



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

217994
(11) (B2)

[51] Int. Cl.³
C 07 D 277/10

[22] Přihlášeno 25 03 81
[21] [PV 2181-81]

[32] [31] [33] Právo přednosti od 02 04 80
[136591] Spojené státy americké

[40] Zveřejněno 26 02 82

[45] Vydáno 15 01 85

[72]
Autor vynálezu MATSUMOTO KEN, KOH HO PETER PECK, INDIANAPOLIS, INDIANA
(Sp. st. a.)

[73]
Majitel patentu ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby substituovaných triarylthiazolových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových triarylthiazolových derivátů. Tyto sloučeniny vykazují farmakologickou účinnost jako inhibitory prostaglandin-synthetasy, analgetická činidla, protizánětlivá činidla, antiartritická činidla, antipyretická činidla a antithrombotická činidla.

Určité diarylthiazolové deriváty jsou užitečné jako protizánětlivá činidla. V americkém patentovém spisu č. 3 476 766 popisuje Brown použití 2,4-diarylthiazolů, substituovaných v poloze 5 zbytkem karboxylové kyseliny nebo jejího derivátu, jako protizánětlivých činidel. Protizánětlivá účinnost je rovněž uváděna pro 2,5- a 4,5-diarylthiazoly které jsou substituovány v poloze 2 nebo 4 zbytkem alifatické kyseliny (viz americký patentový spis č. 3 506 679). Tři americké patentové spisy č. [3 458 526, 3 558 644 a 3 560 514] popisují použití 2-subst.-4,5-bis-(4-methoxyfenyl)thiazolů jako protizánětlivých činidel.

Diarylthiazolové sloučeniny mohou být rovněž užitečné jako antithrombotická činidla, jak je popsáno v americkém patentovém spisu č. 4 168 315. Jako látky použitelné k potlačování shlukování krevních destiček jsou popsány zejména 4,5-bis(4-methoxyfenyl)thiazoly.

Některé triarylthiazolové deriváty jsou

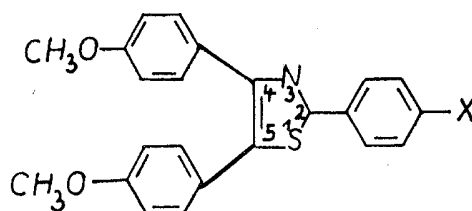
2

popsány v literatuře, pro tyto látky však není uváděno žádné použití. Mezi známé triarylthiazolové deriváty náleží 2,5-bis(4-fluorfenyl)-4-fenylthiazol, 2-(4-nitrofenyl)-4,5-bis(fenyl)thiazol, trifenylthiazol a 2-fenyl-4,5-bis(4-chlorfenyl)thiazol.

Triaryloxazolové deriváty jsou popsány v -fluorfenyl)-4,5-bis(4-methoxyfenyl)imidazol, jsou popsány v evropské přihlášce vynálezu č. 5219 jako analgetická činidla, protizánětlivá činidla, antipyretická činidla, inhibitory prostaglandin-synthetasy a inhibitory shlukování trombocytů.

Triaryloxazolové deriváty jsou popsány v CA 56:8719d jako prostředky k ochraně proti působení světla a jako optická zjasňovadla.

Vynález konkrétně popisuje způsob výroby sloučenin obecného vzorce I

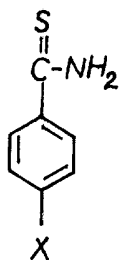


(1)

ve kterém

X znamená atom vodíku, bromu, chloru nebo fluoru,

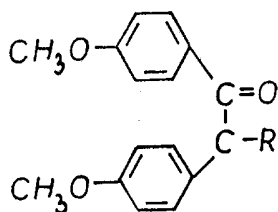
vyznačující se tím, že se thiobenzamid obecného vzorce II



(II)

ve kterém

X má shora uvedený význam, nechá reagovat s dimethoxysubstituovaným benzoinem obecného vzorce III



(III)

ve kterém

R představuje hydroxylovou skupinu nebo atom chloru,

v organickém rozpouštědle při teplotě od 20 °C do 150 °C, přičemž v případě, že R znamená hydroxylovou skupinu, provádí se reakce v přítomnosti kyselého katalyzátoru.

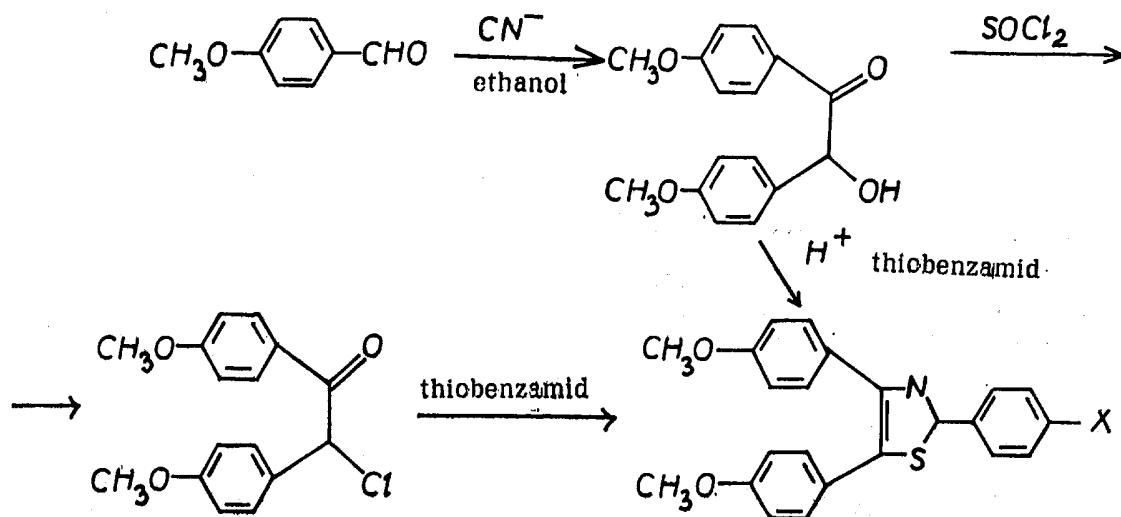
Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu jsou užitečné jako inhibitory prostaglandin-synthetasy, analgetická činidla, protizánětlivá činidla, antiarthritická činidla, antipyretická činidla a antithrombotická činidla. Popisované sloučeniny jsou zvláště užitečné jako analgetická činidla. Vynález rovněž popisuje farmaceutický prostředek obsahující účinné množství sloučeniny obecného vzorce I v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelnou nosnou nebo/a pomocnou látkou.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu odpovídající shora uvedenému obecnému vzorci I zahrnují následující látky:

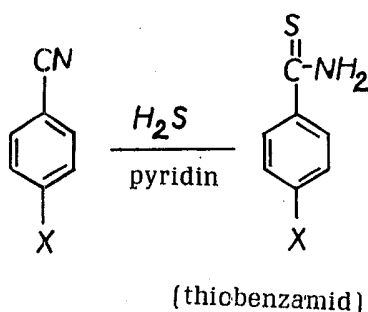
2-fenyl-4,5-bis(4-methoxyfenyl)thiazol,
2-(4-bromfenyl)-4,5-bis(4-methoxyfenyl)-thiazol,
2-(4-chlorfenyl)-4,5-bis(4-methoxyfenyl)-thiazol a
2-(4-fluorfenyl)-4,5-bis(4-methoxyfenyl)-thiazol.

Výhodnou sloučeninou je 2-(4-fluorfenyl)-4,5-bis(4-methoxyfenyl)thiazol.

Triarylthiazolové deriváty se v souladu s vynálezem obecně připravují ve smyslu následujícího reakčního schématu:



Výchozí thiobenzamid je možno připravit následovně:



p-methoxybenzaldehyd se nechá reagovat s kyanidem alkalického kovu v alkoholovém roztoku, za vzniku odpovídajícího dimethoxysubstituovaného benzoinu. Mezi typické alkoholy náleží ethanol, methanol, butanol, isopropanol, terc.butanol apod., s výhodou ethanol. Tuto reakci, která se označuje jako benzoinová kondenzace, je možno nalézt v Organic Reactions 4, 269 [1948].

Dimethoxysubstituovaný benzoin (anisoín) se pak chloruje thionylchloridem, chloridem fosforečným nebo chloridem fosforitým na substituovaný desylchlorid (2-chlor-2-fenylacetofenon). Při této reakci je výhodná, nikoli však nezbytná, přítomnost báze, jako pyridinu, 2,6-lutidinu nebo triethylaminu. Reakci je možno provádět v rozpouštědle, jako v benzenu, toluenu, tetrahydrofuranu, chloroformu apod., nebo v přítomnosti jak rozpouštědla, tak báze. Typické reakční teploty se pohybují zhruba od 0 °C do 150 °C, s výhodou okolo 50 °C. Typické reakční doby se pohybují zhruba od 2 do 4 hodin.

Thiobenzamid používaný ke kondenzaci s desylchloridem je možno připravit dvěma metodami. První z těchto metod spočívá v reakci odpovídajícího nitrilu se sirovodíkem v přítomnosti silné báze, jako triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, N-methylpyrrolidinu nebo N-methylpiperidinu. Výhodnou bází je triethylamin. Mezi typická rozpouštědla používaná k této reakci náleží pyridin, 2,6-lutidin, chloroform, tetrahydrofuran, methylenchlorid, toluen, xylol apod., přičemž výhodným rozpouštědlem je pyridin. Reakci je možno provádět při teplotě pohybující se zhruba od teploty místnosti do 300 °C, a to v závislosti na povaze reakčních složek.

Druhá metoda přípravy thiobenzamidů spočívá v reakci příslušného nitrilu se zdrojem sirovodíku za zahřevu v přítomnosti zdroje protonů. Jako zdroj sirovodíku může sloužit thioacetamid, thiopropionamid, thiobutyramid, thiobenzamid apod., s výhodou thioacetamid. K reakci je třeba použít alespoň molární množství thioacetamidu, lze však pracovat i s nadbytkem thioacetamidu. Mezi zdroje protonů náleží kyseliny, jako kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina

na p-toluensulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina trifluoroctová apod. Tato reakce se provádí v rozpouštědlech, jako v dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, tetrahydrofuranu, chloroformu, toluenu apod., při teplotě pohybující se zhruba od 25 °C do 100 °C. Kondenzace substituovaného thiobenzamidu se substituovaným desylchloridem se provádí v rozpouštědle, jako v dioxanu, tetrahydrofuranu, ethanolu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, benzenu, toluenu, chloroformu, methylenchloridu nebo etheru. Výhodnými rozpouštědly jsou dioxan, tetrahydrofuran, ethanol a toluen. Kondenzaci je možno provádět při teplotě pohybující se zhruba od 20 °C do 150 °C, s výhodou okolo 100 °C. Doba zahřívání se mění v závislosti na použité teplotě, s výhodou se však pohybuje mezi 2 a 3 hodinami.

Sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu mohou rovněž vznikat ze substituovaného benzoinového derivátu bez tvorby desylchloridu, a to přímou reakcí benzoinu se substituovaným thiobenzamidem za použití kyselého katalyzátoru. Mezi typické kyselé katalyzátory náleží kyselina sírová, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina p-toluensulfonová, kyselina trifluoroctová a podobné silné kyseliny. Reakce se provádí v rozpouštědle, jako v dioxanu, toluenu, tetrahydrofuranu, chloroformu, benzenu, popřípadě xylenu, s výhodou v dioxanu nebo toluenu. Reakční teplota se může pohybovat zhruba od 20 °C do 150 °C, přičemž výhodné teplotní rozmezí činí cca 60 až 150 °C. Reakční doba se může pohybovat od několika hodin do několika dnů, přednost se však dává kratším reakčním dobám.

Následující příklady ilustrují přípravu thiazolových derivátů podle vynálezu. Tyto příklady pouze ilustrují sloučeniny spadající do rozsahu vynálezu a způsoby obvykle používané k jejich přípravě, v žádném případě však rozsah vynálezu neomezuji.

Příprava 1

4,4'-dimethoxydesylchlorid

Do kádinky se vnese 100 g (0,37 molu) anisoínu a 45 ml (0,55 molu) pyridinu, a směs se zahřívá až do úplného rozpuštění anisoínu. Po ochlazení kádinky v ledu se vytvoří pevná látka, která se roztří a k směsi se za míchání přidá 36 ml (0,50 molu) thionylchloridu, čímž vznikne kapalná reakční směs. Po 1 hodině se přidá 250 ml vody, organické látky se extrahují etherem, extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se na surový olejovitý materiál. Většina tohoto olejovitého materiálu se vyjme etherem a vzniklá pevná látka se odfiltruje. Po ochlazení se vyloučí žlutohnědý pevný materiál, který se

odfiltruje a překrystaluje se z etheru. Získá se 37,9 g (36 %) pevného produktu o teplotě tání 80 až 81 °C.

NMR spektrum (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

3,80, 3,82 (singlet, 6H, methoxyskupiny),
6,30 (singlet, 1H, methinové seskupení),
7,40 (multiplet, 8H, fenylové protony).

Pro $C_{16}H_{15}ClO_3$

vypočteno:

66,10 % C, 5,20 % H, 12,19 % Cl,

nalezeno:

66,33 % C, 5,49 % H, 12,22 % Cl.

Příprava 2

4-fluorthiobenzamid

100 g (0,826 molu) 4-fluorbenzonitrilu se rozpustí v 500 ml pyridinu a 116 ml triethylaminu a do roztoku se při teplotě místnosti cca 3,5 hodiny uvádí proud plynného sirovodíku. Výsledná směs se vylíje do vody s ledem, vyloučený žlutý pevný materiál se odfiltruje a vysuší se ve vakuu při teplotě 65 °C. Získá se 107,5 g (výtěžek 84 procent) produktu o teplotě tání 145 až 147° Celsia.

Pro C_7H_6FNS

vypočteno:

54,18 % C, 3,90 % H, 9,03 % N,

nalezeno:

53,95 % C, 4,10 % H, 9,22 % N.

Příprava 3

Thiobenzamid

Za použití postupu popsaného v přípravě 2 se ze 103 g (1,0 molu) benzonitrilu jako výchozí látky připraví thiobenzamid. Získá se 74,4 g (54 %) produktu o teplotě tání 114,5 až 117 °C. Hmotnostní spektrum obsahuje očekávaný molekulární iont při $m/e = 137$.

Pro C_7H_7NS

vypočteno:

61,28 % C, 5,14 % H, 10,21 % N,

nalezeno:

61,43 % C, 5,44 % H, 10,48 % N.

Příprava 4

4-chlorthiobenzamid

Postupem podle přípravy 2 se za použití 25 g (0,187 molu) 4-chlorbenzonitrilu ja-

ko výchozí látky připraví 4-chlorthiobenzamid. Získá se 15,4 g (výtěžek 48 %) produktu o teplotě tání 128 až 130,5 °C. Hmotnostní spektrum obsahuje očekávaný molekulární iont při $m/e = 171$.

Pro C_7H_6ClNS

vypočteno:

48,98 % C, 3,52 % H, 8,16 % N,

nalezeno:

49,02 % C, 3,54 % H, 8,30 % N.

Příprava 5

4-bromthiobenzamid

Postupem podle přípravy 2 se za použití 25 g (0,137 molu) 4-brombenzonitrilu jako výchozí látky připraví 4-bromthiobenzamid. Získá se 15,8 g (výtěžek 53 %) produktu o teplotě tání 142 až 144 °C. Hmotnostní spektrum obsahuje očekávané molekulární ionty při $m/e = 215$ a 217.

Pro C_7H_6BrNS

vypočteno:

38,91 % C, 2,80 % H, 6,48 % N,

nalezeno:

39,16 % C, 2,90 % H, 6,24 % N.

Příklad 1

2-(4-bromfenyl)-4,5-bis(4-methoxyfenyl)thiazol

7,43 g (0,034 molu) 4-bromthiobenzamidu se za zahřevu na cca 60 °C rozpustí v 50 ml dioxanu, pak se přidá 10,0 g (0,034 molu) 4,4'-dimethoxydesylchloridu v 50 ml dioxanu, směs se 2 hodiny zahřívá na 100 °C, načež se ochladí a okyselí se 1 N kyselinou chlorovodíkovou. Většina dioxanu se odpaří ve vakuu, vyloučený pevný materiál se odfiltruje a vyčistí se chromatografií na 400 gramech silikagelu za použití benzenu jako elučního činidla. Získá se 8,83 g (výtěžek 57 %) produktu o teplotě tání 155 až 157° Celsia. Hmotnostní spektrum obsahuje očekávané molekulární ionty při $m/e = 451$ a 453.

NMR spektrum (deuterovaný chloroform, hodnoty δ v ppm):

3,80 (singlet, 6H, methoxyskupiny),
7,40 (multiplet, 12H, protony fenylových zbytků).

Pro $C_{23}H_{18}BrNO_2S$

vypočteno:

61,07 % C, 4,01 % H, 3,10 % N,
7,09 % S, 17,66 % Br,

nalezeno:

61,32 % C, 3,71 % H, 3,27 % N,
7,00 % S, 17,90 % Br.

Příklad 2

2-(4-fluorfenyl)-4,5-bis(4-methoxyfenyl)thiazol

Postupem podle příkladu 1 se za použití 5,34 g [0,034 molu] 4-fluorthiobenzamidu a 10,0 g [0,034 molu] 4,4'-dimethoxydesylchloridu jako výchozích látek připraví 2-(4-fluorfenyl)-4,5-bis(4-methoxyfenyl)thiazol. Získá se 6,74 g (výtěžek 50 %) produktu o teplotě tání 140 až 142 °C (po chromatografii na silikagelu). Hmotnostní spektrum obsahuje očekávaný molekulární iont při $m/e = 391$.

NMR spektrum (deuterovaný chloroform, hodnoty δ v ppm):

3,80 (singlet, 6H, methoxyskupiny),
7,30 (multiplet, 12H, protony fenylových zbytků).

Pro $C_{23}H_{18}FNO_2S$

vypočteno:

70,57 % C, 4,63 % H, 4,85 % F,
3,58 % N, 8,19 % S,

nalezeno:

70,48 % C, 4,41 % H, 5,05 % F,
3,44 % N, 8,09 % S.

Příklad 3

2-(4-chlorfenyl)-4,5-bis(4-methoxyfenyl)thiazol

Postupem podle příkladu 1 se za použití 5,90 g [0,034 molu] 4-chlorthiobenzamidu a 10,0 g [0,034 molu] 4,4'-dimethoxydesylchloridu jako výchozích látek, a směsi ethanolu a octanu sodného jako rozpouštědla, připraví 2-(4-chlorfenyl)-4,5-bis(4-methoxyfenyl)thiazol. Reakční roztok rovněž obsahuje katalytické množství piperidinu a zhruba 16 hodin se zahřívá k varu pod zpětným chladičem.

Po chromatografii na silikagelu se získá 5,4 g (výtěžek 38 %) produktu o teplotě tání 134 až 137 °C. Hmotnostní spektrum obsahuje očekávané molekulární ionty při $m/e = 407$ a 409.

Pro $C_{23}H_{18}ClNO_2S$

vypočteno:

67,72 % C, 4,45 % H, 3,43 % N,

nalezeno:

67,59 % C, 4,73 % H, 3,43 % N.

Příklad 4

2-(4-fluorfenyl)-4,5-bis(4-methoxyfenyl)thiazol

Do baňky s kulatým dnem se předloží 3 ml koncentrované kyseliny sírové, 250 ml di-oxanu, 27,2 g [0,10 molu] anisoínu a 15,5 g [0,10 molu] 4-fluorthiobenzamidu. Reakční směs se 3 dny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti, vylije se na led a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a ethylacetát se odpaří. Jako zbytek se získá 35 g surové pevné látky, která po překrystalování z ethylacetátu poskytne 27,5 g (výtěžek 70 procent) pevného produktu o teplotě tání 140 až 141,5 °C. Hmotnostní spektrum obsahuje očekávaný molekulární iont při m/e rovná se 391.

NMR spektrum (deuterovaný chloroform, hodnoty δ v ppm):

3,80 (singlet, 6H, methoxyskupiny),
7,40 (multiplet, 12H, protony fenylových zbytků).

Pro $C_{23}H_{18}FNO_2S$

vypočteno:

70,57 % C, 4,63 % H, 3,58 % N,

nalezeno:

70,34 % C, 5,04 % H, 3,88 % N.

Příklad 5

2-fenyl-4,5-bis(4-methoxyfenyl)thiazol

Postupem podle příkladu 4 se za použití 25 g [0,18 molu] thiobenzamidu jako výchozí látky, toluenu jako rozpouštědla a p-toluensulfonové kyseliny jako katalyzátoru připraví 2-fenyl-4,5-bis(4-methoxyfenyl)thiazol. Získá se 47,7 g (výtěžek 70 %) produktu o teplotě tání 117 až 118 °C.

Pro $C_{23}H_{19}NO_2S$

vypočteno:

73,97 % C, 5,13 % H, 3,75 % N,
8,59 % S,

nalezeno:

73,87 % C, 4,95 % H, 3,80 % N,
8,79 % S.

Příklad 6

Sloučeniny obecného vzorce I jsou účinnými analgetickými činidly, jak dokládá test na myších v bolestivých křečích. K testu se používají standardní samci bílých myší (Cox). U pokusných myší se intraperitoneální injekcí 0,55 % (55 ml/kg) kyseliny octové vyvolá bolestivé svíjení charakterizované kontrakcí břišního svalstva, natažením zadních končetin a rotací trupu. Testované látky se podávají ve formě emulze v kukuřičném oleji a arabské gumě. Jak u

kontrolních zvířat, tak u ošetřených zvířat se zjistí počet křečí a podle následujícího vztahu se vypočte inhibice v procentech:

$$\text{inhibice} \\ \text{v \%} = 100 - \frac{\text{celkový počet křečí} \\ \text{u ošetřené skupiny}}{\text{celkový počet křečí} \\ \text{u kontrolní skupiny}} \times 100$$

Výsledky dosažené při tomto testu jsou uvedeny v následující tabulce I. Všechny uvedené dávky byly podávány orálně a vyjadřují se v mg/kg. Hodnota „ED₅₀“ představuje účinnou dávku potřebnou k 50% inhibici bolestivých křečí.

TABULKA I

Výsledky testů analgetické účinnosti na myších v bolestivých křečích

Účinná látka	ED ₅₀ (mg/kg p. o.)
2-fenyl-4,5-bis(4-methoxy-fenyl)thiazol	2,30
2-(4-bromfenyl)-4,5-bis(4-methoxyfenyl)thiazol	1,46
2-(4-chlorfenyl)-4,5-bis(4-methoxyfenyl)thiazol	3,75
2-(4-fluorfenyl)-4,5-bis(4-methoxyfenyl)thiazol	0,82

Příklad 7

Dávkování účinných látek pro lidi a zvířata závisí na podmínkách, v nichž se pacient nachází a na požadovaném analgetickém efektu. V souhlase s tím je výhodným prostředkem farmaceutický preparát v jednotkové dávkovací formě k vyvolání analgetického účinku, obsahující na každou dávkovací jednotku účinné množství jednoho nebo několika derivátů thiazolu. Toto účinné množství se pohybuje zhruba od 0,5 do 50 mg/kg.

Orální absorpce nových derivátů thiazolu se u živočichů výrazně zvyšuje aplikací derivátů thiazolu obecného vzorce I v nosném prostředí obsahujícím lipidy. Mezi lipidická nosná prostředí náleží oleje, olejové emulze, estery sterolů, vosky, estery vitamínu A apod.

Mezi lipidická nosná prostředí dále náleží rostlinné oleje, jako kukuřičný olej, olej z kakaových bobů a světlicový olej, živočišné tuky, jako vepřové sádlo a spermacet, fosfolipidy a syntetické triglyceridy, jako triglyceridy se středně dlouhým řetězcem (Meidum Chain Triglycerides; MCT-C₈—C₁₀-chain) nebo triglyceridy s dlouhým řetězcem (Long Chain Triglycerides; LCT-C₁₂—C₁₈-chain).

K výše zmíněným preparátům je možno rovněž přidávat pomocné látky, včetně glykolů, jako polyethylenglykolu a polypropylenglykolu, celulózy, škrobu apod.

I když k aplikaci thiazolového derivátu je možno použít samotný olej (v případě, že živočich, jemuž se směs thiazolu a oleje podává, může olej rychle strávit a absorbovat), je nicméně výhodné používat k této aplikaci olejovou emulzi. Výhodnou olejovou emulzí je emulze kukuřičného oleje v arabské gumě, která se připraví tak, že se thiazolový derivát rozpustí v kukuřičném oleji a směs thiazolu a kukuřičného oleje se pak emulguje 10% roztokem arabské gumy.

Jako další emulgátory je možno použít přírodní emulgátory, jako arabskou gumu, fosfolipidy, jako lecithin, želatinu a cholesterol, a syntetické emulgátory, jako glyceryl-estery, například glyceryl-monostearát, estery sorbitanu s mastnými kyselinami, jako sorbitan-monopalmitát (Span 40), estery polyoxyethylensorbitanu s mastnými kyselinami, jako polyoxyethylensorbitan-monopalmitát (Tween 40) a polyoxyethylensorbitan-monooleát (Tween 80), a estery polyoxyethylenglykolu, jako polyoxyethylenglykol-monostearát.

Jako další aplikační formy je možno uvést kapalně nebo pevně jednotkové dávkovací formy, jako kapsle, suspenze apod. Tak například jednou z těchto forem je tvrdá želatinová kapsle obsahující derivát thiazolu rozpuštěný v tuku. Účinná látka se nejprve rozpustí ve zkapalněném tuku, načež se směs derivátu thiazolu a tuku nechá ztuhnout, čímž se získá homogenní amorfní pevný roztok. Tato směs se pak upráškuje a vnese se do tvrdé želatinové kapsle. K směsi tuku a thiazolu je možno popřípadě rovněž přidat emulgátor.

K aplikaci thiazolových derivátů je možno alternativně použít kapalně jednotkové dávkovací formy, jako například měkké želatinové kapsle. Tyto kapsle se připravují tak, že se v příslušném zařízení do kapslí naplní suspenze thiazolového derivátu ve vhodném lipidickém nosiči. Aplikovat je možno rovněž samotnou suspenzi, bez jejího dávkování do kapslí.

Další kapalnou jednotkovou dávkovací formou je suspenze, která se připravuje za použití sirupovitěho nosiče a vhodného suspendačního činidla, jako arabské gumy, tragantu, methylcelulózy apod.

Další způsob aplikace spočívá v orálním podání thiazolového derivátu živočichovi, kterému byla předtím podána tučná potrava, přičemž se využívá tuků obsažených v pozřené potravě jako lipidických nosičů. Před tím, než se thiazolový derivát živočichovi podá, mikronizuje se a opatří se povlakem povrchově aktivního činidla, jako arabské gumy.

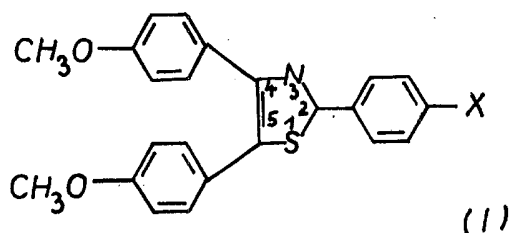
Je tedy popsán farmaceutický prostředek obsahující účinné množství sloučeniny obecného vzorce I v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným lipidickým nosičem. Tento prostředek může rovněž obsahovat povrchově aktivní látku nebo emulgátor.

Dále je popsán farmaceutický prostředek obsahující účinné množství sloučeniny obecného vzorce I v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným nosičem obsahujícím povr-

chově aktivní látku. Tento prostředek se aplikuje společně s tučnou potravou nebo poté, kdy živočich tučnou stravu pozřel.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

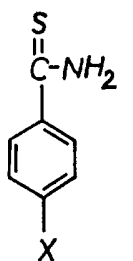
1. Způsob výroby substituovaných triarylthiazolových derivátů obecného vzorce I



ve kterém

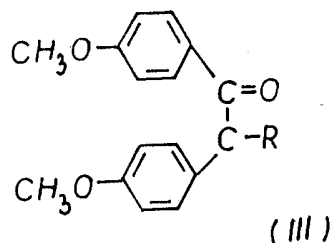
X znamená atom vodíku, bromu, chloru nebo fluoru,

vyznačující se tím, že se thiobenzamid obecného vzorce II



ve kterém

X má shora uvedený význam, nechá reagovat s dimethoxysubstituovaným benzoinem obecného vzorce III



ve kterém

R představuje hydroxylovou skupinu nebo atom chloru,

v organickém rozpouštědle při teplotě od 20 °C do 150 °C, přičemž v případě, že R znamená hydroxylovou skupinu, provádí se reakce v přítomnosti kyselého katalyzátoru.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako organického rozpouštědla použije dioxanu nebo toluenu.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se používá výchozí látka obecného vzorce III, ve kterém R znamená atom chloru, a reakce se provádí při teplotě 100° Celsia.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že reakční doba činí 2 až 3 hodiny.

5. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se používá výchozí látka obecného vzorce III, ve kterém R znamená hydroxylovou skupinu, a reakce se provádí při teplotě 60 až 150 °C.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se reakční doba pohybuje od 2 hodin do 3 dnů.