nitrofenolu a 2,3-bis(methoxymethyl)-4-nitrofenolu v podobě žluté pevné látky. Této směsi se používá v dalším stupni bez rozdělávání a čištění.

35

Po troškách se přidá zinek (1,13 g, 17 mmol) do roztoku nitrosloučeniny (329 mg, 1,44 mmol) v kyselině octové (5 ml) za chlazení vodou. Reakční směs se míchá po dobu 40 minut, reakční roztok se zředí ethylacetátem a zfiltruje se. Filtrát se neutralizuje vodným roztokem uhlíčitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 276 mg (výtěžek 89 %) 2:1 směsi 2-amino-5,6-bis(methoxymethyl)fenolu a 4-amino-2,3-bis(methoxymethyl)fenolu v podobě oleje. Této směsi se používá v dalším stupni bez rozdělávání a čištění.

40

45

Shora připravený aminofenol (276 mg, 1,29 mmol) se rozpustí v ethanolu (10 ml), přidá se O-ethylthiokarbonát draselný (228 mg, 1,42 mmol) a směs se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 16 hodin. Po ochlazení se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Zbytek se okyslí 2N kyselinou chlorovodíkovou a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě

50

(za použití jako elučního činidla systému hexan:aceton 5:3), čímž se získá 182 mg (výtěžek 59 %) 6,7-bis(methoxymethyl)-2-merkaptobenzoxazolu v podobě bledě hnědé pevné látky.

- 5 Způsobem podle příkladu 1 za použití shora připraveného 6,7-bis(methoxymethyl)-2-merkaptobenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 96 až 97 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3290, 2961, 1662, 1505, 1125.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,20 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,60–2,78 (8H, m), 2,84 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,00 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,22 (2H, s), 3,40 (6H, s), 3,48 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,63 (2H, s), 4,74 (2H, s), 7,18 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,60 (1H, br s).

- 15

ELMS m/z (relativ. intenzita): 568 (M^+), 330 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

- | | | | |
|---------------|---------|--------|--------|
| 20 vypočteno: | C 65,46 | H 7,80 | N 9,85 |
| nalezeno: | C 65,41 | H 7,75 | N 9,71 |

Příklad 101

- 25 Příprava 2-[4-[2-(6,7-bis(methoxymethyl)benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,4-bis(ethylthio)-6-methyl-3-pyridyl)acetamidu

Způsobem podle příkladu 89 za použití 6,7-bis(methoxyethyl)-2-merkaptobenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvých jehlic.

- 30

Teplota tání je 118 až 120 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3334, 2926, 1699, 1561, 1501.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

- 35 1,32 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,35 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,47 (3H, s), 2,64–2,69 (4H, m), 2,75–2,88 (4H, m), 2,85 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,93 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 3,15 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 3,20 (2H, s), 3,40 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,49 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,64 (2H, s), 4,7 (2H, s), 6,70 (1H, s), 7,34 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,53 (1H, br s).

ELMS m/z (relativ. intenzita): 619 (M^+), 381 (100).

- 40

Elementární analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3$

- | | | | |
|---------------|---------|--------|---------|
| 40 vypočteno: | C 56,19 | H 6,67 | N 11,30 |
| nalezeno: | C 56,27 | H 6,67 | N 11,19 |

- 45

Příklad 102

Příprava 2-[4-[2-(7-hydroxymethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

- 50 Pomalu se přikape se 1,0M roztok diisobutylaluminiumhydridu v toluenu (10 ml) v prostředí argonu při teplotě -78 °C do roztoku 2-merkaptobenzoxazolu (1,1 g, 5,0 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) a směs se míchá po dobu 30 minut. Při této teplotě se

pomalou přikape 1,0M roztok diisobutylaluminiumhydridu v toluenu (5 ml) a roztok se míchá po dobu 30 minut. Po ochlazení se do reakční směsi přidá zředěná kyselina chlorovodíková v rozkladu nadbytečného diisobutylaluminiumhydridu a reakční směs se extrahuje ethylacetátem. organická vrstva se promyje postupně zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Surový produkt se překrystaluje ze systému hexan:aceton:methanol, čímž se získá 848 mg (výtěžek 94 %) 7-hydroxymethyl-2-merkaptobenzoxazolu v podobě bezbarvých jehlic.

Způsobem podle příkladu 1 za použití 7-hydroxymethyl-2-merkaptobenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvých krystalů

Teplota tání je 138 až 139 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3331, 2962, 1657, 1507, 1427.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1,13 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,55–2,65 (8H, m), 2,79 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,05 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,11 (2H, s), 3,47 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,74 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,90 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,22 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,26 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,29 (1H, dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz), 8,77 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 510 (M^+), 316 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$

vypočteno: C 65,85 H 7,50 N 10,97

nalezeno: C 65,77 H 7,64 N 10,84

Příklad 103

Příprava 2-[4-[2-(7-(pyrazol-3-yl)-benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

Dimethylformamid dimethylacetal (146 mg, 1,2 mmol) se přikape do roztoku 2-[4-[2-(7-acetylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu (214 mg, 0,4 mmol) v dimethylformamidu (15 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu čtyř hodin. Reakční směs se nechá vychladnout a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vysuší se bezvodým síranem sodným, čímž se získá 245 mg surového 2-[4-[2-[7-(3-dimethylaminoakryloyl)benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu.

Do roztoku shora připraveného 2-[4-[2-[7-(3-dimethylaminoakryloyl)benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu (245 mg, 0,4 mmol) v methanolu (6 ml) se přidá kyselina octová (123 mg, 2,05 mmol) v hydrazinmonohydrát (102 mg, 2,05 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 15 hodin. Reakční roztok se zkoncentruje a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem sodným. Zbytek se čistí preparativní chromatografií v tenké vrstvě (za použití jako elučního činidla systému hexan:aceton 5:3), čímž se získá 129 mg (výtěžek 58 %) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 181 až 183 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3262, 2960, 2360, 1655, 1500.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,21 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,60–2,76 (8H, m), 2,87 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,01 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,23 (2H, s), 3,53 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,19 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,29 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,34 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,55 (1H, dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,71 (1H, dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz), 8,62 (1H, br s).

5

EIMS m/z (relativ. intenzita): 546 (M^+), 342 (100).

Elementární analýza pro $C_{30}H_{38}N_6O_2S$

vypočteno: C 65,91 H 7,01 N 15,37

10 nalezeno: C 65,89 H 7,06 N 15,22

Příklad 104

15 Příprava 2-[4-[2-(7-nitrobenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)-acetamidu

20 Uhlíčitán draselný (16,6 mg, 120,1 mmol) se přidá do roztoku 3-nitrosalicylové kyseliny (10 g, 54,6 mmol) v dimethylformamidu (100 ml) se přikape se benzylbromid (14,3 mg, 120,1 mmol) a směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje se etherem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 16,1 g (výtěžek 81 %) benzyl-2-benzyloxy-3-nitrobenzoátu v podobě hnědého oleje.

25 Do suspenze benzyl-2-benzyloxy-3-nitrobenzoátu (4,42 g, 12,2 mmol) v ethanolu (30 ml) se přidá vodný roztok (30 ml) hydroxidu draselného (1,37 g, 24,4 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu dvou hodin. Reakční roztok se zředí vodou, promyje se etherem, okyslí se 2N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se etherem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (90 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému hexan:aceton:kyselina octová 25:25:1) a surové krystaly se překrystalují ze systému aceton:hexan, čímž se získá 2,1 g (výtěžek 63 %) 2-benzyloxy-3-nitrobenzoové kyseliny v podobě bezbarvých krystalů.

35 Do roztoku 2-benzyloxy-3-nitrobenzoové kyseliny (2,1 g, 7,69 mmol) v *tert*-butanolu (70 ml) se přikape triethylamin (3,2 ml, 23,1 mmol) a difenylfosforilazid (1,7 ml, 7,69 mmol) za chlazení ledem a reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny. Reakční roztok se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje 2N vodným roztokem hydroxidu sodného, 2N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (90 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému hexan:aceton 5:1) čímž se získá 1,61 g (výtěžek 61%) *N-tert*-butoxykarbonyl-2-benzyloxy-3-nitroanilinu v podobě bledě žlutého oleje.

45 Do roztoku *N-tert*-butyloxykarbonyl-2-benzyloxy-3-nitroanilinu (1,41 g, 4,1 mmol) v trifluor-octové kyselině (30 ml) se přikape thioanisol (4,8 ml, 4 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 15 minut. Reakční roztok se zředí vodou, neutralizuje se 2N vodným roztokem hydroxidu sodného a nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (30 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému hexan:aceton 3:1), čímž se získá 430 mg (výtěžek 68 %) 2-amino-6-nitrofenolu v podobě červenopurpurových krystalů.

55 Do roztoku fenolové sloučeniny (430 mg, 2,8 mmol) v ethanolu (30 ml) se přidá *O*-ethylthio-karbonát draselný (497 mg, 3,1 mmol) a směs se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku po

dobu 12 hodin. Reakční směs se zředí vodou, okyselí se 2N kyselinou chlorovodíkovou a směs se extrahuje etherem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (30 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému chloroform:methanol 10:1), čímž se získá 381 mg (výtěžek 69 %) 2-merkaptó-7-nitrobenzoxazolu v podobě žlutých krystalů.

Způsobem podle příkladu 1 za použití 2-merkaptó-7-nitrobenzoxazolu místo 2-merkaptobenzoxazolu se získá žádaná sloučenina v podobě bledě žlutých jehlic.

Teplota tání je 153 až 155 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3437, 3226, 1662, 1532, 1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,21 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,65–2,70 (4H, m), 2,72–2,76 (4H, m), 2,88 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,00 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,22 (2H, s), 3,54 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,19 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,29 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,43 (1H, t, $J = 8,3$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz), 8,07 (1H, dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz), 8,60 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 525 (M^+), 125 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$

vypočteno:	C 61,69	H 6,71	N 13,32
nalezeno:	C 61,77	H 6,79	N 13,16

Příklad 105

Příprava 2-[4-[2-(7-nitrobenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-4-methoxyfenyl)acetamidu

Způsobem podle příkladu 104 za použití 2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-4-methoxyfenyl)acetamidu místo 2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu se získá žádaná sloučenina v podobě bledě žlutých jehlic.

Teplota tání je 165 až 166 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3271, 2963, 1659, 1600, 1534.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,19 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,65–2,71 (4H, m), 2,71–2,76 (4H, m), 2,88 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,97 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,20 (2, s), 3,54 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,81 (3H, s), 6,71 (2H, s), 7,43 (1H, dd, $J = 8,3, 7,9$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,45 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 555 (M^+), 70 (100).

Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_5$

vypočteno:	C 60,52	H 6,71	N 12,60
nalezeno:	C 60,49	H 6,71	N 12,58

Příklad 106

Příprava 2-[4-[2-(7-nitrobenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(ethylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamidu

Způsobem podle příkladu 104 za použití 2-[4-(2-(hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-N-[2,4-bis(ethylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamidu místo 2-[4-(2-(hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu se získá žádaná sloučenina v podobě bledě žluté amorfnní látky.

5 Teplota tání je 50 až 52 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3292, 2929, 2817, 1699, 1532.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,33 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,36 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,47 (3H, s), 2,64–2,70 (4H, m), 2,72–2,77 (4H, m), 2,88 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,93 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 3,54 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,16 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 3,19 (2H, s), 6,70 (1H, s), 7,43 (1H, dd, $J = 8,4, 7,9$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,52 (1H, br s).

Příklad 107

15 Příprava 2-[4-[2-(7-nitrobenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(isopropylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamidu

Způsobem podle příkladu 104 za použití 2-[4-(2-(hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-N-[2,4-bis(isopropylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamidu místo 2-[4-(2-(hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu se získá žádaná sloučenina v podobě bledě žluté amorfnní látky.

Teplota tání je 57 až 59 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3299, 2962, 2818, 1702, 1559.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

25 1,35 (6H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,36 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,46 (3H, s), 2,64–2,69 (4H, m), 2,72–2,76 (4H, m), 2,89 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,18 (2H, s), 3,50 (1H, sept, $J = 6,7$ Hz), 3,55 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 4,02 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz), 6,75 (1H, s), 7,43 (1H, dd, $J = 8,3, 7,9$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,50 (1H, br s).

30 EIMS m/z (relativ. intenzita): 604 (M^+), 409 (100).

Příklad 108

35 Příprava 2-[4-[2-(7-nitrobenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-nitrofenyl)acetamidu

Způsobem podle příkladu 104 za použití 2-[4-(2-(hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-N-(2,6-diisopropyl-3-nitrofenyl)acetamidu místo 2-[4-(2-(hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu se získá žádaná sloučenina v podobě bledě žluté amorfnní látky.

40 Teplota tání je 70 až 72 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3290, 2966, 2820, 1683, 1530.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

45 1,22 (6H, d, $J = 6,5$ Hz), 1,32 (6H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,60–2,85 (8H, m), 2,89 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,99 (1H, sept, $J = 6,5$ Hz), 3,23 (2H, s), 3,26 (1H, sept, $J = 7,2$ Hz), 3,54 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,30 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 8,3, 8,0$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,79 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 570 (M^+), 321 (100).

50

Příklad 109

Příprava 2-[4-[2-(5-chlor-7-isopropyl-4-methylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(ethylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamidu

5

Způsobem podle příkladu 97 za použití 2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-N-(2,4-bis(ethylthio)-6-methyl-3-pyridyl)acetamidu místo 2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvých jehlic.

10

Teplota tání je 120 až 122 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3301, 2968, 1690, 1481, 1216.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,32 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,33 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,35 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,47 (3H, s), 2,66–2,71 (4H, m), 2,75–2,81 (4H, m), 2,86 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,93 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 3,15 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 3,20 (2H, s), 3,22 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,49 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 6,70 (1H, s), 7,07 (1H? s), 8,53 (1H, br s).

15

EIMS m/z (relativ. intenzita): 621 (M^+), 368 (100).

20

Elementární analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}_3$

vypočteno: C 55,97 H 6,48 N 11,25

nalezeno: C 56,26 H 6,40 N 11,17

25

Příklad 110

Příprava 2-[4-[3-(5-chlor-7-isopropyl-4-methylbenzoxazol-2-ylthio)propyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropyl-3-ethoxyfenyl)-acetamidu

30

N,N-Diisopropylethylamin (513 mg, 3,97 mmol) a roztok trimethylsilyldiazomethanu v hexanu (2,0M, 2,0 ml, 3,97 mmol) se přidá do roztoku N-(2,6-diisopropyl-3-hydroxyfenyl)-2-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]acetamidu (500 mg, 1,32 mmol) ve směsném rozpouštědle sestávajícím z methanolu (8 ml) a z acetonitrilu (12 ml) a směs se míchá po dobu čtyř dnů. Po ukončení reakce se rozpouštědlo odpaří. Zbytek se alkalizuje přidáním vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (za použití jako elučního činidla systému chloroform:methanol 10:1), čímž se získá 449 mg (výtěžek 87 %) N-(2,6-diisopropyl-3-methoxyfenyl)-2-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]acetamidu.

35

40

Do roztoku alkoholu (150 mg, 0,38 mmol) v tetrahydrofuranu (3 ml) se přidá triethylamin (50 mg, 0,50 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (5 mg, 0,04 mmol) a posléze se přikape methansulfonylchlorid (53 mg, 0,46 mmol) za chlazení ledem a za míchání a směs se míchá po dobu 30 minut. Po ukončení reakce se reakční roztok zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v dimethylformamidu (5 ml), přidá se 5-chlor-7-isopropyl-2-merkapt-4-methylbenzoxazol (93 mg, 0,38 mmol), uhličitan draselný (64 mg, 0,46 mmol) a 18-crown-6 (10 mg, 0,04 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu jedné hodiny. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (eluční činidlo systém chloroform:methanol 50:1) a získané krystaly se překrystalují ze systému ethylacetát:hexan, čímž se získá 91 mg (výtěžek 39 %) žádané sloučeniny v podobě bezbarvých práškovitých krystalů. Teplota tání je 126 až 127 °C.

50

IR (KBr) cm^{-1} : 3288, 2962, 1663, 1501, 1491.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,18 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,30 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,33 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,92 (2H, quint, $J = 7,0$ Hz), 2,50–2,60 (4H, m), 2,52 (3H, s), 2,54 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,70–2,79 (4H, m), 2,92 (1H, sept, $J = 6,9$ Hz), 3,13–3,26 (2H, m), 3,21 (2H, s), 3,36 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,80 (3H, s), 6,84 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,07 (1H, s), 7,12 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,59 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 616 ($M^+ + 1$), 139 (100).

Příklad 111

Příprava N-(2,6-diisopropyl-3-methoxyfenyl)-2-[4-[3-(7-trifluormethylbenzoxazol-2-ylthio)-propyl]piperazin-1-yl]acetamidu

Způsobem podle příkladu 110 za použití 2-merkapt-7-trifluormethylbenzoxazolu místo 5-chlor-7-isopropyl-2-merkapt-4-methylbenzoxazolu se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvých práškovitých krystalů.

Teplota tání je 139 až 141 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3278, 2960, 1664, 1506, 1332.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,17 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,30 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,06 (2H, quint, $J = 6,9$ Hz), 2,50–2,60 (4H, m), 2,55 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,71–2,78 (4H, m), 2,92 (1H, sept, $J = 6,9$ Hz), 3,18 (1H, sept, $J = 6,9$ Hz), 3,212 (2H, s), 3,39 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,80 (3H, s), 6,84 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,38 (1H, m), 7,47 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,60 (1H, br s).

Příklad 112

Příprava 2-[4-[2-(7-methylthiobenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

Rozpustí se N-*tert*-butoxykarbonyl-2-benzyloxy-3-nitroanilin (9,37 g, 27,2 mmol) v methanolu (150 ml), přidá se monohydrát *p*-toluensulfonové kyseliny (7,84 g, 45,5 mmol) a smě se míchá při teplotě 50 °C po dobu 12 hodin. Reakční roztok se neutralizuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (50 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému hexan:ethylacetát 6:1), čímž se získá 6,44 g (výťažek 96,9 %) 2-benzyloxy-3-nitroanilinu v podobě bledě žluto hnědého oleje.

Do získaného 2-benzyloxy-3-nitroanilinu (5,80 g, 23,7 mmol) se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (10 ml) za chlazení ledem a za míchání se přikape v průběhu 10 minut do získané suspenze roztok dusitanu sodného (4,27 g, 61,9 mmol) ve vodě (5 ml). Reakční roztok se míchá po dobu jedné hodiny na ledové lázni, hodnota pH se nastaví na 7 nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného, přidá se thiomethoxid sodný (2,00 g, 28,5 mmol) a reakční směs se míchá po dobu 5 minut. Reakční směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu dalších 10 minut, nechá se vychladnout na teplotu místnosti a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (150 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému hexan:benzen 2:1) a získané surové krystaly se pře-

krystalují ze systému ethylacetát:hexan, čímž se získá 0,87 g (výtěžek 19,8 %) 2-methylthio-6-nitrofenolu v podobě bledě žluto hnědých jehlic.

2-Methylthio-6-nitrofenol (290 mg, 1,57 mmol) se rozpustí v kyselině octové (13 ml) a přidá se koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,3 ml) za chlazení vodou a zinkový prášek (411 mg, 6,28 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 15 minut, zfiltruje se a filtrát se neutralizuje 2N roztokem hydroxidu sodného a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (20 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému hexan:ethylacetát 1:1), čímž se získá 230 mg (výtěžek 94 %) 2-amino-6-methylthiofenolu v podobě bledě hnědých jehlic.

Do roztoku 2-amino-6-methylthiofenolu (230 mg, 1,48 mmol) v ethanolu (30 ml) se přidá O-ethylthiokarbonát draselný (285 mg, 1,78 mmol) a směs se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 12 hodin. Reakční směs se zředí vodou, okyselí se 2N kyselinou chlorovodíkovou a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (25 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému hexan:ethylacetát 2:1), čímž se získá 224 mg (výtěžek 77 %) 2-merkpto-7-methylthiobenzoxazolu v podobě žlutých krystalů.

Způsobem podle příkladu 1 za použití 2-merkpto-7-methylthiobenzoxazolu místo 2-merkptobenzoxazolu se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvých jehlic.

Teplota tání je 120 až 121 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3247, 2960, 1660, 1499, 1414.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,20 (12H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,59 (3H, s), 2,60–2,78 (8H, m), 2,85 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,00 (2H, sept, $J = 7,0$ Hz), 3,21 (2H, s), 3,49 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,13–7,31 (5H, m), 7,40 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,61 (1H, br s).

EIMS m/z (relativ. intenzita): 526 (M^+), 125 (100).

Příklad 113

Příprava 2-[4-[2-(7-methansulfonylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-(2,6-diisopropylfenyl)acetamidu

Tetrahydrát perboritanu sodného (640 mg, 4,16 mmol) se přidá do roztoku 2-methylthio-6-nitrofenolu (120 mg, 0,648 mmol) v kyselině octové (6 ml) a směs se míchá při teplotě 55 °C po dobu čtyř hodin. Zbytek po zkoncentrování roztoku se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (50 g silikagel, za použití jako elučního činidla systému chloroform $\rightarrow$ chloroform:methanol 50:1 $\rightarrow$ chloroform:hexan:methanol 4:1) a zbytek se suspenduje v kyselině octové (12 ml), za chlazení ledovou vodou se přidá zinek (450 mg, 6,88 mmol) a koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,2 ml), směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu 20 minut. Reakční roztok se neutralizuje přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí preparativní chromatografií v tenké vrstvě (za použití jako elučního činidla systému chloroform:methanol 10:1), čímž se získá 26 mg (výtěžek 21 %) 2-amino-6-methansulfonylphenolu v podobě hnědého oleje.

Přidá se O-ethylthiokarbonát draselný (67,3 mg, 0,420 mmol) za roztoku 2-amino-6-methansulfonylphenolu (25,5 mg, 0,136 mmol) v ethanolu (8 ml), smě se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku za míchání po dobu devět hodin. Reakční roztok se zkoncentruje, do zbytku se
 5 přidá 1N kyselina chlorovodíková k úpravě hodnoty pH roztoku na 4 a směs se extrahuje chloroformem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci (2,5 g silikagelu, za použití jako elučního činidla systému chloroform:methanol 10:1), čímž se získá 29,4 mg (výtěžek 94,4 %) 2-merkpto-7-methansulfonylbenzoxazolu v podobě hnědé pevné látky, který se překrystaluje ze systému methanol:chloroform:ether za získání žádané sloučeniny v podobě hnědých krystalů.

Způsobem podle příkladu 1 za použití 2-merkpto-7-methansulfonylbenzoxazolu místo 2-merkptobenzoxazolu se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvých krystalů.

15 Teplota tání je 125 až 128 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3449, 1660, 1503, 1426, 1322.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,21 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,66–2,71 (4H, m), 2,74–2,81 (4H, m), 2,86 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,00
 20 (2H, sept, $J = 6,8$ Hz), 3,22 (2H, s), 3,26 (3H, s), 3,53 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,29 (1H, dd, $J = 8,3, 7,3$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,78 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,84 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 8,60 (1H, br s).

25 Průmyslová využitelnost

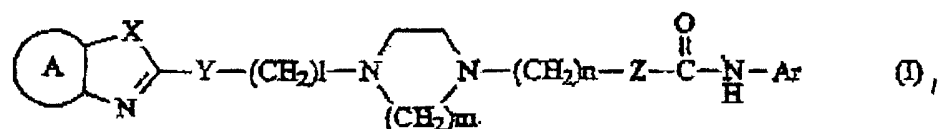
Derivát cyklického diaminu jakožto inhibitor ACAT bránící přenosu intracelulárního cholesterolu snižují cholesterol v krvi nebo potlačují pění makrofágu pro výrobu farmaceutických prostředků léčení a prevenci chorob, jako jsou hyperlipemie, arterioskleróza, cervikální a
 30 mozková arterioskleróza, cerebrovaskulární poruchy, ischemická kardiopathie, koronární arterioskleróza, nefroskleróza, arteriosklerózní nefroskleróza, arteriokapilární sklerotická nefroskleróza, maligní nefroskleróza, ischemická entheropatie, akutní okluze mesenterické cévy, chronická mesenterická angina, ischemická colitis, aneurisma aorty a arteriosklerosis obliterans (ASO).

35

PATENTOVÉ NÁROKY

40

1. Derivát cyklického diaminu obecného vzorce I



kde znamená

45 X iminoskupinu, atom kyslíku nebo síry,

Y skupinu $\text{---NR}_1\text{---}$, atom kyslíku nebo atom síry, skupinu sulfoxidovou nebo sulfonovou,

Z jednoduchou vazbu nebo skupinu $\text{---NR}_2\text{---}$,

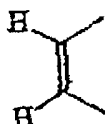
50

5 R₁ atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou šestičlennou aromatickou uhlovodíkovou skupinu nebo pětičlennou až sedmičlennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden až tři atomy ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, dusíku a síry nebo popřípadě substituovanou silylalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem,

10 R₂ atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou šestičlennou aromatickou uhlovodíkovou skupinu nebo pětičlennou až sedmičlennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden až tři atomy ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, dusíku a síry nebo popřípadě substituovanou silylalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem,



15 i) skupinu vzorce



ii) nesubstituovaný dvojbazný zbytek benzenu, pyridinu, cyklohexanu nebo naftalenu,

iii) substituovaný dvojbazný zbytek benzenu, pyridinu, cyklohexanu nebo naftalenu,

20 přičemž

případné substituenty alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem jsou voleny ze souboru W1,

25 případné substituenty šestičlenné aromatické uhlovodíkové skupiny a pětičlenné až sedmičlenné heterocyklické skupiny jsou voleny ze souboru W2 a

případné substituenty dvojbazného zbytku jsou voleny ze souboru W3, kde znamená

30 W1 skupinu hydroxylovou, alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylthioskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, atom halogenu, aminoskupinu nebo nitroskupinu,

40 W2 popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou alkoxy skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou alkylthioskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, nitroskupinu, skupinu kyseliny fosforečné, dialkoxyfosforyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu

s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, sulfonamid skupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoskupinu a alkylendioxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem,

- 5 W3 popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, případně substituovanou alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylthioskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, skupinu kyseliny fosforečné, kyanoskupinu, nitro skupinu, sulfonamid skupinu, popřípadě substituovanou aminoskupinu, popřípadě substituovanou aminoalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou silylalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovaný zbytek nenasycené nebo nenasycené pětičlenné až sedmičlenné heterocyklické skupiny s jedním až čtyřmi heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, dusíku a síry nebo alkylendioxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem,

a přičemž

- 25 případné substituenty skupiny W2 a W3 jiných než substituovaná aminoskupina, substituovaná aminoalkylová skupina a substituovaná silylalkylová skupina W2 a W3 jsou voleny ze skupiny W1,

- 30 případné substituenty substituované aminoskupiny a substituované aminoalkylové skupiny W2 a W3 jsou voleny ze souboru skupiny W4 a

případné substituenty substituované silylalkylové skupiny W2 a W3 jsou voleny ze skupiny W5, kde znamená

- 35 W4 alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou šestičlennou aromatickou uhlovodíkovou skupinu nebo pětičlennou až sedmičlennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden až tři atomy ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, dusíku a síry a popřípadě substituovanou aralkylovou skupinu se 7 až 20 atomy uhlíku, dvě skupiny W4 jako aminoskupiny vytvářejí popřípadě pětičlenný až sedmičlenný popřípadě substituovaný kruh spolu s atomem dusíku aminoskupiny, přičemž alespoň jeden atom uhlíku může být nahrazen atomem kyslíku, dusíku nebo síry a případné substituenty skupiny W4 jsou voleny ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylthioskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitro skupinu, skupinu kyseliny fosforečné, dialkoxyfosforyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, sulfonamid skupinu, aminoskupinu a alkylendioxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem a

W5 alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, šestičlennou aromatickou uhlovodíkovou skupinu nebo pětičlennou až sedmičlennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden až tři atomy ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, dusíku a síry a aralkylovou skupinu se 7 až 20 atomy uhlíku,

5

Ar popřípadě substituovanou šestičlennou aromatickou uhlovodíkovou skupinu nebo pětičlennou až sedmičlennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden až tři atomy ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, dusíku a síry, přičemž případné substituenty skupiny Ar jsou voleny ze souboru skupiny W2,

10

l 1 až 10,

m 2 nebo 3,

n 1 až 3,

jeho soli nebo solváty.

15

2. Derivát cyklického diaminu podle nároku 1, obecného vzorce I, kde znamená

20

Ar skupinu fenylovou, pyridylovou nebo pyrimidinylovou, které jsou popřípadě substituovány jedním až čtyřmi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, popřípadě substituovanou alkoxy skupinu, alkylthioskupinu, skupinu alkylsulfinylovou, alkylsulfonylovou, alkylsulfonyloxyskupinu, popřípadě substituovanou alkylkarbonylovou skupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylkarbonyloxyskupinu, nitro skupinu, skupinu fosforečné kyseliny, dialkoxyfosforyloxyskupinu, sulfonamid skupinu, popřípadě substituovanou aminoskupinu a alkylendioxy skupinu, přičemž alkylové, alkoxy a alkylenový podíl obsahuje vždy 1 až 8 atomů uhlíku a případné substituenty a ostatní skupiny mají význam v nároku 1,

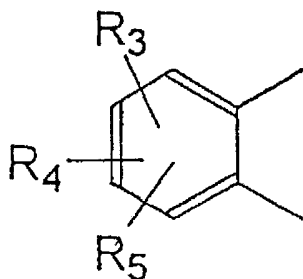
25

jeho soli nebo solváty,

3. Deriváty cyklického diaminu podle nároku 2, obecného vzorce I, kde znamená



skupinu vzorce



30

kde znamená

35

R₃, R₄ a R₅ na sobě nezávisle atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkoxy skupinu, popřípadě substituovanou alkylkarbonyloxyskupinu, alkylthioskupinu, skupinu alkylsulfinylovou, alkylsulfonylovou, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, karboxyskupinu, skupinu alkoxykarbonylovou, hydroxyalkylovou, skupinu fosforečné kyseliny, kyanoskupinu, nitroskupinu, sulfonamid skupinu, popřípadě substituovanou aminoalkylovou skupinu, popřípadě substituovanou silylalkylovou skupinu nebo zbytek heterocyklické skupiny nebo dva ze symbolů R₃, R₄ a R₅ spolu vytvářejí alkylendioxyskupinu, přičemž alkylový, alkoxy a alkylenový podíl obsahuje vždy 1 až 8 atomů uhlíku a případné substituenty a ostatní skupiny mají význam uvedený v nároku 2,

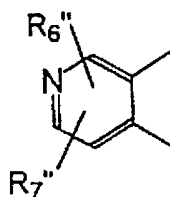
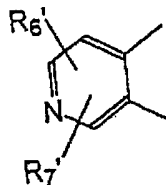
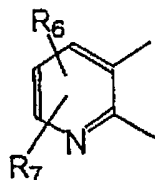
40

jeho soli nebo solváty.

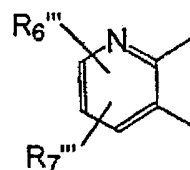
4. Derivát cyklického diaminu podle nároku 2, obecného vzorce I, kde znamená



skupinu vzorce



nebo



- 5 kde znamená

R_6 a R_7 , $R_{6'}$ a $R_{7'}$, $R_{6''}$ a $R_{7''}$, $R_{6'''}$ a $R_{7'''}$ na sobě nezávisle atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkoxy skupinu, popřípadě substituovanou alkylkarbonyloxy skupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, karboxy skupinu, skupinu alkoxykarbonylovou, hydroxyalkylovou, skupinu fosforečné kyseliny, sulfonamid skupinu, popřípadě substituovanou aminoskupinu, popřípadě substituovanou aminoalkylovou skupinu, popřípadě substituovanou silylalkylovou skupinu nebo zbytek heterocyklické skupiny nebo dva ze symbolů R_6 a R_7 , $R_{6'}$ a $R_{7'}$, $R_{6''}$ a $R_{7''}$, $R_{6'''}$ a $R_{7'''}$ spolu vytvářejí alkylen-dioxy skupinu, přičemž alkylový, alkoxy a alkylenový podíl obsahuje vždy 1 až 8 atomů uhlíku a případné substituenty a ostatní skupiny mají význam uvedený v nároku 2,

jeho soli nebo solváty.

5. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že jako účinnou látku obsahuje derivát cyklického diaminu podle nároku 1 až 4 nebo jeho soli nebo solváty.

6. Farmaceutický prostředek podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že obsahuje farmaceuticky účinné množství derivátu cyklického diaminu podle nároku 1 až 4 nebo jeho soli nebo solvátu a farmaceuticky přijatelný nosič.

7. Použití derivátu cyklického diaminu podle nároku 1 až 4 nebo jeho solí nebo solvátů jako ACAT inhibitoru pro přípravu farmaceutického prostředku bránícího přenosu intracelulárního cholesterolu, snižujícího cholesterol v krvi nebo potlačujícího pění makrofágu.

8. Použití podle nároku 7 pro výrobu léčiva pro léčení nebo prevenci hyperlipemie, arteriosklerózy, cervikální a cerebrální arteriosklerózy, mozkocévních poruch, ischemické kardiopatie, ischemické entheropatie, koronární arteriosklerózy, nefrosklerózy, arteriosklerotické nefrosklerózy, arteriokapilární sklerotické nefrosklerózy, maligní nefrosklerózy, ischemické entheropatie, akutní okluze mezenterických cév, chronické mezenterické anginy, ischemické kolitidy, aneurisma aorty a arteriosklerotické obliterace.

Konec dokumentu