

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

## 4103-97

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18. 06. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.06.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9507437**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 04. 98**  
(Věstník č. 4/98)

(86) PCT číslo: **PCT/FR96/00941**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/00868**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 417/12**  
**C 07 D 277/42**  
**A 61 K 31/425**

(71) Přihlášovatel:

SANOFI, Paris, FR;

(72) Původce:

Gully Danielle, Saubens, FR;

Roger Pierre, Montigny-le-Bretonneux, FR;

Wermuth Camille Georges, Strasbourg, FR;

(74) Zástupce:

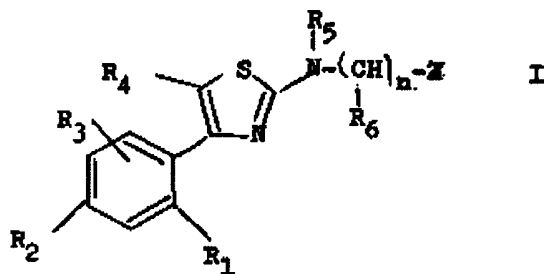
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2,  
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty 4-fenylaminothiazolu, způsob jejich přípravy a farmaceutické přípravky, které je obsahují**

(57) Anotace:

Aminothiazolové deriváty obecného vzorce I, kde R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, Z mají specifické významy, způsob jejich přípravy a farmaceutické přípravky, které je obsahují.



14.01.98

Deriváty 4-fenylaminothiazolu, způsob jejich  
přípravy a farmaceutické přípravky, které je  
obsahují

#### Oblast techniky

Předmětem tohoto vynálezu jsou nové větvené deriváty aminothiazolu a způsob jejich přípravy. Předpokládá se, že tyto nové deriváty jsou obecně antagonisty CRF (činitel, uvolňující kortikotropin, Corticotropin releasing factor), a mohou se proto stát základními účinnými složkami farmaceutických přípravků.

#### Dosavadní stav techniky

Činitelem, který uvolňuje kortikotropní hormon (CRF), je peptid se sekvencí 41 aminokyselin, viz popis Vale W. a spol., Science 213, 1394-1397 (1981). A CRF je hlavním faktorem endogenně zapojeným do regulování osy hypothalamus-hypofyza-nadledvinky (uvolňování hormonu adrenokortikoidního, ACTH) a odpovídajících patologických stavů, jakož i depresivních syndromů, které se v souvislosti s tím rozvíjejí. CRF vyvolává rovněž vylučování  $\beta$ -endorfinu,  $\beta$ -lipotropinu a kortikosteronu.

Je tedy CRF regulátorem fyziologického vylučování hormonu adrenokortikoidního (ACTH) a ještě obecněji řečeno peptidů odvozených od proopiomelanokortinu (POMC). Ačkoliv je CRF lokalizován v hypothalamu, je stejně tak rozšířen po systému centrální nervové soustavy (limbické pásmo), kde hraje úlohu nervového přenášeče a/nebo nervového modulátoru, to bez závislosti na vlastní účinky na osu hypothalamus-hypofyza-nadledvinky.

Četné pokusy na zvířatech ukázaly, že centrální podávání CRF vyvolává různé anxiogenní účinky, jako je modulování chování sr obecně; patří sem například neofobie, snížení sexuální vnímavosti, snížení spotřeby potravy i spánku v případě krys. Intracerebroventrikulární injikování CRF zvyšuje právě tak excitaci noradrenergických neuronů promodralých míst,

což je spojeno v případě zvířat se stavem úzkosti. V případě krysa vede podávání CRF, centrální nebo periferní, k úpravě vyčištění trávicího ústrojí, ke střevnímu průchodu, k vyměšování výkalů, k vylučování kyselin, jakž i má vliv na tlak. Jako specifický účinek CRF v tomto smyslu je třeba uvést zjištění využití peptidického antagonisty,  $\alpha$ -helikalu CRF(9-41) ( $\alpha$ h-CRF) nebo specifické antilátky, viz Rivier a spol., Science 224, 889-891 (1984). To umožňuje zjistit úlohu tohoto peptidu při vzniklých endokrinních potížích, případně s návazností na stres.

Ve skutečnosti ukázaly tyto zkušenosti, že CRF hraje důležitou úlohu u lidí při řešení komplexních otázek v závislosti na fyziologickém, psychologickém či imunologickém stresu, jakž i při potížích endokrinních, viscerálních či doplňkových, viz Morley J.E. a spol., Endocrine Reviews 8, č.3, 256-257 (1987), dále Smith M.A. a spol., Horm.Res. 31, 66-71 (1989). Kromě toho z klinických poznatků je patrný kladný vliv CRF na četné nesnáze, odehrávající se ve stavu stresu, viz Gulley L.R. a spol., J.Clin.Psychiatry 54, č.1 (dodatekové), 16-19 (1993) a patří sem:

Použití testu s CRF (podávání lidem, i.v.) prokázalo modifikování odezvy na ACTH u depresivních pacientů, viz Breier A. a spol., Am.J.Psychiatry, 144, 1419-1425 (1987),

zjištění hypervylučování CRF endogenně v některých patologických případech, jako je tomu například zvýšená hladina CRF v cefaloarachidní kapalině u neošetřovaných pacientů, postižených či zasažených demencí typu Alzheimerovy choroby, viz Nemeroff C.B. a spol., Science, 226, 4680, 1342-1343 (1984); Regul.Pept. 25, 123-130 (1989) nebo jako je hustota receptorů se sníženou hladinou CRF v kortexu postižených sebevražednými úmysly, viz Nemeroff C.B. a spol., Arch.Gen.Psychiatry 45, 577-579 (1988),

disfunkce neuronů v závislosti na CRF je více nápadná v těžkých patologických případech, jako je nemoc Alzheimerova, Parkinsonova, tanec sv.Víta a laterální amyotrofická sklerosa, viz De.Souza E.B., Hospital Practice 23, 59 (1988).

Centrálním podáváním CRF četným druhům zvířat se projeví účinky značně podobné oněm, dosaženým u lidí ve stresových situacích. Pokud se podávání časově opakuje, mohou se projevit četné patologické nesnáze, jako je únava, hypertenze, srdeční potíže, svízele s vyprazdňováním zažívacího traktu, s vyměšováním výkalů, modifikováním vylučování kyseliny, hyperglykemie, opožděný vzrůst, anorexie, neufobie, reprodukční problémy, potlačení imunitního rázu (zánětlivé procesy, násobné infekce i rakovina) a neuropsychiatrické svízele nejružnějšího typu (deprese, nervová anorexie a stavy úzkosti).

Injikování cestou intracerebroventikulární referenčního peptidického antagonisty, ah-CRF předejde účinkům, vzniklým podáváním CRF exogenně, ať již použitím stresujících činidel (ether, vliv násilí, hluku, elektrického šoku, náhlé přerušování příjmu ethanolu, chirurgické zákroky), schopných co takové vyvolat zvýšení podílu endogenního CRF. Tyto výsledky byly potvrzeny studiem četných antagonistických molekul, strukturně podobných CRF, které se vyznačují prodlouženou dobou působení ve srovnání s ah-CRF, viz Rivier a spol., J.Med.Chem. 36, 2851-2859 (1993), dále Menzaghi F. a spol., J.Pharmacol.Exp.Ther., 269, č.2, 564-572 (1994), Hernandez J.F. a spol., J.Med.Chem. 36, 2860-2867 (1993). Kromě jiného ukázaly tyto předběžné studie, že tricyklické antidepresory mohou modulovat míru CRF jakož i počet receptorů CRF v mozku, viz Grigoriadis D.E. a spol., Neuropsychopharmacology 2, 53-60 (1989). Právě tak anxiolytické benzodiazepinické látky jsou schopné zvrátit účinek CRF, viz Britton K.T. a spol., Psychopharmacology, 94, 306 (1988), aniž byl mechanismus působení těchto látek zcela objasněn. Výsledky, pokud je to třeba, vyhovují potřebě zvětšujících se molekul nepeptidických antagonistů receptorů CRF.

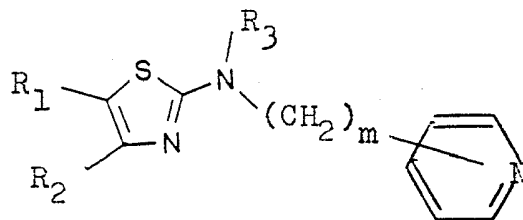
Je třeba současně připomenout tři možné důsledky chronických stresových stavů, to je imunodeprese, těhotenství jakož i projev cukrovky.

Pokud se 2-aminothiazolu týká, je znám velký počet derivátů, tak EP 462 264 popisuje deriváty 2-aminothiazolu,

kde terciární dusíkový atom v poloze -2- má dva substituenty, z nichž každý obsahuje nejméně jeden heteroatom, z toho jeden aminového charakteru. Tyto látky jsou antagonisty PAF-acetheru a nalézají upožřebení při léčbě astmatu, některých stavů alergických či zánětlivých, kardiovaskulárních onemocnění, hypertenze a různých renálních patologických problémů, dokonce i jako antikoncepční látky. Přihláška GB 2 022 285 popisuje látky s aktivitou regulující imunitní odezvu, jakož i s protizánětlivými vlastnostmi. Jde o deriváty thiazolu, substituované v poloze -2- sekundárními aminoskupinami.

Četné heterocyklické deriváty 2-acylaminothiazolu jsou popsány v EP 432 040. Jsou to antagonisti cholecystokininu a gastrinu. Deriváty 2-amino-4,5-difenylthiazolu s protizánětlivými vlastnostmi jsou rovněž známy, viz JP 01 75 475. Také deriváty 2-amino-4-(4-hydroxyfenyl)-thiazolu jsou známy a použitelné jako meziprodukty při syntéze derivátů 2,2-diarylchromenothiazolu, viz EP 205 069. Popsány jsou deriváty 2-(N-methyl-N-benzylamino)-thiazolu, viz J.Chem. Soc.Perkin, Trans.1, 2, 147-153 (1984) a J.Chem.Soc.Perkin, Trans.1, 2, 341-347 (1963).

V EP 283 390 jsou popisovány kromě jiných látek thiazolové řady deriváty 2-(N-alkyl-N-pyridylalkylamino)-thiazolu obecného vzorce



Tyto deriváty, jejichž dusíkový atom v poloze -2- je substituován nevětveným pyridylalkylovým zbytkem, se vyznačují zvláště stimulujícím účinkem na centrální cholinergickou transmisi. Mohou se proto použít jako agonisti muskarinových receptorů a nalézají uplatnění při léčení nesnáží ve spojitosti

s pamětí a v případě senilních demencí.

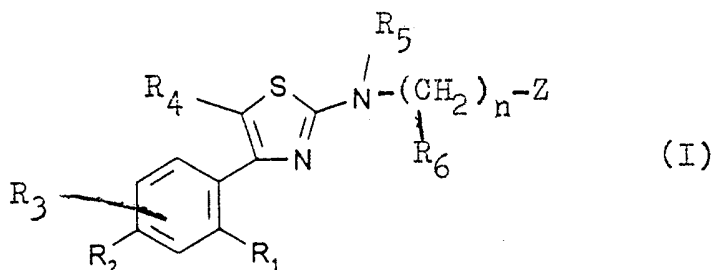
Deriváty 2-aminothiazolu, kde dusíkový atom v poloze -2- je terciárního charakteru s větveným alkylovým či aralkylovým substituentem jsou popsány v EP 576 350 s tím, že jením vlastní afinita pro receptory CRF.

US 5 063 245 popisuje antagonisty CRF s mikromolární značnou účinností in vitro. Od té doby bylo popsáno mnoho přihlášek, týkajících se nepeptidických molekul, viz například WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13 661, WO/94 13 676, WO 94/13 677, WO 94/10 333, WO 95/00 640, WO 95/10 506, WO 95/13 372, WO 95/33 727, WO 95/33 750, WO 95/34 563 nebo EP 691 128.

#### Podstata vynálezu

Nyní bylo nalezeno, že některé větvené deriváty thiazolu, což je předmětem této přihlášky, se vyznačují vynikající afinitou vůči specifickým receptorům CRF. Navíc se zřetelem na jejich strukturu se vyznačují tyto molekuly dobrou dispergovatelností a/nebo rozpustností v rozpouštědlech nebo roztocích, terapeuticky běžně používaných, což pro ně znamená zlepšenou farmakologickou účinnost a dovozuje to rovněž přípravu forem pro orální a parenterální podávání.

Předmětem tohoto vynálezu jsou tedy sloučeniny obecného vzorce I



kde

$R_1$  a  $R_2$  s významy totožnými nebo různými znamenají vždy vzájemně nezávisle halogen, hydroxyalkylovou či alkylovou skupinu vždy s jedním až pěti atomy uhlíku, aralkylovou skupinu se

sedmi až deseti atomy uhlíku nebo alkoxylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku, dále skupinu trifluormethylovou, nitroskupinu, skupinu nitrilovou či vzorce  $-SR$ , kde  $R$  znamená vodík, skupinu alkylovou s jedním až pěti atomy uhlíku nebo skupinu aralkylovou se sedmi až deseti atomy uhlíku, nebo skupinu vzorce  $-S-CO-R$ , kde  $R$  znamená alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku nebo aralkylovou skupinu, kde aryllová část má šest až osm uhlíkových atomů a alkylová část jeden až čtyři, skupinu  $-COOR'$ , kde  $R'$  znamená vodík nebo alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku, skupinu  $-CONR'R''$ , kde  $R'$  a  $R''$  mají významy, jak byly právě zde uvedeny pro  $R'$ , skupinu  $-NR'R''$ , kde  $R'$  a  $R''$  mají významy, jak zde byly právě uvedeny pro  $R'$ , skupinu  $-CONRaRb$ , kde  $Ra$  a  $Rb$  znamenají spolu s dusíkovým atomem, na který jsou vázány, heterocyklický útvar s pěti až sedmi členy v cyklu, nebo skupinu  $-NHCO-NR'R''$ , kde  $R'$  a  $R''$  mají významy, jak zde byly výše uvedeny pro  $R'$ ,

$R_3$  znamená vodík, nebo má významy, jak zde byly výše uvedeny pro  $R_1$  a  $R_2$

$R_4$  znamená vodík, alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku, halogen, skupinu hydroxymethylovou či formylovou,

$R_5$  znamená alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až sedmi atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu, kde cykloalkylová část má tři až sedm atomů uhlíku a alkylová jeden až pět, nebo alkenylovou skupinu s pěti až šesti atomy uhlíku,

$n$  znamená  $U$  nebo  $1$ ,

$R_6$  znamená alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku nebo skupinu alkoxyalkylovou, kde oba alkylové zbytky mají jeden až pět uhlíkových atomů, skupinu cykloalkylovou se třemi až sedmi atomy uhlíku, skupinu cykloalkylalkylovou, kde cykloalkylová část má tři až sedm uhlíkových atomů a alkylová jeden až pět, dále skupinu cykloalkyloxyalkylovou, kde cykloalkylová část má tři až sedm uhlíkových atomů a alkylová část jeden až čtyři, dále skupinu hydroxyalkyloxy-

alkylovou,, kde alkylové zbytky mají dva až deset uhlíkových atomů, nebo skupinu alkoxyalkyloxyalkylovou, kde všechny alkylové zbytky mají tři až dvanáct uhlíkových atomů,

Z znamená aromatickou nebo heteroaromatickou bi- nebo tricyklickou skupinu, případně substituovanou, přičemž předmětem vynálezu jsou odpovídající stereoisomery a/nebo adiční soli.

Pojmem aromatická či heteroaromatická bi- nebo tricyklická skupina se rozumí zvláště skupina bi- či tricyklická arylová s deseti až čtrnácti atomy uhlíku, nebo bi- či tricyklická heteroarylová skupina s pěti až třinácti atomy uhlíku, obsahující jeden až pět heteroatomů, zvolených mezi dusíkem, sírou a kyslíkem, přičemž zvláště jde o skupiny: naftalenovou, chinolinovou, isochinolinoovou, chinoxalinovou, chinazolinovou, cinolinovou, ftalazinovou, 1,5-naftyridinovou, 1,7-naftyridinovou, indolovou, isoindolovou, benzothiofenovou, benzofuranovou, benzimidazolovou, indanovou, indazolovou, chinolizinovou, pyridopyrimidinovou, pyrrolopyrimidinovou, pyrazolopyrimidinovou s tím, že uvedené skupiny mohou být případně i substituovány.

Substituenty na skupině Z jsou s výhodou zvoleny z halogenů, alkylových či alkoxylových skupin vždy s jedním až třemi atomy uhlíku, dále přichází v úvahu skupina trifluormethylová, nitroskupina, skupina -NR<sub>d</sub>Re s tím, že R<sub>d</sub> a Re znamenají vzájemně nezávisle vodík nebo, alkylovou skupinu s jedním až třemi atomy uhlíku, skupinu alkoxykarbonylalkylovou, karboxyalkylovou, morfolinokarbonylalkylovou, alkylkarbonylalkylovou, dialkylaminokarbonylalkylovou nebo alkoxyalkoxylovou, s tím, že alkylové skupiny obsahují vždy jeden až tři atomy uhlíku.

V následujícím popisu jsou alkylové a alkoxylové skupiny přímé nebo větvené.

Jako výhodné sloučeniny dle tohoto vynálezu lze jmenovat ty, kde Z znamená skupinu naftylovou nebo heteroaromatickou,

zvolenou z dále uvedených: chinolylová, isochinolylová, chinazolylová, chinoxalylová, indolylová, indazolylová, přičemž tyto skupiny mohou být případně substituovány,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $n$  a  $R_6$  mají významy, jak byly uvedeny u obecného vzorce I, totéž se týká jejich stereoisomerů a/nebo jejich solí.

Výhodnými jsou látky, kde  $R_3$  znamená vodík,  $R_4$  skupinu methylovou,  $R_5$  propylovou,  $n$  znamená nulu,  $R_1$ ,  $R_2$  a  $Z$  mají významy, jak byly uvedeny pro obecný vzorec I, a tedy i stereoisomery a odpovídající soli.

Zvláště výhodnými jsou sloučeniny, kde  $R_3$  znamená vodík,  $R_4$  methylovou skupinu,  $R_5$  propylovou skupinu,  $n$  znamená 1,  $R_6$  znamená skupinu cyklopropylovou a  $R_1$ ,  $R_2$  a  $Z$  mají významy, jak jsou zvedeny pro vzorec I, právě tak jejich stereoisomery a/nebo jejich soli.

Zvláště výhodnými látkami jsou také ty, kde  $R_3$  znamená vodík,  $R_4$  methylovou,  $R_5$  propylovou skupinu,  $n$  znamená 1,  $R_6$  skupinu methoxymethylovou a  $R_1$ ,  $R_2$  a  $Z$  mají významy, jak byly uvedeny pro obecný vzorec II, totéž platí o jejich stereoisomerech a adičních solích.

Obzvláště výhodnými jsou sloučeniny, kde v obecném vzorci I znamená  $R_3$  vodík,  $R_4$  skupinu methylovou,  $R_5$  propylovou,  $R_1$  nebo  $R_2$  znamená halogen, alkylovou či alkoxylovou skupinu vždy s jedním až pěti atomy uhlíku,  $n$ ,  $R_6$  a  $Z$  mají významy, jak byly uvedeny u obecného vzorce I, jejich stereoisomery a/nebo jejich adiční soli.

Jako zvláště výhodné sloučeniny lze uvést tyto látky:  
 4-(2,4-dichlorfenyl)-5-methyl-2-[N(-(methoxymethyl)-1-(naft-2-ylmethyl)-N-propylamino)]thiazol (příklad 3),  
 sůl kyseliny oxalové a 4-(2,4-dichlorfenyl)-5-methyl-2-[N-(6-methoxyisochinol-5-yl)-N-propylamino)]-thiazolu (příklad 4)  
 sůl kyseliny oxalové a 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(8-methylixosinol-5-yl)-N-propylamino)]-thiazolu (příklad 5)

4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(1-methoxykarbo-  
nylmethylindol-5-yl)-N-propylamino]-thiazol (příklad 9),  
sůl kyseliny oxalové a 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-  
2-[N-(6-methoxyixochinol-5-yl)-N-propylamino]-thiazol (příklad 27),  
sůl kyseliny oxalové a 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-  
[N-(6-chlorisochinol-5-yl)-N-propylamino]-thiazol (příklad 29),  
sůl kyseliny oxalové a 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-  
2-[N-(6-methoxyisochinol-5-yl)-N-propylamino]-thiazol (příklad 31),  
4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(1-methoxynaft-2-yl)-N-  
propylamino]-thiazol (příklad 34),  
sůl kyseliny oxalové a 4-(2-chlor-4-trifluormethylfenyl)-5-met-  
hyl-2-[N-(6-methoxyisochinol-5-yl)-N-propylamino]-thiazol  
(příklad 37),  
sůl kyseliny chlorovodíkové a 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-  
methyl-2-[N-(2-ethoxynaft-1-yl)-N-propylamino]-thiazol (pří-  
klad 40),  
sůl kyseliny chlorovodíkové a 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-met-  
hyl-2-[N-(2,3-dimethylnaft-1-yl)-N-propylamino]-thiazol  
(příklad 44),  
sůl kyseliny chlorovodíkové a 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-  
methyl-2-[N-(6-brom-2-methoxynaft-1-yl)-N-propylamino]-thiazol  
(příklad 45),  
sůl kyseliny chlorovodíkové a 4-(2-methyl-4-methoxyfenyl)-5-  
methyl-2-[N-(2,6-dimethylnaft-1-yl)-N-propylamino]-thiazol  
(příklad 46),  
sůl kyseliny chlorovodíkové a 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-  
methyl-2-[N-(1-methoxymethyl)-1-(naft-2-yl-methyl)-N-propyl-  
amino]-thiazol (příklad 53),  
sůl kyseliny chlorovodíkové a 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-  
methyl-2-[N-(1-cyklopropyl)-1-(naft-2-yl)-methyl)-N-propyl-  
amino]-thiazol (sloučenina z příkladu 61),  
sůl či stereoisomer kterékoli z uvedených látek.

Sloučeniny dle tohoto vynálezu ve volné formě mají obvykle  
bázické vlastnosti. Pochopitelně se zřetelem k substituentům

mohou mít vlastnosti sloučenin kyselých.

Soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami nebo zásadami (pokud a jak je to možno), farmaceuticky přijatelnými, jsou pokládány za výhodné, ale do rozsahu tohoto vynálezu spadají i soli, které lze využít při izolování sloučenin vzorce I, případně tak získat pomocí těchto kyselin čisté isomery.

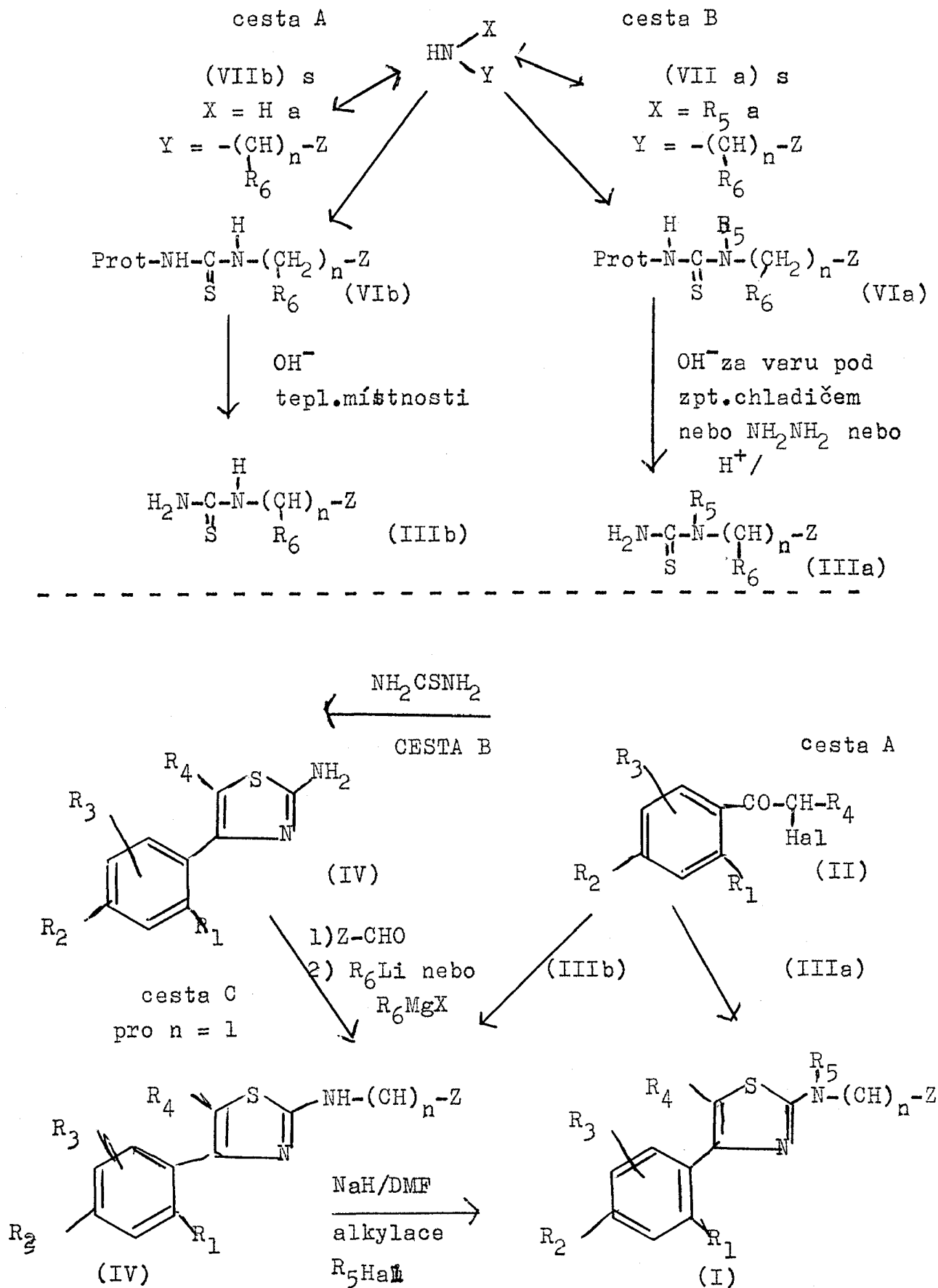
Mezi přijatelnými a farmaceuticky vhodnými kyselinami pro přípravu adičních solí sloučenin obecného vzorce I lze uvést kyseliny: chlorovodíkovou, fosforečnou, fumarovou, citronovou, oxalovou, sírovou, askorbovou, vinnou, maleinovou, mandlovou, methansulfonovou, laktobionovou, glukonovou, glukarovou, sulfonovaný derivát kyseliny janterové, hydroxypropansulfonovou atd.

Mezi zásadami, farmaceuticky přijatelnými pro přípravu adičních solí sloučenin vzorce I, pokud jde o látky povahy kyselé, hydroxid sodný, draselný, amoniak atd.

Sloučeniny dle tohoto vynálezu, jakož i potřebné meziprodukty se připravují použitím postupů, odborníkům dobře známých, zvláště pak dle EP 576 350.

Dále, uvedené reakční schema znázorňuje postup přípravy sloučenin vzorce I.

S c h e m a 1

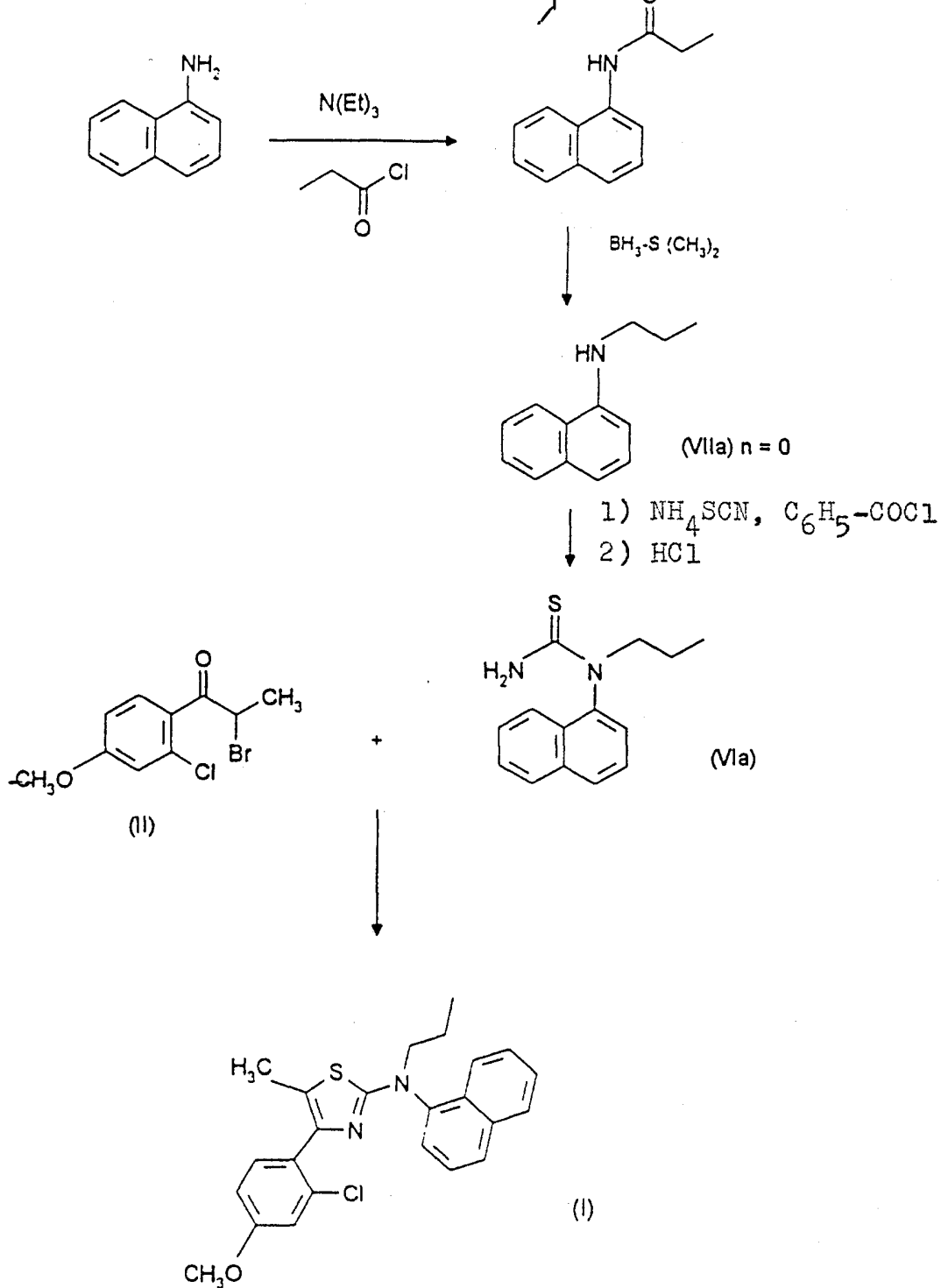


Ve formě příkladů popisují reakční schemata A, B a C přípravu sloučenin obecného vzorce I pomocí postupů A, B a C.

Syntézy meziproduktů jsou podrobně popsány v části popisné, právě tak jako sloučeniny obecného vzorce I jsou v příkladech a připojených tabilkách.

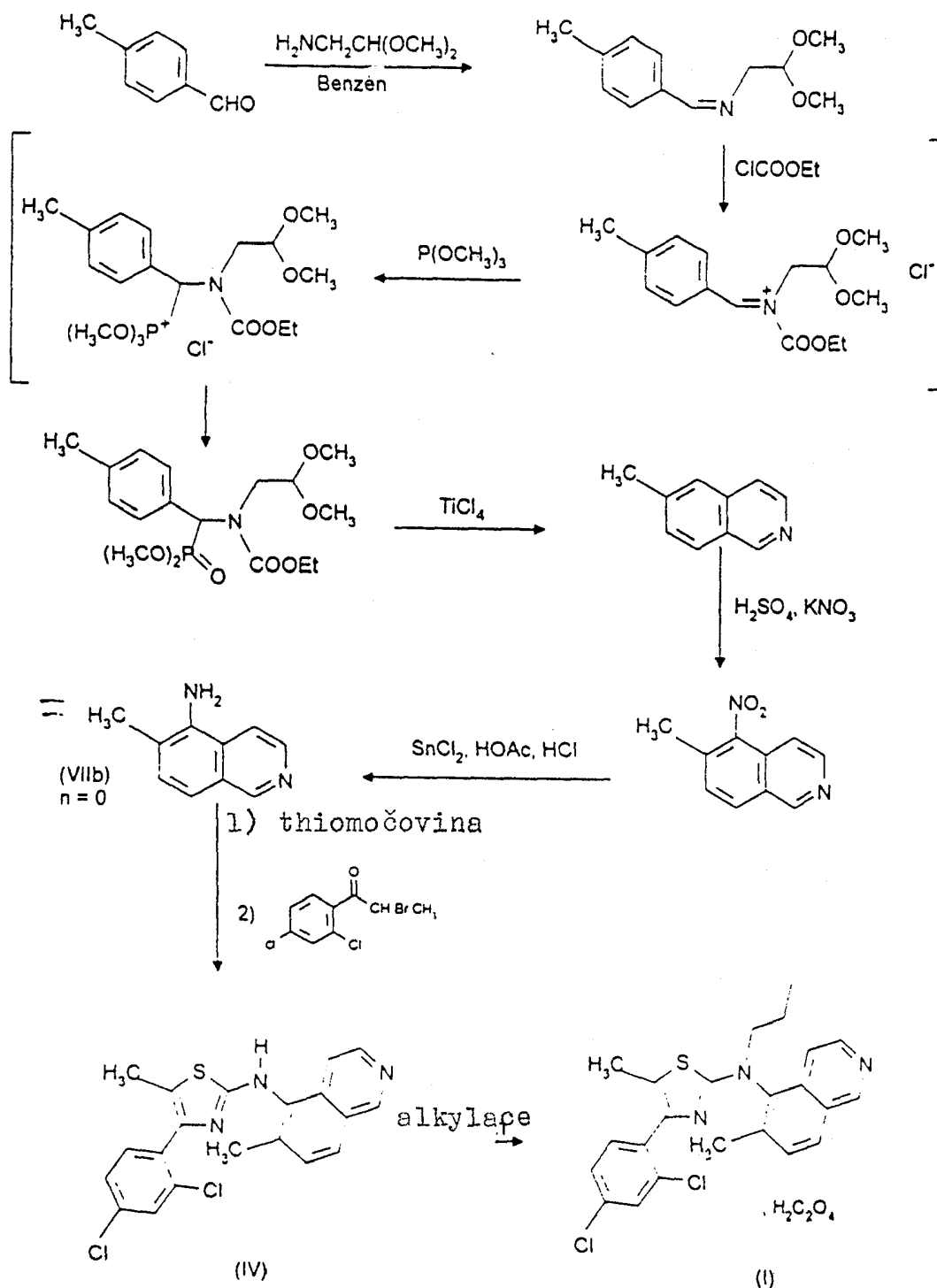
## S c h e m a 2 (cesta A)

4-(2-Chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-naft-1-yl-  
N-propylamino]-thiazol



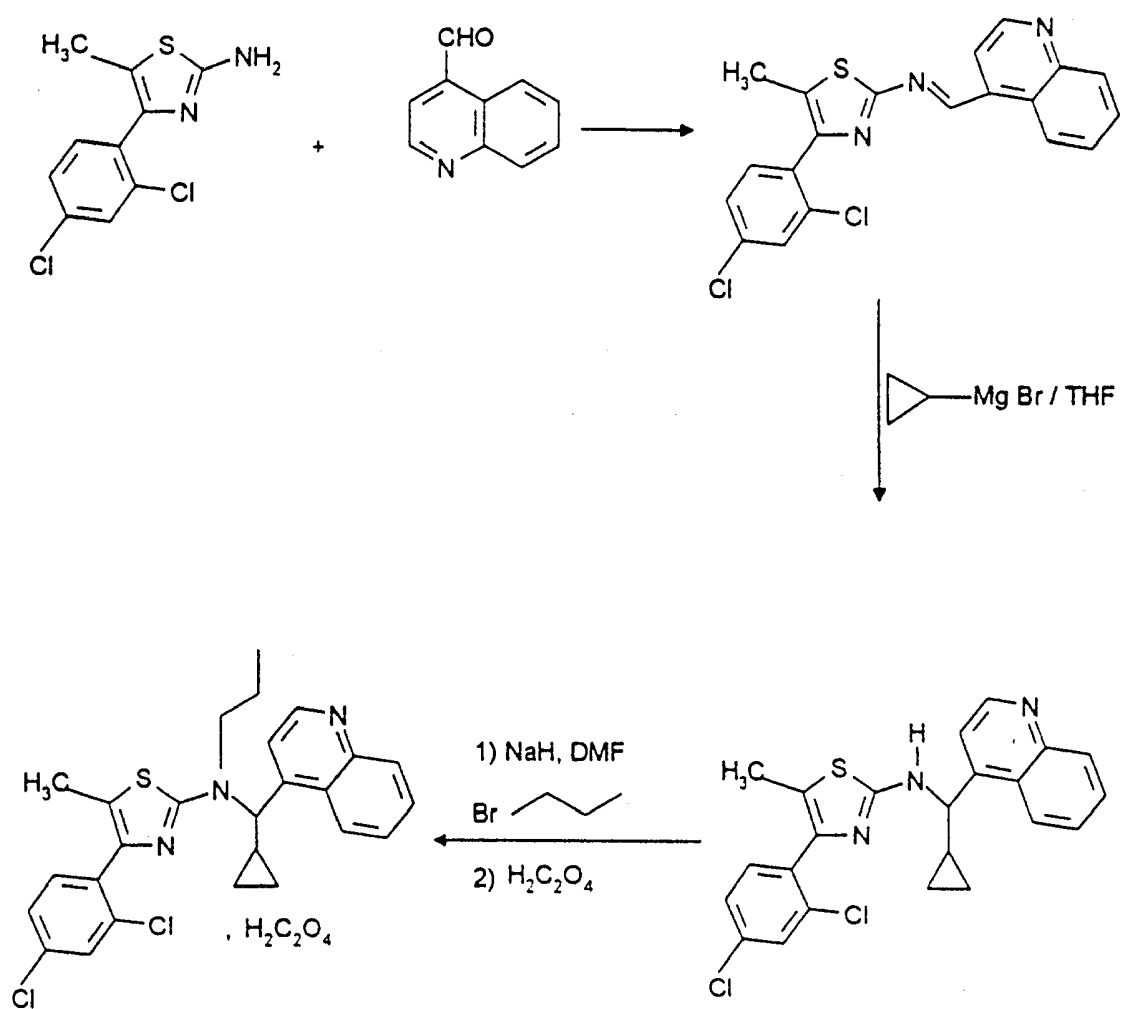
S c h e m a 3 (cesta B)

Sůl kyseliny oxalové a 4-(2,4-dichlorfenyl)-5-methyk-2-  
~~[N-1-(1-cyklopropyl)-1-(chinol-4-yl)-methyl)-~~  
~~-N-propylamino]-thiazolu~~

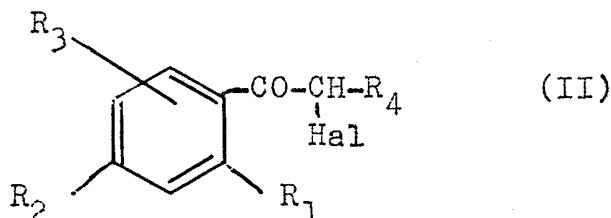


## S c h e m a 4 (cesta C)

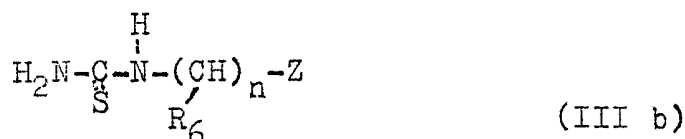
Sůl kyseliny oxalové a 4-(2,4-dichlorfenyl)-5-methyl-2-[N-(1-(cyklopropyl)-1-(chinol-4-yl)-methyl-N-propylamino)thiazolu



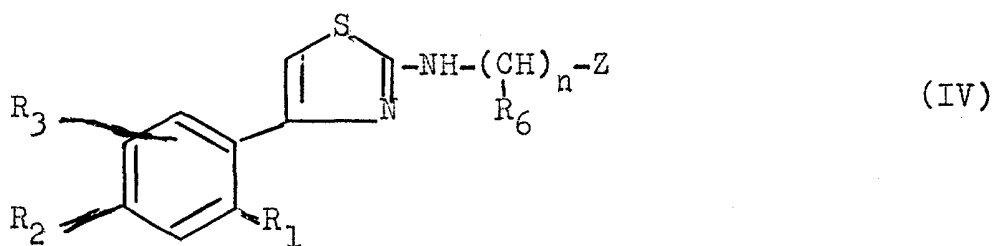
Předmětem tohoto vynálezu je rovněž způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se působí na  $\alpha$ -halogenovaný derivát, s výhodou  $\alpha$ -bromovaný nebo  $\alpha$ -chlorovaný obecného vzorce II



kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , Hal a  $R_4$  mají významy, jak byly uvedeny u obecného vzorce I, derivátem thiomocovina (cesta B) vzorce

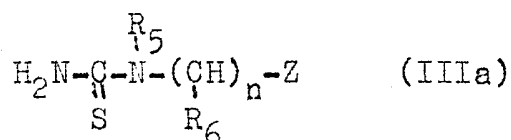


kde  $R_6$  a Z mají významy, jak byly uvedeny u obecného vzorce I s tím, že se takto získá sloučenina obecného vzorce IV



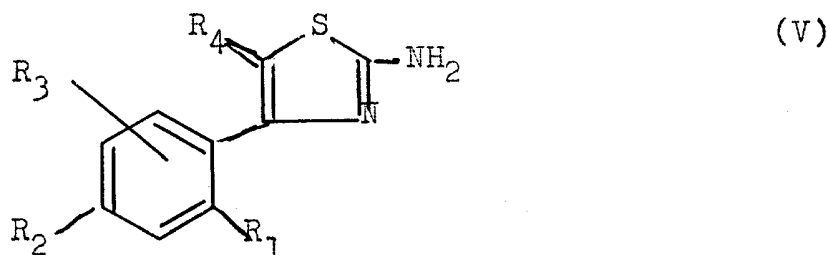
kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $n$ ,  $R_6$  a Z mají významy, jak byly uvedeny u obecného vzorce I s tím, že se látka dále alkyluje za vzniku sloučeniny vzorce I a získá se tak zvláště v případě, kdy Z znamená heterocyklus s obsahem dusíku, jako je indol či indazol - buď monoalkylovaná látka, kdy se dříve předtím substituují reaktivní dusíkový atom v kruhu chránící skupinou, s výhodou typu tetrahydropyranylové skupiny, nebo sloučenina dialkylovaná s tím, že se působí na monoalkylovaný derivát, získaný po odstranění chránící skupiny, alkylačně na uvolnění reaktivní dusíkový atom, přičemž tyto dialkylované látky mohou vést v důsledku povahy druhé alkylové sku-

piny k dialkylovaným produktům se dvěma alkylovými zbytky různými či totožnými, přičemž v posléze uvedeném případě se mohou takové látky získat přímo dialkylováním sloučeniny obecného vzorce IV, kde reaktivní dusíkový atom heterocyklické části není chráněn vůbec. V tomto případě se reakce provede (cesta A) za použití derivátu thiomochoviny vzorce IIIa



kde  $\text{R}_5$ ,  $n$ ,  $\text{R}_6$  a  $\text{Z}$  mají významy, jak byly uvedeny u obecného vzorce I, což vede přímo ke vzniku sloučeniny obecného vzorce I,

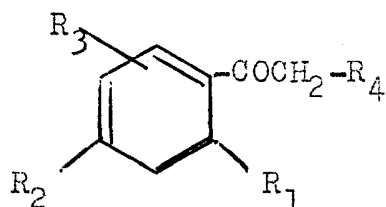
nebo za použití thiomochoviny (cesta c), kdy vzniká aminothiazolový derivát obecného vzorce V



kde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  a  $\text{R}_4$  mají významy, jak byly uvedeny pro obecný vzorec I s tím, že se pak případně dále působí aldehydem obecného vzorce  $\text{HCO}-\text{Z}$  za vzniku iminu, a jeho další reakcí s organohorečnatým derivátem nebo organolithnou sloučeninou vzorců  $\text{R}_6\text{MgX}$  nebo  $\text{R}_6\text{Li}$  (kde  $\text{X}$  znamená halogen) se získá sloučenina obecného vzorce IV, která se alkyluje například působením sloučeniny obecného vzorce  $\text{R}_5\text{X}$  (kde  $\text{X}$  znamená odštěpující se skupinu, jako je halogen) za vzniku sloučeniny vzorce I a v případě, kdy je to vhodné, se takto získané sloučeniny obecného vzorce I případně dělí na jejich možné stereoizomery a/nebo se převádějí na jejich odpovídající soli.

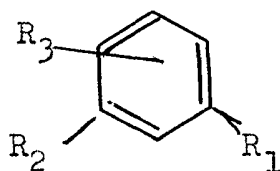
Alkylační reakce, použité při výše uvedených postupech, se provádějí za podmínek, odborníkům dobře známých, vždy použitím odpovídajícího alkylačního činidla, jako je například některý z alkylhalogenidů.

Deriváty obecného vzorce II je možno získat použitím odpovídajících nehalogenovaných ketonů obecného vzorce



a to buď působením přímo bromu v prostředí vhodného organického rozpouštědla, jako je kyselina octová, tetrabrommethan nebo diethylether, nebo působením kvarterních amoniumtribromidů použitím postupu, popsaného v Bull.Chem. Soc.Japan 60, 1159-1160 a 2667-2668 (1987), nebo působením bromidu měďného v organickém rozpouštědle, jako je směs chloroformu a ethylesteru kyseliny octové, viz J.Org.Chem. 29, 3451-3461 (1964).

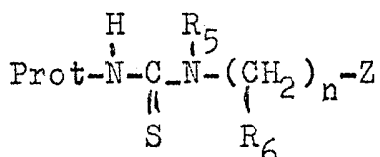
Jinou variantou je možnost přípravy sloučenin vzorce II reakcí 2-brompropionylbromidu se substituovaným benzenovým derivátem vzorce



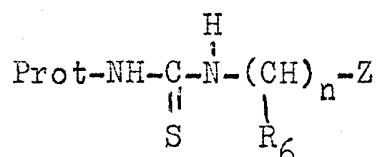
použitím reakce dle Friedel-a a Crafts-e.

Výše uvedené ketony jsou zpravidla známými látkami, mnohdy běžně dostupnými, jinak se mohou připravovat reakcí dle Friedel-a a Crafts-e za přítomnosti některé z Lewis-ových kyselin použitím dobře známých postupů.

Thiomocovinové deriváty vzorců IIIa a IIIb se získají z dále uvedených sloučenin



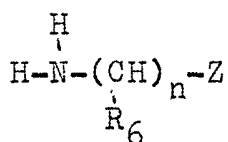
(VIa)



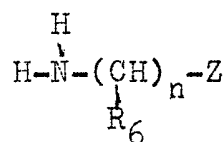
(VIb)

kde Prot- znamená chránicí skupinu, například benzoylovou, pivaloylovou nebo tetrahydropyranylovou,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $n$  a  $\text{Z}$  mají významy, jak byly uvedeny u obecného vzorce I a to buď reakcí v alkalickém prostředí za použití s výhodou amoniaku, hydroxidu sodného nebo hydrazinu za teploty v rozsahu od teploty místnosti do varu reakční směsi pod zpětným chladičem, nebo působením kyseliny, s výhodou kyseliny chlorovodíkové.

Sloučeniny obecného vzorce VIa a VIb se připravují obecně známými reakcemi isothiokyanátu, například benzoyl-isothiokyanátu nebo pivaloylisothiokyanátu s odpovídajícími aminy, odpovídajícími skupině  $\text{HNXY}$  vzorců VII a nebo VII b

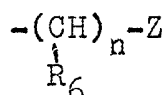


(VIIa)



(VIIb)

kde Y znamená skupinu

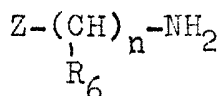


kdeže  $n$ ,  $\text{R}_6$  a  $\text{Z}$  mají významy, jak byly uvedeny u obecného vzorce I, a X znamená vodík nebo  $\text{R}_5$  ve smyslu, uvedeném u obecného vzorce I.

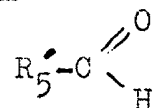
Pokud  $\text{Z}$  znamená heterocyklickou skupinu s obsahem dusíku, jako je třeba typ indolu nebo indazolu, pak se cesta B uskuteční za opatření, kdy se blokuje reaktivita dusíkového atomu v cyklu, třeba použitím chránicí skupiny typu tetrahydropyranylové. Po alkylování exo-dusíkového atomu derivátu 2-aminothiazolu lze pak dále postupovat odstraněním chránicí skupiny na heterocyklickém dusíkovém atomu působením kyseliny, s výhodou chlorovodíkové. Získanou látku lze substi-

tuovat nukleofilní reakcí použitím halogenovaných derivátů, jako jsou alkylbromidy či alkyljodidy za vzniku sloučenin obecného vzorce I. Některé deriváty lze dále upravovat klasickými reakcemi, jako je například hydrolyza esterové funkce nebo nitrilu za vzniku kyselin, reakcí hořčíku s nitrilem za vzniku odpovídajících ketonů. Aktivování kyselinové funkce, ať již formou chloridu nebo formou aktivního esteru umožňuje vznik odpovídajících amidů, třeba za použití morfolinu.

Sekundární aminy vzorce VII a se připravují z odpovídajících primárních aminů



nebo reakcí s aldehydem



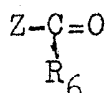
kde  $\text{R}_5-\text{CH}_2$  znamená  $\text{R}_5$ ,

dále pak s následující redukcí iminu, například působením hydridu boritosodného, s výhodou v ethanolu či methanolu z<sub>n</sub> teploty místnosti,

nebo reakcí s halogenidem či anhydridem kyseliny v prostředí organického rozpouštědla, třeba některého z halogenovaných derivátů uhlovodíků, jako je dichlormethan, to za přítomnosti akceptoru protonů, s výhodou triethylaminu. Amid jako produkt této reakce se potom redukuje hydridem, jako je hydrid hlinitolity v prostředí organického rozpouštědla typu diethyletheru.

Zde uvedené postupy se používají s výhodou pro přípravu sloučenin vzorce VII a ve formě čistých enantiomerů za použití opticky čistých primárních aminů.

Jiný způsob přípravy sloučenin obecného vzorce VII a záleží v kondenzaci ketonu



kde Z a  $\text{R}_6$  mají významy, jak byly uvedeny u obecného vzorce I,

s aminem obecného vzorce  $R_5NH_2$ , kde  $R_5$  má výzby, jak byly uvedeny pro obecný vzorec I, v prostředí dehydratačním, to za vzniku odpovídajícího iminu, který se potom redukuje některým z klasických postupů hydridem kovu, s výhodou hydridem boritosodným, nebo vodíkem za přítomnosti vhodného katalyzátoru. Pokud se reakce primárního aminu s ketonem v dehydratačním prostředí týká, používá se s výhodou buď chlorid titaničitý, nebo katalytický postup za použití kyseliny p-toluensulfonové.

Sloučeniny obecného vzorce I, popisované zde, zahrnují také ty, kde jeden či více z atomů vodíku či uhlíku, například ty na skupině  $R_4$ , zvláště znamená-li skupinu methylovou, je nahrazen nebo jsou nahrazeny odpovídajícím radioaktivním isotopem, například tritiem nebo  $^{14}C$ -uhlíkovým atomem; takovéto značené sloučeniny jsou velmi vhodné při výzkumných pracích, na úseku metabolismu nebo farmakokinetiky, právě tak jako při biochemických zkoumáních se zřetelem na receptorové ligandy.

Sloučeniny dle tohoto vynálezu byly předmětem biochemických i farmakologických studií. Farmakologické vlastnosti jsou velmi zajímavé. Sloučeniny dle tohoto vynálezu nahrazují zvláště za koncentrací nižších než  $10 \mu M$  ( $0,01-10 \mu M$ ) vazbu  $^{125}I$ -CRF na specifické receptory, přítomné na membránách lidského mozku (nebo buněk transfikovaných CHO, za vyjádření klonovaného receptoru lidského mozku) a/nebo mozků zvířat (krysy, myši), to dle postupu, který popsal De Souza E.B., J.Neurosci., 7 (1), 88-100 (1987).

Je to udivující a neočekávané, protože sloučeniny se strukturou zcela blízkou strukturám látek dle tohoto vynálezu nenahrazují podstatnějším způsobem vazbu  $^{125}I$ -CRF.

CRF je neuropeptid, který kontroluje účinnost osy hypothalamus-Hypofyza-nadledvinky. Tento faktor je odpovědný za endokrinní odezvy a všechny svízele v souvislosti se stresem.

Ve skutečnosti bylo dokázáno, že CRF může modulovat cho-

vání, jakož i určité funkce autonomního nervového systému, viz Koob G.F., Bloom F.E., Fed.Proc. 44, 259 (1985); Brown M.R., Fischer L.A., Fed.Proc. 1985, 44, 243). Obzvláště pak indukuje CRF sekreci kortikotropinu (ACTH),  $\beta$ -endorfinů a dalších peptidů, odvozených od pro-opiomelanokortinu, viz Tazi A a spol., Rég.Peptides 18, 37 (1987); Brown M.R. a ~~xx~~ spol., Reg.Peptides 16, 321 (1986); Williams a spol., Am.J.Physiol. G 582, 253 (1987).

Sloučeniny dle tohoto vynálezu mohou být vhodné při regulování sekrece endogenních látek, specielně pak nacházejí uplatnění jako účinné složky léků pro snížení odezvy na stres (klid, emocionální stavy, nesnáze zažívacího a střevního traktu i kardiovaskulární, nepořádky imunitního systému), obecněji pak při patologických stavech, týkajících se CRF, např. psychiatrických nesnázích, úzkostech, depresích, nervové anorexii, sexuálních obtížích incl. plodnosti, při nemoci Alzheimerově a dalších.

Výsledky, získané po celé řadě farmakokinetických studií za použití produktů dle tohoto vynálezu dokázaly jejich dobrou absorpci.

Ze studií také vyplynulo, že farmaceutické přípravky, připravené s obsahem produktů obecného vzorce I jako předmět tohoto vynálezu mohou být dobře absorbovány zažívacím traktem, aniž by podávaná množství byla jakkoli nevhodná pro podávání lidem. Hodí se tedy sloučeniny dle tohoto vynálezu pro přípravu farmaceutických kompozic, podávaných jak cestou parenterální, tak i orální.

Sloučeniny dle tohoto vynálezu jsou velmi stálé a jsou proto mimořádně vhodné pro použití jako účinná složka léků.

Vynález se tedy týká také farmaceutických přípravků, obsahujících jako hlavní účinnou složku sloučeninu obecného vzorce I, nebo některou z jejích solí, pokud je farmaceuticky vhodná, případně dohromady s jedním či více inertních a vhodných excipientů.

V každé jednotné dávce je účinná složka obecného vzorce I použita v dávkách, vhodných pro denní předpokládané podávání. Obecně řečeno je každá dávka vhodně přizpůsobena předpokládanému dávkování vůbec, jakož i typu podávání, a jde například o stlačené produkty, ve formě želé a pod., obsah sáčků, ampulky, sirupy a pod., kapky, transdermální masti nebo transmukosální produkty toho druhu, že dávkovaná jednotka obsahuje 0,5 až 200 mg účinné složky, s výhodou pak 0,5 až 800 mg se má podávat každý den.

Sloučeniny dle tohoto vynálezu se mohou rovněž tak podávat spolu s jinou aktivní látkou, vhodnou pro terapii, jako jsou na příklad anxiolytika, antidepresivně působící látky a anorexigeny.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou málo toxické; jejich toxicitu lze srovnávat, jako kdyby byly používány co lék při léčbě nesnází a nemocí, jak byly zde výše uvedeny.

Sloučeniny obecného vzorce I lze upravovat do formy farmaceutických přípravků či kompozic pro podávání savcům, čítaje v to lidi, právě při léčení svrchu uvedených nemocí.

Farmaceutické přípravky takto získané se podávají s výhodou v různých formách aplikace, jako je tomu například formou injikovatelných roztoků, nebo nápojů přímo k pití, mohou to být dražé, lisované produkty nebo pilulky. Takové přípravky obsahují nejméně jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo některou z jejích solí, a jsou použitelné z hlediska preventivního nebo přímo léčebného, to u nemocí, založených na stresu, obecněji řečeno ve všech případech patologických se zahrnutím CRF, jako je tomu na příklad při neuropsychiatrických svízelech, jako jsou stavy úzkosti, paniky, fobie, svízele na úseku humoru, chování se, anorexie, hypergýkemie, opožděného růstu, potíže se spánkem a deprese všech typů; dále nemoc Alzheimerova, Parkinsonova, tanec sv. Víta, laterální amyotrofická sklerosa, kardiovaskulární svízele, svízele na úseku sexuální aktivity i plodnosti, imunodeprese, imunosuprese a nemoci spojené se zánětlivými postupy, násobné infekce, rakovina, reumatická arthritida, osteo-arthritida, psoriasis jakož i cukrovka, nesnáze se zažívacím traktem a záněty, ke

kterým tamže dochází (podráždění tlustého střeva, průjem). Dále lze jmenovat svízele s pociťováním bolestí, představitost v závislosti se spánkovými problémy, únavu, migrenu, symptomy, ke kterým dochází v závislosti na drogách.

Dávkování může značně kolísat v závislosti na věku léčeného, jeho hmotnosti a celkovému stavu zdravotnímu pacienta, na povaze a vážnosti afektu, jakož i na cestě a způsobu podávání. Dávkování záleží v podávání jedné či více dávek od 0,5 mg do 200 mg denně, s výhodou od 0,5 až 800 mg denně.

Ve farmaceutických přípravcích dle tohoto vynálezu pro podávání orální, sublinguální, subkutánní, intramuskulární, intravenosní, transdermální, lokální či rektální se může aktivní složka podávat ve formě co taková, nebo ve směsi s klasickými farmaceuticky vhodnými nosiči, a to jak zvířatům, tak i lidem. Podávané jednotné formy vhodné zahrnují podávání cestou orální, jako jsou stlačené produkty, želé, prášky, granule, a také roztoky a suspenze pro podávání orální, dále sem patří formy pro podávání sublinguální, subkutánní, intramuskulární, intravenosní, intranasální nebo transokulární, jakož i pro podávání rektální.

Pokud se připravuje farmaceutická kompozice v lisované pevné formě, pak se smísí účinná složka s farmaceuticky vhodným nosičem, jako je želatina, smidon, laktosa, hořečnatá sůl kyseliny stearové, talek, arabská guma či podobné složky. Zpracovat do lisované látky lze sacharosu či jiné vhodné složky, nebo lze uvedené lisované formy upravovat tak, že si podrží prodlouženou aktivitu, nebo i pozdrženou s tím, že se takto uvolňuje kontinuálně předem určené množství aktivní složky.

Při přípravě pilulek se postupuje tak, že se účinná složka smísí s ředidlem a takto připravená směs se umístí ve formičkách.

Přípravek ve formě sirupu či elixíru může obsahovat aktivní složku spolu s barvivem, s výhodou alkalickým, jako antiseptikum se může přidat methyl paraben či propylparaben, a také se může přidat vhodná příchut.

Prášky nebo granule, dispergovatelné ve vodě, mohou obsahovat aktivní složku ve směsi s dispergujícími činidly nebo smáčedly, nebo látkami, usnadňujícími suspendování, jako je polyvinylpyrrolidon a právě tak mohou obsahovat barviva a příchutě.

Pro rektální podávání jsou pochopitelně nutné čípky, které se připravují pomocí látek, tajících za rektální teploty jako je například kakaové máslo nebo polyethylen-glykol.

Při podávání parenterálním, intranasálním nebo intraokulárním se používají vodné suspenze, isotonické roztoky v solance, nebo sterilní a injikovatelné roztoky, obsahující disperzní činidla nebo smáčedla, farmakologicky vyhovující, jako je na příklad propylenglykol nebo butylenglykol.

Pro podávání transmukosální se může účinná látka zapracovávat za přítomnosti promotoru, jako je některá ze solí žlučových kyselin nebo hydrofilní polymer, třeba hydroxypropylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa, hydroxyethylcelulosa, ethylcelulosa, karboxymethylcelulosa, dextran, polyvinylpyrrolidon, pektiny, amidony, želatina, kasein, kyselina akrylová a podobné látky, odpovídající estery a jejich kopolymery, polymery a kopolymery vinylového typu, alkoholy téhož typu, alkoxy polymery, polymery polyethylenoxidu, polyethery i jejich směsi.

Účinnou látku je možno také upravovat do formy mikrokapslí, případně za přítomnosti jedné či více podkladových látek či přísad.

Účinná látka může být rovněž použita ve formě komplexu s cyklodextrinem, například  $\alpha$ -,  $\beta$ - nebo  $\gamma$ -cyklodextrinem, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrinem nebo methyl- $\beta$ -cyklodextrinem.

#### Příklady provedení vynálezu

Připojené příklady jsou uvedeny jen pro ozřejnění vynálezu a nejsou jakkoli omezující.

V části P ř í p r a v y jsou popisovány postupy syntéz

různých meziproductů, umožňujících další přípravu sloučenin dle tohoto vynálezu; takové meziproducty je možno připravovat použitím postupů, jinak odborníkům dobře známých.

Hodnoty teplot tání jsou měřeny technikou mikro-Köfer, pochopitelně ve stupních Celsia.

Resonanční magnetická spektra protonová ( $^1\text{H}$  NMR) sloučenin obecného vzorce I byla zaznamenána za 200 MHz nebo 400 MHz. Chemické posuny jsou vyjádřeny formou ppm, konstanty použitím hodnot Hertz,

Analýzy sloučenin dle tohoto vynálezu jsou v souladu s teorií.

Sloučeniny dle tohoto vynálezu, popsané v tabulkách I až IV mají z hlediska spekter soulad s teoretickými předpoklady.

## P ř í p r a v y

Příprava ketonů vzorce II

Příprava I

2-Brom-1-(2,4-dichlorfenyl)-propan-1-on (sloučenina 4):

Do roztoku 7 g 1-(2,4-dichlorfenyl)-propan-1-onu ve směsi 420 ml methylenchloridu a 40 ml methanolu se přidá za teploty místnosti 17,4 g tetrabutylamoniumtribromidu a za 24 hodin se reakční směs zahustí ve vakuu, zbytek se zředí vodou a po extrakci do ethylesteru kyseliny octové se oddělený organický roztok vysuší bezvodým síranem sodným, a po filtraci se filtrát zahustí ve vakuu. Dalším čistěním na koloně silikagelu za eluování směsí cyklohexanu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 20 : 4 (objemově) se izoluje olej.

Obdobným postupem se dají získat za použití odpovídajících ketonů tyto dále uvedené sloučeniny:

2-brom-1-(4-chlor-2-methoxyfenyl)-propan-1-on (sloučenina 2),  
2-brom-1-(4-brom-2-methoxyfenyl)-propan-1-on (sloučenina 3),

2-brom-1-(2-brom-4-methoxyfenyl)-propan-1-on (sloučenina 4),  
2-brom-1-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-propan-1-on (sloučenina 5),  
2-brom-1-(2-chlor-4-methylfenyl)-propan-1-on (sloučenina 6),  
2-brom-1-(4-chlor-2-methylfenyl)-propan-1-on (sloučenina 7).

#### Příprava II

2-Brom-1-(2-chlor-4-trifluormethylfenyl)-propan-1-on (slouč. 8)

##### Prvý stupeň:

Suspenze 10 g 2-chlor-4-trifluormethylanilinu ve směsi 18 g 95%ní kyseliny sírové a 65 ml vody se přidává pomalu za teploty 15°C do roztoku 3,57 g dusitanu sodného v 7 ml vody; reakční směs se potom míchá 2 hodiny za teploty 40 až 45°C, vyhřeje se opatrně až na 95°C a přidá se směs 10,77 g kyanidu sodného, 0,51 g kyanidu měďného, 25,8 g hydrogenuhličitanu sodného a 0,46 g hydrátu síranu nikelnatého v 30 ml vody. Po hodinovém míchání za teploty 100°C se směs ochladí, přidá se 30 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vše se extrahuje do dichlormethanu. Extrakt se filtruje přes celit, promyje se vodou, solankou, a po vysušení bezvodým síranem sodným a filtraci se filtrát zahustí do sucha. Zbytek se čistí chromatografickým na koloně silikagelu za eluování směsí cyklohexanu a ethylesteru kyseliny octové 20 : 1 (objemově) a ve formě oleje, kaštanově zbarveného, se takto získá 3,55 g 2-chlor-4-trifluormethylbenzonitrilu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,4 až 7,8 (m, 3H).

##### Druhý stupeň

Roztok 3,6 g právě připraveného produktu v 50 ml benzenu se míchá za teploty 20°C a za přidávání roztoku 11,7 ml ethylmagnesiumbromidu v diethyletheru; roztok je 3M. Po míchání reakční směsi 2 hodiny za zahřívání pod zpětným chladičem a ochlazení na 0°C se přidává pomalu 17,5 ml 6 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, reakční směs se opět míchá 3 hodiny za zahřívání pod zpětným chladičem, ochladí se a extrahuje do

diethyletheru. Extrakte se promyje solankou a po vysušení bezvodým síranem sodným se filtrát zahustí do sucha. Zbytek se čistí chromatografickým na koloně silikagelu za eluování směsí cyklohexanu a ethylesteru kyseliny octové, 20 : 1 (obj.).  
 ?? zu moc Získá se tím 83,2 g 1-(2-chlor-4-trifluormethylfenyl)-propan-1-onu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,2 (m, 3H), 2,9 (m, 2H), 7,45 až 7,62 (m, 3H).

#### Třetí stupeň:

K roztoku 3,5 g právě připraveného produktu v 150 ml dichlormethanu se přidá 7,65 g tetrabutylamoniumtribromidu a reakční směs se míchá při 35°C 4 hodiny, potom po ochlazení se promývá třikrát vodou až do neutrální reakce. Organická fáze se zahustí, zbytek se rozpustí v diethyletheru, roztok v etheru se promyje postupně vodou a solankou, vysuší se bezvodým síranem sodným, filtrát se zahustí a získá se tak 4,6 g 2-brom-1-(2-chlor-4-trifluormethylfenyl)-propan-1-onu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,9 (d, 3H), 5,2 (q, 1H), 7,5 až 7,7 (m, 3H).

#### Příprava aminů

#### Příprava III

#### N-Naft-1-yl-N-propylamin (sloučenina 9)

##### První stupeň

V 40 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 4,0 g 1-naftylaminu, do roztoku se přikapává 2,6 g propanoylchloridu a reakční směs se míchá 2 hodiny, potom se zahustí do sucha. Získaný zbytek se rozpustí v dichlormethanu, roztok se promyje vodným roztokem chloridu sodného, a po vysušení bezvodým síranem sodným a filtrací se čirý roztok zahustí. Výsledkem je 5,5 g bílých krystalů N-propionyl-1-naftylaminu, t.t. 127°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,28 (t,  $J = 7,3$ , 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 2,51 (q,  $J = 7,3$ , 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 7,30-7,50 (m, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$  a  $\text{H}_8$ ), 7,55-7,85 (m, 4H,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_4$  a  $\text{H}_5$ ).

#### Druhý stupeň

V tříhrdlé baňce, propláchnuté argonem a udržované pod argonem, na kterou je napojena ampulka s bromem, se rozpustí v 50 ml bezvodího tetrahydrofuranu 5,5 g právě připraveného amidu, roztok se vyhřeje na  $50^\circ\text{C}$ , přikapává se 42 ml 2 M boranu dimethylsulfidu, načež se reakční směs ponechá 3 hodiny za varu pod zpětným chladičem a po dobu noci za teploty místnosti. Dále se reakční směs vychladí v lázni z ledu, přidá se 100 ml 6 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, a následuje další zahřívání 3 hodiny do varu pod zpětným chladičem. Tetrahydrofuran se vydestiluje a po alkalizaci se směs extrahuje do ethylesteru kyseliny octové; po vysušení bezvodým síranem sodným se zahuštěním filtrátu získá 3,9 g bezbarvého oleje.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,10 (t,  $J = 7,3$ , 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 2,51 (sex.,  $I = 7,3$ , 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 3,26 (t,  $J = 7,3$ , 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 4,33 (m, 1H, NH), 6,61 (d,  $J = 7,3$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 7,23 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 7,34 (d,  $J = 1\text{H}$ ,  $\text{H}_8$ ), 7,40-7,50 (m, 2H,  $\text{H}_6$  a  $\text{H}_7$ ), 7,75-7,90 (m, 2H,  $\text{H}_4$  a  $\text{H}_5$ ).

#### Příprava IV

N-Propyl-N-chinol-5-ylamin (sloučenina 10).

V kulaté baňce 250 ml se rozpustí v 100 ml ethanolu 5 g 5-aminochinolinu, 3 ml propionaldehydu a 4,7 g p-thiokresolu. Po dvouhodinovém zahřívání do varu pod zpětným chladičem se reakční směs zahustí do sucha, zbytek se rozpustí v 100 ml ethanolu, vychladí se v kulaté baňce v ledové lázni a vnáší se po částech pomalu 6,5 g hydridu boritosodného. Po skončení přidávání se reakční směs vyhřívá 2 hodiny do varu pod zpětným chladičem, potom se přidá 30 ml vody, 20 ml koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného a po míchání 15 minut se oddestilují organická rozpouštědla. Zbytek se extrahuje do dichlormethanu,

14.01.98

organický roztok se po promytí vodou vysuší bezvodým síranem sodným, po filtraci se filtrát zahustí do sucha a zbytek se čistí chromatografickým na koloně silikagelu za eluování ethylesterem kyseliny octové. Získají se tím 4 g oleje, který krystaluje.

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  : (1,05 t,  $J=3\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$ ), 1,82-1,71 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 3,15-3,26 (m, 2H,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ), 4,37 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 6,61 (dd,  $J=1,0$ ,  $J=8,6$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 7,26 (dd,  $J=4,2$ ,  $J=8,6$ , 1H,  $\text{H}_6$ ), 7,44-7,59 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_2$ ), 8,12 (dd,  $J=0,95$ ,  $J=8,6$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 8,84 (dd,  $J=1,5$ ,  $J=4,2$ ,  $\text{H}_2$ ).

Za použití téhož postupu lze připravit N-propyl-N-chinol-6-ylamin, tedy sloučeninu 11.

#### Příprava V

N-(1-Naft-1-yl-2-methoxyethyl)-N-propylamin, sloučenina 12

##### Stupeň 1.

V prostředí 80 ml diethyletheru se připraví z 25 g 1-bromnaftalenu a 3,5 g hořčíku 1-naftylmagnesiumbromid, a do roztoku, vychlazeného v ledu se přikapává roztok 9 ml methoxyacetonitrilu v 20 ml diethyletheru. Reakční směs se dále míchá 2 hodiny za teploty místnosti, opět se vychladí na  $0^\circ\text{C}$ , přidá se 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného s následnou extrakcí do diethyletheru. Organický roztok se promyje postupně nasycenou solankou, vysuší se bezvodým síranem sodným a po filtraci se filtrát zahustí. Ve formě olejovité se takto připraví 29 g methoxymethyl-1-naftylketonu.

##### Stupeň 2

Takto získaný keton se rozpustí v 350 ml dichlormethanu, k roztoku se přidá 50 ml propylaminu, a za teploty  $5^\circ\text{C}$  se přikapává 120 ml 1 M roztoku chloridu titaničitého v dichlormethanu. Reakční směs se ponechá 20 hodin za míchání a za teploty místnosti, po dalším přidání 200 ml methanolu se roztok vychladí v ledové lázni a po malých dávkách se vnáší 4,6 g hydridu borité sodného a teplota směsi

se nechá vystoupit na 20°C. Po tříhodinovém míchání se reakční směs filtruje celitem, filtrát se zahustí do sucha a zbytek se rozpustí v dichlormethanu; získaný roztok se promyje použitím 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, spojené kyselé fáze se alkalisují a produkt se potom extrahuje čtyřikrát vždy do 200 ml dichlormethanu. Dalším postupem zcela jasným se získá 5,1 g očekávaného aminu.

$^1\text{H}$  NMR, DMSO : 0,77 (m, 3H), 1,27-1,44 (m, 2H), 2,00-2,47 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,28-3,49 (m, 2H), 4,64-4,70 (m, 1H), 7,19-8,29 (m, 8H).

Obdobným postupem, jak to bylo popsáno v přípravě V, se dá připravit N-(1-naft-2-yl-2-methoxyethyl)-N-propylamin, tedy sloučenina 13.

#### Příprava VI

##### 5-Amino-6-methoxychinolin, sloučenina 14

##### Stupeň I

Roztok 4,0 g 6-methoxychinolinu v 70 ml kyseliny octové se vychladí na 0°C, přidá se 5,5 g dusičnanu draselného a reakční směs se míchá hodinu za chlazení na 0°C. Po alkalizování 10 N roztokem hydroxidu sodného se vysráží žlutá látka, která se mohutně promývá vodou, a získá se tím 4,9 g žlutého prášku, tedy 6-methoxy-5-nitrochinolinu.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$ : 4,07 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 7,48-7,54 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7,58 (d,  $J = 9,5$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 8,04 (d,  $J = 8,8$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 8,25 (d,  $J = 9,5$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 8,86 (dd,  $J = 1,5$ ,  $J = 4,2$ , 1H,  $\text{H}_2$ ).

##### Stupeň 2

V 60 ml 37%ní kyselině chlorovodíkové se po přidání 100 ml kyseliny octové rozpustí 4,9 g 6-methoxy-5-nitrochinolinu, vnese se 51 g chloridu cínatého a reakční směs se zahřívá 3 hodiny do varu pod zpětným chladičem, dále pak

ještě 12 hodin za teploty místnosti. Po dalším zahustění do sucha se zbytek rozpustí ve vodě, roztok se alkalizuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, uvolněný produkt se extrahuje do ethylesteru kyseliny octové, extrakt se po vysušení bezvodým síranem sodným a filtrací zahustí do sucha za vzniku 2,9 g 6-methoxy-5-chinolylaminu ve formě žlutého prášku.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$  4,00 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4,28 (m, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 7,28-7,34 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7,44 (d,  $J = 9,1$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 7,60 (d,  $J = 9,1$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 8,14 (dd,  $J = 0,7$ ,  $J = 9,5$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 8,78 (dd,  $J = 1,8$ ,  $J = 4,2$ , 1H,  $\text{H}_2$ ).

Podobným postupem, jak to bylo právě popsáno, se připraví 5-amino-6-chlor-2-methylchinolin, sloučenina 15.

#### Příprava VII

##### 2-Amino-1-methoxynaftalen, sloučenina 16

##### Stupeň 1

Ve 100 ml anhydridu kyseliny octové se rozpustí 10 g 1-methoxynaftalenu a do roztoku se přikapává roztok 2,6 ml koncentrované kyseliny dusičné v 15 ml anhydridu kyseliny octové. Reakční směs se míchá 30 minut za teploty místnosti a alkalizuje se dále přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Temně hnědá sraženina, jež se tím vyloučí, se odfiltruje, rozpustí se v ethylesteru kyseliny octové, roztok se několikrát promyje nasycenou solankou a po vysušení bezvodým síranem sodným a filtrací se filtrát zahustí do sucha. Zbytek se čistí chromatografickým na koloně silikagelu za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu 5/95, obj. dále použitím podobné směsi 10/90, obj. V prvním případě se získá první isomer, ve druhém druhý z isomerů. Získá se tak 2,45 g očekávaného produktu, výtěžek = 19%.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$  : 4,15 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 7,64-7,71 (m, 5H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_8$ ), 8,30-8,34 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ).

#### Stupeň 2.

Ve směsi 50ml kyseliny octové a 25 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se rozpustí 2,45 g výše získaného produktu a po přidání 8,2 g hydrátu chloridu cínatého se reakční směs zahřívá 3 hodiny do varu pod zpětným chladičem, dále pak ještě 12 hodin za teploty místnosti. Sraženina se odfiltruje, rozpustí se v roztoku hydrogenuhličitanu sodného, po extrakci do ethylesteru kyseliny octové se zbylý vodný filtrát zahustí, alkalizuje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a opět následuje extrakce do ethylesteru kyseliny octové. Oba organické extrakty se spojí a po vysušení se zahustí do sucha. Zbytek se dále čistí chromatografickým na koloně silikagelu za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu 50/50 obj., takto se připraví 1,75 g očekávané látky ve formě oleje, výtěžek = 84%.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$ : 3,91 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,98 (m, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 7,03 (d,  $J = 8,8$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 7,27 (t,  $J = 7,7$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 7,47-7,52 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_6$ ), 7,73 (d,  $J = 8,0$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 7,94 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $\text{H}_5$ ).

Podobným postupem, jak byl popsán v přípravě VII zde výše,, je možno připravit:

- 1-amino-4-methoxynaftalen, sloučenina 17
- 5-amino-6-methoxychinoxalin, sloučenina 18, ale nahradí se chlorid cínatý chloridem titanitým,
- 1-amino-2-ethoxynaftalen, sloučenina 19,
- 1-amino-2-propoxynaftalen, sloučenina 20,
- 1-amino-2,3-dimethylnaftalen, sloučenina 21.
- 1-amino-2-methoxy-6-bromnaftalen, sloučenina 22,

1-amino-2,6-dimethylnaftalen, sloučenina 23

1-amino-2-(ethoxy-2-methoxy)-naftalen, sloučenina 24

### Příprava VIII

1-Amino-2-methoxy-4-ethylnaftalen, sloučenina 25

#### Stupeň 1!

Roztok 7,5 g 2-methoxynaftalenu v 80 ml kyseliny octové se ochladí na 0°C a po přidání 2,2 ml koncentrované kyseliny dusičné se reakční směs míchá za teploty 0°C hodinu. Dále se reakční směs ponechá 12 hodin za teploty místnosti, vyloučená žlutá sraženina se odfiltruje a promyje vodou. Filtrát se zředí vodou, extrahuje do ethylesteru kyseliny octové, získá se tak očekávaný produkt ve formě žlutého prášku, výtěžek 4 g, tj. 42%.

<sup>1</sup>H NMR, CDCl<sub>3</sub>: 4,02 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 7,33 (d, J = 9,1, 1H, H<sub>3</sub>), 7,45 (t, J = 7,3, 1H, H<sub>7</sub>), 7,70-7,55 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>), 7,83 (d, J = 7,7, 1H, H<sub>5</sub>), 7,95 (d, J = 9,1, 1H, H<sub>4</sub>).

#### Stupeň 2

V 80 ml bezvodého tetrahydrofuranu se rozpustí 4 g právě získaného produktu a po vychlazení na 0°C se přidává roztok, získaný z 0,96 g hořčíku v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu přidáním 2,9 ml ethylbromidu a několika krystalků jodu. Reakční směs se míchá minutu při 0°C, přilije se 50 ml nasyceného roztoku chlorodu amonného, následuje extrakce do ethylesteru kyseliny octové, vysušení extraktu bezvodým síranem sodným, filtrace a zahuštění filtrátu do sucha. Zbytek se znovu rozpustí v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu a do roztoku se přidá 5,3 g 2,3-dikyano-5,6-dichlor-1,4-benzochinonu. Po zahřívání 4 hodiny do varu pod zpětným chladičem se reakční směs zahustí do sucha, a získaný zbytek se čistí chromatografováním na koloně silikagelu za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu

25/75, obj. Ve formě bílého prášku se takto připraví očekávaná látka, výtěžek 1,8 g, tj. 40%. T.t. 80°C.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$  : 1,41 (t,  $J = 7,5$ , 3H  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), (q,  $J = 7,5$ , 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) 4,04 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 7,20 (s, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7,46-8,01 (m, 4H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_8$ ).

#### Stupeň 2.

Ve směsi 40 ml kyseliny octové a 20 ml kyseliny chlorovodíkové konc. 37 % se rozpustí 1,8 g výše získaného produktu a po přidání 5,3 g hydrátu chloridu cínatého se reakční směs zahřívá 12 hodin za varu pod zpětným chladičem. Vyloučená sraženina se odfiltruje, vnese do vody a vše se alkalizuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Po extrakci do ethylesteru kyseliny octové se extrakt vysuší bezvodým síranem sodným a po filtraci se filtrát zahustí. Očekávaný produkt se takto získá jako žlutý prášek ve výtěžku 1,4 g, tj. 90%.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$  : 1,37 (t,  $J = 7,5$ , 3H  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,06 (q,  $J = 7,5$ , 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) 3,98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7,13 (s, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7,34-7,50 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ), 7,82 (d,  $J = 8,2$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 7,88 (d,  $J = 8,2$ , 1H,  $\text{H}_8$ ).

Postupem, jak to bylo uvedeno u přípravy VIII zde výše, lze připravit 1-amino-2-methoxy-4-isopropyl-naftalen, sloučeninu 26.

#### Příprava IX

##### 5-Amino-6-methoxyisochinolin, sloučenina 27

#### Stupeň 1

V reakční sestavě, vybavené nástavcem dle Dean-Starka, se směs 9,5 g 4-methoxybenzaldehydu a 7,8 g dimethylacetalu aminoacetaldehydu, zředěná přidáním 50 ml benzenu, zahřívá 12 hodin do varu pod zpětným chladičem. Roztok se zahustí do sucha, potom se dvakrát po sobě rozpustí v benzenu a roztok se zahustí opět do sucha. Získaný olej se rozpustí

v bezvodém tetrahydrofuranu, roztok se vychladí na  $-10^{\circ}\text{C}$ , za míchání se rychle přidá ekvivalent ethylesteru kyseliny chlormravenčí, reakční směs se potom míchá ještě 5 minut, chladicí lázeň se odstraní; začne se vylučovat žlutá sraženina. Za teploty místnosti se dále přidá 10,5 ml trimethylfosfitu, reakční směs se dále míchá 15 hodin, zahustí se do sucha a se zřetelem na odstranění všech stop trimethylfosfitu se olejovitý zbytek rozpustí v toluenu a roztok se odpaří do sucha, což se opakuje dvakrát. Olejovitý zbytek se rozpustí v bezvodém dichlormethanu, přidá se 6 ekvivalentů chloridu titaničitého a roztok se za vyloučení vlhkosti zahřívá 36 hodin do varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení roztoku se přidává za míchání ekvivalent vodného roztoku hydroxidu sodného právě až k dosažení neutralizace. V pevné bílé formě se vysráží oxid titaničitý, odfiltruje se a roztok se extrahuje 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodný podíl se promyje dichlormethanem, alkalizuje se silnou bází a alkalizovaný roztok se extrahuje do chloroformu. Vysušením tohoto roztoku bezvodým síranem sodným a zahuštěním filtrátu do sucha se získá 6,2 g čirého oranžového oleje, tedy 6-methoxyisochinolinu.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$ : 3,95 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 7,06 (d,  $J=2,2$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 7,21 (dd,  $J=8,7$ ,  $J=2,2$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 7,55 (d,  $J=5,8$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 7,85 (d,  $J=8,7$ , 1H,  $\text{H}_6$ ), 8,44 (d,  $J=5,8$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 9,11 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ).

#### Stupeň 2

Do roztoku 1,0 g 6-methoxyisochinolinu v 20 ml konc. kyseliny sírové se přidá za chlazení v ledové lázni 1,2 g dusičnanu draselného, po hodinovém míchání stále za chlazení se reakční směs zředí vodou, dále se alkalizuje, sraženina se odsaje a sušením se takto získá 1,2 g žlutých krystalů 6-methoxy-5-nitroisochinolinu.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$  : 4,08 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 7,44 (d,  $J = 9,1$ , 1H,  $\underline{\text{H}}_7$ ), 7,52 (d,  $J = 6,2$ , 1H,  $\underline{\text{H}}_4$ ), 8,12 (d,  $J = 9,1$ , 1H,  $\underline{\text{H}}_8$ ), 8,57 (d,  $J = 6,2$ , 1H,  $\underline{\text{H}}_3$ ), 9,20 (d,  $J = 0,7$ ,  $\underline{\text{H}}_1$ ).

### Stupeň 3

Předem se rozpustí 0,9 g nitrovaného derivátu, jak byl zde právě připraven, ve směsi 40 ml kyseliny octové a 22 ml konc.kyseliny chlorovodíkové, a po přidání 10,2 g chloridu cínatého se reakční směs vyhřívá do varu pod zpětným chladičem 3 hodiny, dále ještě se ponechá 12 hodin za teploty místnosti. Reakční směs se alkalizuje s následnou extrakcí do dichlormethanu, organický roztok se vysuší a zahuštěním se takto připraví 0,7 g žlutých krystalů očekávaného aminu.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$  : 3,96 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4,26 - (rozšiřuje se při výměně za  $\text{D}_2\text{O} - 2\text{H}$ ,  $-\text{NH}_2$ ), 7,25 (d,  $J = 9,1$ , 1H,  $\underline{\text{H}}_7$ ), 7,40 (d,  $J = 9,1$ , 1H,  $\underline{\text{H}}_8$ ), 7,48 (d,  $J = 5,8$ , 1H,  $\underline{\text{H}}_4$ ), 8,35 (d,  $J = 6,2$ , 1H,  $\underline{\text{H}}_3$ ), 9,07 (s, 1H,  $\underline{\text{H}}_1$ ).

### Příprava X

#### 5-Amino-6-methylxochinolin, sloučenina 28

Postupuje-li se dle stupňů 1 a 2 přípravy IX a použije-li se jako výchozí látka 4-methylbenzaldehyd, získá se tím 6-methyl-5-nitroisochinolin. Z této látky se 4,0 g rozpustí ve směsi 80 ml kyseliny octové a 40 ml konc.kyseliny chlorovodíkové a po přidání 40,0 g chloridu cínatého se směs zahřívá 3 hodiny za varu pod zpětným chladičem. Po dalším stání 12 hodin za teploty místnosti se odfiltrují vyloučené krystalky, rozpustí se ve vodě a roztok se alkalizuje přidáním 10 N roztoku hydroxidu sodného. Následuje extrakce do dichlormethanu, vysušení organického roztoku a zahuštění do sucha. Výsledkem je výtěžek 0,52 g žlutých krystalů.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$  : 2,37 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 4,18 (s, rozšiřuje se při výměně za  $\text{D}_2\text{O}$ , 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 7,29 (d,  $J = 8,8$ , 1H,  $\underline{\text{H}}_7$ ),

7,44 (d,  $J = 8,8$ , 1H,  $H_4$ ), 7,53 (d,  $J = 6,2$ , 1H,  $H_8$ ),  
 , 8,49 (d,  $J = 5,8$ , 1H,  $H_3$ ),  
 9,13 (s, 1H,  $H_1$ ).

#### Příprava XI

5-Amino-1-tetrahydropyran-2-ylindol, sloučenina 29

##### Stupeň 1

Za chlazení na  $0^{\circ}\text{C}$  se pod argonem přidává do roztoku 20 g 5-nitroindolu v 200 ml dimethylformamidu 6,3 g 55%ního hydridu sodného. Po patnáctiminutovém míchání za teploty  $0^{\circ}\text{C}$  se přidá do reakční směsi 27,1 g tetrahydropyranychloridu a za 24 hodin míchání za teploty místnosti se reakční směs vlije do 1200 ml ledové vody s následnou extrakcí směsi do ethylesteru kyseliny octové. Spojené organické extrakty se po vysušení bezvodým síranem sodným a filtraci zahustí a zbytek se dále chromatografuje na koloně silikagelu za eluování směsí cyklohexanu a ethylesteru kyseliny octové 4 : 1. Výsledek! 19 g 5-nitro-1-tetrahydropyran-2-ylindolu.

$^1\text{H}$  NMR, DMSO: 1,34-2,12 (m, 6H), 3,67-4,48 (m, 2H),  
 5,70 (dd,  $J = 2,0$ , 10,2, 1H), 6,75 (d,  $J = 3,4$ , 1H),  
 7,72-7,78 (m, 2H), 8,02 (dd,  $J = 2,2$ , 9,2, 1H), 8,54 (d,  
 $J = 2,2$ , 1H).

##### Stupeň 2

Do roztoku 17 g 5-nitro-1-tetrahydropyran-2-ylindolu v 170 ml methanolu se přidají 3 g 10%ního palladia na uhlí, potom v malých dávkách při  $0^{\circ}\text{C}$  20,6 g mrvažčanu amonného. Reakční směs se míchá 90 minut za teploty místnosti, filtruje se a filtrát se zahustí do sucha. Zbytek se rozpustí v 300 ml ethylesteru kyseliny octové, roztok se promyje použitím 800 ml vody, vysuší se bezvodým síranem sodným a filtrát se zahustí. V pevné formě se takto připraví 14,2 g 5-amino-1-tetrahydropyran-2-ylindolu. Jeho vzorek se čistí chromatografováním na koloně silikagelu za eluování směsí

cyklohexanu a ethylesteru kyseliny octové, 3 : 1, obj.  
Výsledkem je sloučenina 20.

$^1\text{H}$  NMR, DMSO: 1,30-2,20 (m, 6H), 3,59-3,93 (m, 2H, 4,72 m, 2H), 5,41 (dd,  $J = 1,8, 12,0$ , 1H), 6,16 (d,  $J = 3,2$ , 1H), 6,52 (dd,  $J = 2,0, 8,6$ , 1H), 6,66 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,20 (d,  $J = 8,6$ , 1H), 7,27 (d,  $J = 3,2$ , 1H).

#### Příprava derivátů thiomochoviny

##### N-Naft-1-yl-N-propylthiomochovina, sloučenina 30

Do tříhrdlé baňky pod argonem se za teploty 0 až 5°C vnese 3,9 g benzoylchloridu, dále roztok 2,1 g rhodanidu amonného v bezvodém acetonu, reakční směs se míchá 15 minut a potom se přikapává 3,9 g N-naft-1-yl-N-propylaminu v acetonovém roztoku. Reakční směs se zahřívá hodinu do varu pod zpětným chladičem, zahustí se do sucha a zbytek se rozpustí v konc.kyselině chlorovodíkové, roztok se zahřívá 3 hodina za varu pod zpětným chladičem, a po ochlazení na teplotu místnosti se roztok extrahuje do diethyletheru. Vodný podíl se alkalizuje přidáním 33%ního roztoku hydroxidu sodného, alkalický podíl se extrahuje do ethylesteru kyseliny octové, extrakt se zahustí a zbytek se čistí chromatografváním na koloně silikagelu za eluování směsí hexanu a ethylesteru kyseliny octové 75 : 25, obj. Výsledkem jsou 3,2 g bílých krystalků, t.t. 170 až 171°C,

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$ : 0,86 (t,  $J = 7,3$ , 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1,68 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 3,72 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 5,58 (m, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 7,37 (d,  $J = 7,3$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 7,23 (m, 2H,  $\text{H}_3$  a  $\text{H}_8$ ), 7,75-7,80 (m, 2H,  $\text{H}_6$  a  $\text{H}_7$ ), 7,85-7,95 (m, 2H,  $\text{H}_4$  a  $\text{H}_5$ ).

#### Příprava XIII

##### N-Propyl-N-chinol-5-ylthiomochovina, sloučenina 31

V tříhrdlé baňce s napojenou nádobkou na brom se podč.

argonem rozpustí v 50 ml acetonu 1,54 g rhodanidu amonného a do roztoku se přikapává 2,5 ml benzoylchloridu; lze pozorovat vylučování bílé sraženiny. Po skončeném přikapávání se reakční směs vyhřeje pod zpětným chladičem na 60°C, zahřívá se takto 15 minut, dále pak po ochlazení na teplotu místnosti se přikapává roztok 3,6 g N-propyl-N-chinol-5-ylaminu, tedy sloučeniny 10, v 10 ml acetonu. Reakční směs se zahřívá 3 hodiny do varu pod zpětným chladičem, zahustí se do sucha, přidá se ke zbytku voda a po extrakci do dichlormethanu se extrakt zahustí do sucha.

Chránící skupina se odstraní ze získané látky působením 30 ml 15%ního roztoku amoniaku v ethanolu za varu pod zpětným chladičem po dobu noci, potom se rozpouštědlo oddestiluje, zbytek se extrahuje do dichlormethanu, organický roztok se vysuší bezvodým síranem sodným a filtrát se zahustí. Zbytek se čistí chromatografváním na koloně silikagelu za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu, 6 : 4, obj. Izoluje se takto 1,5 g žlutého prášku substituovaného derivátu thiomochoviny.

<sup>1</sup>H NMR, CDCl<sub>3</sub>: 0,91 (t, J = 3H, -CH<sub>3</sub>), 1,64-1,79 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4,19-4,24 (m, 2H, =N-CH<sub>2</sub>-), 5,73 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7,47 (dd, J = 4,2, J = 8,3, 1H, H<sub>4</sub>), 7,55 (dd, J = 2,3, J = 8,9, 1H, H<sub>7</sub>), 7,71 (d, J = 2,3, 1H, H<sub>5</sub>), 8,14-8,22 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>8</sub>), 8,97 (dd, J = 1,7, J = 4,2, H<sub>2</sub>).

Postupuje-li se zde podle přípravy XIII, získá se tak N-propyl-N-chinol-6-ylthiomochovina, sloučenina 32

#### Příprava XIV

N-(1-Naft-yl-2-methoxyethyl)-N-propylthiomochovina, sloučenina 33

##### Stupeň 1

V 65 ml acetonu se suspenduje 1,68 g rhodanidu amonného a po ochlazení na 0°C v ledu se přidá roztok 2,5 ml benzoylchloridu v 5 ml acetonu. Reakční směs se míchá za teploty 5°C 15 minut, načež se přikapává roztok 5,1 g

N-(1-naft-1-yl-2-methoxyethyl)-N-propylaminu v 60 ml acetonu. Po tříhodinovém míchání za teploty od 5 do 25°C se aceton oddestiluje, zbytek se rozpustí v dichlormethanu, tento roztok se promyje vodou, vysuší se bezvodým síranem sodným a po filtraci se filtrát zahustí do sucha. Zbytek se čistí chromatografickým na silikagelu za eluování směsí cyklohexanu a ethylesteru kyseliny octové 9 : 1, obj.: výsledkem je 5,50 g N'-benzoyl-N-(1-naft-1-yl-2-methoxyethyl)-N-propylaminu.

#### Stupeň 2:

V 100 ml methanolu se rozpustí 5,50 g výše získané látky a po přidání 0,60 ml hydrazinhydrátu se ponechá reakční směs za teploty místnosti 20 hodin. Methanol se oddestiluje a zbytek se čistí chromatografickým na silikagelu za eluování směsí cyklohexanu a ethylesteru kyseliny octové 3 : 1, obj. Ve formě pevné žluté látky se takto připraví 2,19 g substituovaného derivátu thiomochoviny.

#### Příprava XV

N-(6-Methoxychinol-5-yl)thiomochovina, sloučenina 34

Do roztoku 1,7 g rhodanidu amonného se přidá v prostředí 50 ml acetonu 2,5 ml benzoylchloridu a reakční směs se zahřívá 15 minut do varu pod zpětným chladičem. Potom se přidá roztok 2,9 g aminu, tedy sloučeniny 14 v 20 ml acetonu, reakční směs se zahřívá 30 minut do varu pod zpětným chladičem, zahustí se dále do sucha, zbytek se zředí vodou a vše se extrahuje do ethylesteru kyseliny octové. Chránicí skupina se odstraní zahříváním s 5 ml 33%ního roztoku amoniaku v 10 ml ethanolu do varu pod zpětným chladičem po 2 hodiny. Sraženina se odfiltruje, filtrát se zahustí a zbytek se trituruje se směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu, 75 : 25; izoluje se tak 3,5 g bílého prášku.

$^1\text{H NMR}$ ,  $\text{CDCl}_3$ : 3,93 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 7,50-7,53 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ),

7,70 (d, 1H,  $J = 9,5$ , 1H,  $\underline{H}_7$ ), 8,00 (d,  $J = 9,5$ , 1H,  $\underline{H}_4$ ), 8,07 (d, 1H,  $\underline{H}_8$ ), 8,75 (d,  $J = 2,5$ , 1H,  $\underline{H}_2$ ).

#### Příprava XVI

N-(6-Methoxyisochinol-5-yl)thiomočovina, sloučenina 35

Tento derivát thiomočoviny se připraví za obvyklých podmínek reakcí 3,8 g připraveného aminu, tedy sloučeniny 27 s 1,8 g rhodanidu amonného a 4,8 ml benzoylchloridu v prostředí bezvodého acetonu. Chránicí skupina se odstraní v bázičím prostředí použitím 33%ního amoniaku, a po chromatografickém čišťení na koloně silikagelu s eluováním ethylesterem kyseliny octové se získá 3,24 g bílých krystalů, t.t. 186°C.

$^1\text{H}$  NMR, DMSO: 3,96 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 7,55 (m, 4H až do 7,50 (d,  $J = 6,6$ , 1H,  $\underline{H}_4$ ) a 7,61 (d,  $J = 9,1$ , 1H,  $\underline{H}_7$ ) 2H,  $-\text{NH}_2$ , 8,12 (d, 9,1, 1H  $\underline{H}_8$ ), 8,42 (d,  $J = 5,8$ , 1H,  $\underline{H}_3$ ), 9,20 (m, 2H až 9,19 s, (1H,  $\underline{H}_1$ ), 1H,  $-\text{NH}$ ).

#### Příprava XVII

N-(6-Methylisochinol-5-yl)thiomočovina, sloučenina 36

Do roztoku 1,7 g rhodanidu amonného v 30 ml acetonu se přidá 2,6 ml benzoylchloridu a reakční směs se zahřívá 15 minut pod zpětným chladičem, dále se přidá roztok 2,7 g 6-methyl-5-isochinolylaminu, sloučeniny 28, v 20 ml acetonu, reakční směs se zahřívá 30 minut, zahustí se do sucha, zbytek se zředí vodou a zbylá sraženina se odfiltruje. Získaná látka se zbaví ochranné skupiny působením 10 ml 30%ního roztoku amoniaku v 20 ml ethanolu, a to zahříváním 2 hodiny do varu pod zpětným chladičem. Po zahuštění do sucha se zbytek trituruje se směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu, 75 : 25, obj. a získá se tak 3,5 g bílého prášku.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$  : 2,38 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3,36 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 6,58

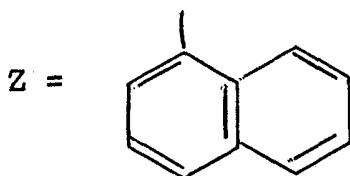
(s, 1H, -NH-), 7,47-7,60 (m, 2H,  $\underline{H}_7$ ,  $\underline{H}_4$ ), 7,98 (m, 1H,  $\underline{H}_8$ ), 8,50 (m, 1H,  $\underline{H}_3$ ) 9,26 (s, 1H,  $\underline{H}_1$ ).

Postupuje-li se podle příprav I až XVII šzde výše, připraví se tak za použití vhodných výchozích látek meziprodukty, umožňující syntezu sloučeniny vzorce I dle tohoto vynálezu.

#### Příklad 1

4-(2-Chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-(N-naft-1-yl-N-propylamino)thiazol

(I)  $R_1 = \text{Cl}$ ,  $R_2 = \text{OCH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = \text{CH}_3$ ,  $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$   
 $n = 0$

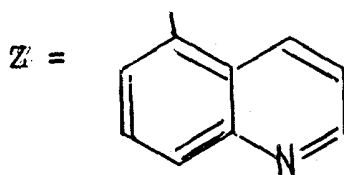
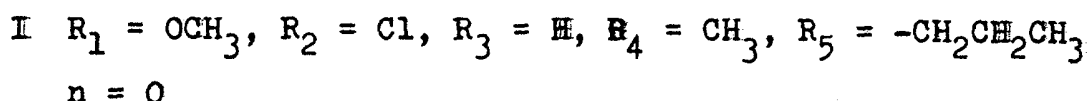


K varu pod zpětným chladičem se zahřívá 6 hodin roztok 0,5 g N-naft-1-yl-N-propylthiomočoviny a 0,5 g 2-brom-1-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-propan-1-onu v 15 ml methanolu. Reakční směs se zahustí do sucha, zbytek se zředí vodou, po alkalizování 33%ním roztokem hydroxidu sodného a extrakci do ethylesteru kyseliny octové se organický roztok vysuší bezvodým síranem sodným a po filtraci se filtrát zahustí ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografickým na koloně silikagelu za eluování ethylesterem kyseliny octové, výsledkem je 0,56 g žlutého oleje jako produkt.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$ : 0,97 (t,  $J = 7,7$ , 3H,  $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$ ), 1,73 (sex., 2H,  $-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_3$ ), 2,04 (s, 3H,  $-\underline{\text{CH}}_3$ ), 3,82 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,90 (m, 2H,  $-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$ ), 6,89 (dd,  $J = 1,8$ ,  $J = 8,0$ , 1H,  $\underline{H}_5$ , arom), 7,02 (d,  $J = 1,8$ , 1H,  $\underline{H}_3$ , arom), 7,50-7,70 m, (4H,  $\underline{H}_2$ ,  $\underline{H}_3$ ,  $\underline{H}_8$  a  $\underline{H}_6$ , arom), 7,85-8,10 (m, H,  $\underline{H}_6$ ,  $\underline{H}_7$ ,  $\underline{H}_4$  a  $\underline{H}_5$ ).

#### Příklad 2

Hydrochlorid 4-(4-chlor-2-methoxyfenyl)-5-methyl-2-(N-propyl-N-chinol-5-yl)-thiazolu



Roztok, obsahující 0,4 g N-propyl-N-chinol-5-yl-thiomočoviny, tedy sloučeniny 31 a 0,5 g 2-brom-1-(4-chlor-2-methoxyfenyl)-propan-1-onu v 15 ml ethanolu se zahřívá 6 hodin do varu pod zpětným chladičem; po zahuštění do sucha se zbytek zředí přidáním vody a po alkalizování 33%ním roztokem hydroxidu sodného následuje extrakce do ethylesteru kyseliny octové.

Zbytek se čistí chromatografickým na koloně za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu 1 : 1, obj., a získá se tak 0,46 g žlutého ošgš.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$ : 0,91 (t,  $J = 7,3$ , 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1,61-1,78 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 2,02 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  na heterocyklu), 3,83 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,97 (t,  $J = 7,5$ , 2H,  $-\text{CH}_2-\text{N}=\text{}$ ), 6,88 (dd,  $J = 2,5$ ,  $J = 8,4$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 7,0 (d,  $J = 2,5$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 7,36 (d,  $J = 8,5$ , 1H,  $\text{H}_6$ ), 7,48 (dd,  $J = 4,2$ ,  $J = 8,6$ , 1H,  $\text{H}_3'$ ), 7,63 (d,  $J = 7,2$ , 1H,  $\text{H}_4'$ ), 7,80 (t,  $J = 7,9$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 8,17 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $\text{H}_6'$ ), 8,33 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 8,96-8,99 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ).

#### Příprava hydrochloridu

Do roztoku 0,46 g sloučeniny, připravené zde výše, v etheru se zavádí plyný chlorovodík. Vyloučený oranžový prášek se odfiltruje a překrystalováním z isopropylalkoholu se získá očekávaný hydrochlorid, t.t.  $142^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$ : 0,85 (t,  $J = 7,2$ , 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1,62 (sex,  $J = 7,2$ , 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1,99 (s,  $-\text{CH}_3$ ), 3,78 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ),

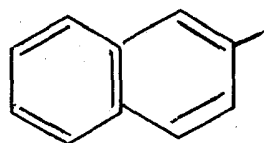
3,92 (t,  $J = 7,2$ , 2H,  $-N-\underline{CH}_2CH_2$ ), 6,95 (dd,  $J = 8,4$ ,  $J = 2,2$ , 1H,  $H_{5- arom}$ ), 7,08 (d,  $J = 2,2$ , 1H,  $H_{5- arom}$ ), 7,30 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $H_{6- arom}$ ), 7,80-8,00 (m, 2H,  $H_{3'}$  a  $H_{4'}$ ), 8,09 (t,  $J = 7,8$ , 1H,  $H_{7'}$ ), 8,36 (d,  $J = 8,1$ , 1H,  $H_{6'}$ ), 8,70 (d,  $J = 8,4$ ,  $H_{8'}$ ), 9,20 (d,  $J = 4,4$ , 1H,  $H_2$ ).

## Příklad 3

4-(2,4-Dichlorfenyl)-5-methyl-2-[N-(1-naft-2-yl-2-methoxyethyl)-N-propylamino]thiazol

I,  $R_1 = R_2 = Cl$ ,  $R_3 = H$ ,  $R_4 = CH_3$ ,  $R_5 = -CH_2CH_2CH_3$ ,  
 $n = 1$ ,  $R_6 = -CH_2OCH_3$

Z =



V 20 ml ethanolu se rozpustí 0,93 g 2-brom-1-(2,4-dichlorfenyl)-propan-1-onu a 1 g N-(1-naft-2-yl-2-methoxyethyl)-N-propylthiomocoviny a po přidání 0,47 ml trimethylaminu se reakční směs vyhřívá 3 hodiny na teplotu 70°C. Po oddestilování ethanolu a následném přidání vody ke zbytku se provede extrakce do methylenchloridu, organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a po filtraci se filtrát zahustí ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografickým na koloně silikagelu za eluování směsí cyklohexanu a ethylesteru kyseliny octové 9 : 1, obj. Získá se tím 0,9 g očekávaného produktu, ze kterého se připraví odpovídající hydrochlorid, t.t. 50°C.

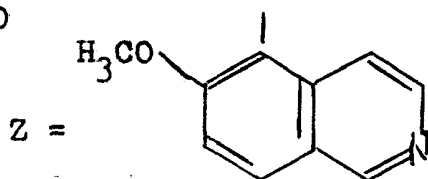
$^1H$  NMR, DMSO: 0,73 (m, 3H), 1,12-1,59 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 3,31-3,46 (m, 2H), 3,97-4,23 (m, 2H), 5,48-5,60 (m, 1H), 7,48-7,95 (m, 10 H).

## Příklad 4

Sůl kyseliny oxalové a 4-(2,4-dichlorfenyl)-5-methyl-2-[N-(6-methoxyisochinol-5-yl)-N-propylamino]thiazolu

I  $R_1 = R_2 = Cl$ ,  $R_3 = H$ ,  $R_4 = CH_3$ ,  $R_5 = -CH_2CH_2CH_3$ ,

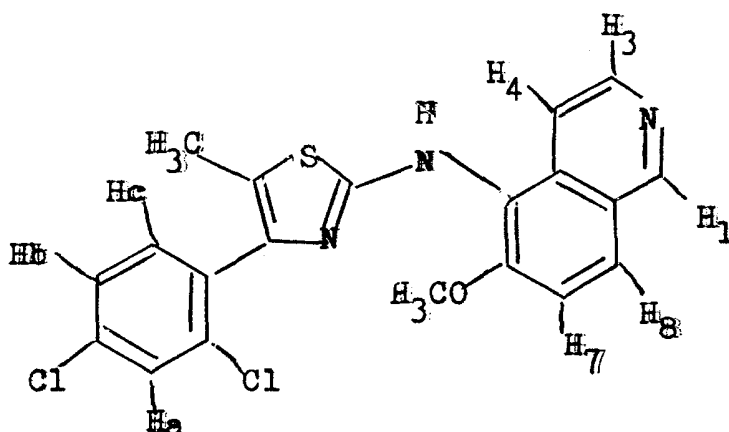
n = 0



## Stupeň 1

Methanolický roztok 0,5 g N-(6-methylisochinolin-5-yl)-thio-močoviny, tedy sloučeniny 35 a 0,6 g 2-brom-1-(2,4-dichlor-fenyl)-propan-1-onu se zahřívá do varu pod zpětným chladičem. Po zahuštění do sucha se zbytek přelije koncentrovaným roztokem hydrogenuhličitanu sodného či draselného, vše se extrahuje do dichlormethanu, a po vysušení bezvodým síranem sodným a filtraci se zahuštěním filtrátu do sucha získá 0,3 g žlutých krystalků, t.t. 187 až 188°C.

$^1\text{H NMR}$ ,  $\text{CDCl}_3$  : 1,99 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 4,02 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 6,52 (dd,  $J = 8,4$ ,  $J = 1,8$ , 1H,  $\underline{\text{H}_\text{b}}$ ), 6,87 (d,  $J = 1,8$ , 1H,  $\underline{\text{H}_\text{a}}$ ), 7,03 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $\underline{\text{H}_\text{c}}$ ), 7,39 (d,  $J = 9,1$ , 1H,  $\underline{\text{H}_\text{f}}$ ), 7,71 (d,  $J = 5,8$ , 1H,  $\underline{\text{H}_\text{d}}$ ), 7,94 (d,  $J = 9,1$ , 1H,  $\underline{\text{H}_\text{g}}$ ), 8,40 (d,  $J = 6,2$ , 1H,  $\underline{\text{H}_\text{e}}$ ), 9,15 (s, 1H,  $\underline{\text{H}_\text{i}}$ ).



## Stupeň 2:

Do roztoku 0,3 g právě zde výše připraveného aminu dle stupně 1 v 50 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 0,05 g 55%ního hydridu sodíku, reakční směs se míchá pod argonem 15 minut, když bylo předtím přidáno 0,3 ml 1-brompropanu. Potom se reakční směs zahřívá 2 hodiny na 80°C, přidá se znovu 1 ekvivalent hydridu sodíku a 1 ekvivalent 1-brompropanu.

Reakční směs se dále míchá 12 hodin za teploty místnosti, zahustí se do sucha, zbytek se rozpustí v nasyceném roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, a po extrakci do chloroformu se organický roztok zahustí do sucha a zbytek se čistí chromatografickým na koloně silikagelu za elování směsí ethylesteru kyseliny octové a methanolu, 9 : 1, obj. Výsledkem je výtěžek 0,3 g viskozního oleje.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$ : 0,86 (t,  $J = 7,3$ , 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1,61 (sextet,  $J = 7,3$ , 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1,99 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3,80 (m, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 4,02 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 7,25 (dd,  $J = 8,4$ ,  $J = 2,1$ , 1H,  $\text{H}_b$ ), 7,40 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $\text{H}_c$ ), 7,43 (d,  $J = 2,1$ , 1H,  $\text{H}_a$ ), 7,44 (d,  $J = 9,1$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 7,68 (d,  $J = 5,8$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 8,03 (d,  $J = 9,1$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 8,46 (d,  $J = 5,8$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 9,19 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ).

#### Příprava soli kyseliny oxalové

Rozpustí se 0,06 g kyseliny oxalové v nejmenším možném objemu isopropylalkoholu a přidá se roztok 0,3 g aminothiazolového derivátu, jak byl připraven zde výše ve stupni 2. Vyloučí se sraženina, která se překrystaluje z isopropylalkoholu : bledě-žluté krystalky, t.t. 162 až 163° C.

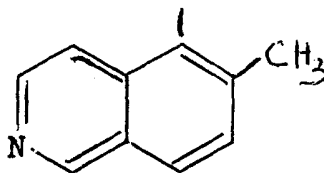
$^1\text{H}$  NMR,  $\text{DMSO-d}_6$ : 0,82 (t,  $J = 7,3$ , 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1,57 (sextet,  $J = 7,3$ , 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1,96 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3,75 (m, 2H,  $-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 4,00 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 7,46 (m, 2H,  $\text{H}_b$  a  $\text{H}_c$ ), 7,57 (d,  $J = 6,2$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 7,66 (d,  $J = 1,1$ , 1H,  $\text{H}_a$ ), 7,78 (d,  $J = 8,7$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 8,30 (d,  $J = 9,1$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 8,45 (d,  $J = 5,5$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 9,31 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ).

#### Příklad 5

Sůl kyseliny oxalové a 4- 2-chlor-4-methoxyfenyl -5-methyl-2- N- 6-methylisochinol-5-yl -N-propylamino thiazolu.

I  $\text{R}_1 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}_3 = \text{H}$ ,  $\text{R}_4 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $n = 0$

Z =



## Stupeň 1

Do roztoku 1,5 g N-(6-methylisochinol-5-yl)-thiomočovinx, tedy sloučeniny 36 v 40 ml methanolu se přidá 2,1 g 2-brom-1-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-propan-1-onu a reakční směs se zahřívá 12 hodin do varu pod zpětným chladičem. Po zahuštění do sucha se zbytek zředí roztokem hydrogenuhličitanu sodného, tento podíl se několikrát extrahuje do ethylesteru kyseliny octové, organický spojený roztok se vysuší bezvodým síranem sodným a po filtraci se filtrát zahustí ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografváním na koloně silikagelu s eluováním směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu, 75 na 25, obj. Zahuštěním čistých shodných frakcí se takto získá 1,3 g žlutého prášku sloučeniny, jak je uvedena v nadpisu.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$  1,95 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2,52 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3,57 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 5,96 (dd,  $J = 8,4$ ,  $J = 1,8$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 6,23 (d,  $J = 1,8$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 6,86 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 7,45 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 7,79 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_8$ ), 8,44 (d,  $J = 5,8$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 9,16 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ).

## Stupeň 2:

Do roztoku 0,2 g 55%ního hydridu sodíku v 20 ml bezvodého dimethylformamidu se vnese 1,3 g aminu, připraveného zde výše ve stupni 1, a reakční směs se míchá pod argonem 15 minut, potom se přidá 0,6 ml 1-brompropanu a směs se míchá za teploty místnosti hodinu. Po zředění přidáním 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného se reakční směs několikrát extrahuje do ethylesteru kyseliny octové, organický roztok se promyje nasycenou solankou, zahustí se do sucha a zbytek se čistí chromatografváním na koloně silikagelu za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu 25 na 75, obj. Zahuštěním odpovídajících shodných frakcí se získá 0,8 g žlutého oleje.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$ : 0,88 (t,  $J = 7,3$ , 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1,66 - 1,78 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 2,03 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2,52 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3,87-3,90 (m, 2H,  $-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 4,86 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 6,86 (dd,  $J = 6,4$ ,  $J = 2,5$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 7,00 (d,  $J = 2,5$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 7,39 (d,  $J = 8,8$ , 1H,  $\text{H}_6$ ), 7,57 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 7,70 (d,  $J = 5,8$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 7,94 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $\text{H}_6$ ), 8,54 (d,  $J = 5,8$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 9,27 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ).

#### Příprava soli kyseliny oxalové

Smísí se roztok 0,16 g kyseliny oxalové v minimálním množství isopropylalkoholu s roztokem 0,8 g aminothiazolového derivátu, připraveného zde podle stupně 2 v nejmenším možném množství etheru a petroletheru; získají se tím žluté krystalky očekávaného produktu.

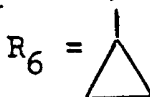
$^1\text{H}$  NMR, DMSO : 0,82 (t,  $J = 7,3$ , 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1,64 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1,96 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2,44 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3,76-3,79 (m, 2H,  $-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 3,79 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 6,94 (dd,  $J = 2,5$ ,  $J = 8,4$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 7,08 (d,  $J = 2,5$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 7,33 (d,  $J = 8,8$ , 1H,  $\text{H}_6$ ), 7,62 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 7,72 (d,  $J = 5,8$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 8,15 (d,  $J = 9,1$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 8,53 (d,  $J = 5,5$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 9,38 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ).

#### Příklad 6

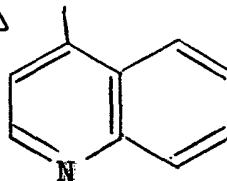
Sól kyseliny oxalové a 4-(2,4-dichlorfenyl)-5-methyl-2-[N-(1-šcyklopropyl)-1-(chinol-4-yl)-methyl]-N-propylamino-thiazolu

I  $R_1 = R_2 = \text{Cl}$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = \text{CH}_3$ ,  $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

$n = 1$



$Z =$

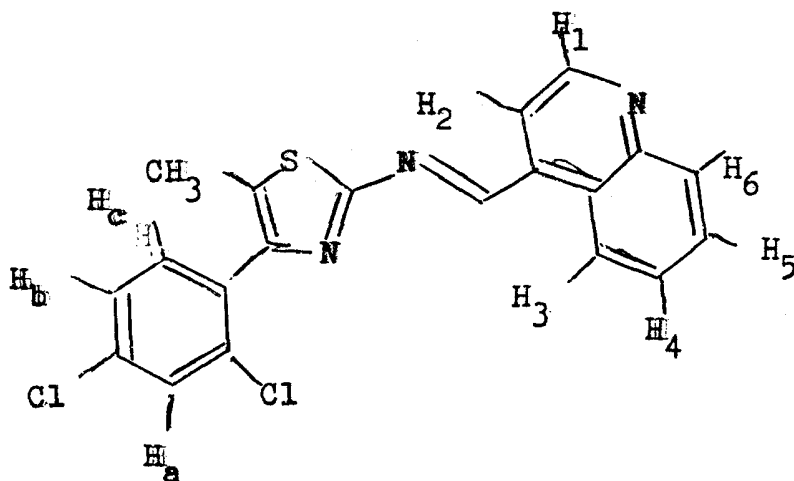


#### Stupeň 1

V baňce s Dean-Stark-ovým nástavcem se rozpustí 3,0 g

4-chinolinkarboxaldehydu a 5,0 g 2-amino-4-(2,4-dichlorfenyl)-5-methylthiazolu v 50 ml benzenu a reakční směs se udržuje 24 hodin ve varu pod zpětným chladičem. Po zahuštění do sucha se zbytek zředí přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vše se extrahuje do dichlormetanolu, organický roztok se zahustí a zbytek se čistí chromatografickým na koloně silikagelu s eluováním ethylesterem kyseliny octové s obsahem 2% triethylaminu. Zahuštěním spojených shodných frakcí se získají žluté krystalky o t.t. 140 až 141°C, výtěžek 8,2 g. Je to báze, odpovídající soli, uvedené v nadpisu.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$ : 2,27 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 7,23 (dd,  $J = 7,6$ ,  $J = 1,8$ , 1H,  $\text{H}_b$ ), 7,29 (d,  $J = 7,6$ , 1H,  $\text{H}_c$ ), 7,43 (d,  $J = 1,8$ , 1H,  $\text{H}_a$ ), 7,53 (td,  $J = 8,4$ ,  $J = 1,4$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 7,65 (td,  $J = 8,4$ ,  $J = 1,4$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 7,84 (d,  $J = 4,4$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 8,07 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 8,75 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $\text{H}_6$ ), 8,92 (d,  $J = 4,4$ , 1H,  $\text{H}_1$ ), 9,51 (s, 1H,  $-\text{N}=\text{CH}-$ ).



## Stupeň 2

V tříhrdlé baňce pod argonem se přidává pomalu roztok 8,5 g iminu, připraveného zde výše podle stupně 1, v bezvodém tetrahydrofuranu k roztoku, obsahujícím organohorečnaté činidlo, připravené z 1,0 g hořčíku a 4,8 g cyklopropylbromidu. Nadbytek organohorečnatého činidla se rozruší přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného, následuje extrakce

do diethyletheru, získaný extrakt se zahustí do sucha a zbytek se čistí vchromatografováním na koloně silikagelu za eluování ethylesterem kyseliny octové, zahuštěním shodných čistých frakcí se izoluje 5,1g velmi viskozního, žlutého oleje, tedy báze, jak je uvedena ve formě soli v nadpisu.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$ : 0,40-0,65 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 1,15-1,35 (m, 1H,  $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 2,03 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 4,93 (dd,  $J = 8,1$ ,  $J = 3,9$ , 1H,  $-\text{NH}-\text{CH}-$ ), 6,31 (d,  $J = 4,0$ , 1H,  $-\text{NH}-\text{CH}-$ ), 7,23 (dd,  $J = 7,6$ ,  $J = 1,8$ , 1H,  $\text{H}_b$ ), 7,29 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $\text{H}_c$ ), 7,43 (d,  $J = 1,8$ , 1H,  $\text{H}_a$ ), 7,53 (d,  $J = 8,4$ ,  $J = 1,4$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 7,65 (td,  $J = 8,4$ ,  $J = 1,4$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 7,84 (d,  $J = 4,4$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 8,07 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 8,75 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $\text{H}_6$ ), 8,92 (d,  $J = 4,4$ , 1H,  $\text{H}_1$ ).

### Stupeň 3.

Do roztoku 5,46 g aminu, připraveného dle stupně 2, v 50 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 0,6 g 55%ního hydridu sodíku a reakční směs se ponechá reagovat 15 minut pod argonem za přidání 1,8 g 1-brompropanu. Potom se reakční směs zahřívá 2 hodiny na  $80^\circ\text{C}$ , přidá se 1 ekvivalent hydridu sodíku a 1 ekvivalent brompropanu a ponechá se probíhat další reakce 12 hodin za teploty místnosti. Po zahuštění do sucha se přidá ke zbytku nasycený roztok hydrogenuhlčitanu sodného, reakční směs se extrahuje do dichlormethanu, roztok se zahustí do sucha a zbytek se čistí chromatografováním na koloně silikagelu za eluování ethylesterem kyseliny octové s výsledkem, 0,79 g bezbarvého, olejovitého produktu očekávaného složení.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$ : (0,35-0,75 m, 7H s přesunem na 0,71 (t,  $J = 7,6$ , 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 1,15-1,35 (m, 1H,  $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 1,68 (sextet,  $J = 7,6$ , 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 2,10 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3,14 (m,  $J = 7,6$ , 2H,  $-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 5,58 (d,  $J = 9,9$ , 1H,  $-\text{N}-\text{CH}-$ ), 7,20 (dd,  $J = 8,4$ ,  $J = 1,8$ , 1H,  $\text{H}_b$ ), 7,29 (dd,  $J = 8,4$ , 1H,  $\text{H}_c$ ), 7,35 (td,  $J = 8,4$ ,  $J = 1,4$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 7,40 (d,  $J = 1,8$ ,

1H,  $\underline{H}_a$ , (7,55 td,  $J = 8,4$ ,  $J = 1,4$ , 1H,  $\underline{H}$ ), 7,65 (d,  $J = 4,4$ , 1H,  $\underline{H}$ ), 8,01 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $\underline{H}$ ), 8,15 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $\underline{H}_6$ ), 8,84 (d,  $J = 4,4$ , 1H,  $\underline{H}_1$ ).

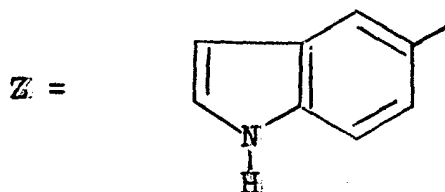
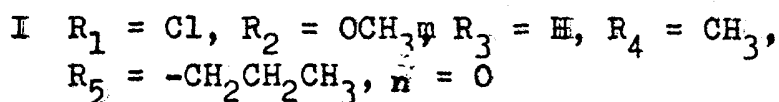
#### Příprava soli kyseliny oxalové

Roztok 0,1 g kyseliny oxalové v minimálním množství isopropylalkoholu se přidá k roztoku 0,8 g aminothiazolového derivátu ze stupně 3 v diethyletheru, vznikne tím sraženina, jež se překrystaluje z isopropylalkoholu: žluté krystalky, t.t. 164 až 165° C.

$^1\text{H}$  NMR, DMSO: 0,35-0,75 (m, 7H až 0,71 t,  $J = 7,6$ , 3H,  $-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_3}$ ,  $-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}$ ), 1,15-1,35 (m, 1H,  $-\underline{\text{CH}}-\underline{\text{CH}}-\underline{\text{CH}_2}$ ), 1,68 (sextet,  $J = 7,6$ , 2H,  $-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_3}$ ), 2,10 (s, 3H,  $\underline{\text{CH}_3}$ ), 3,14 (m,  $J = 7,6$ , 2H,  $-\underline{\text{N}}-\underline{\text{CH}_2}$ ), 5,46 (d,  $J = 10,2$ , 1H,  $-\underline{\text{N}}-\underline{\text{CH}}$ ), 7,30-7,50 (m, 3H,  $\underline{H}_a$ ,  $\underline{H}_b$  a  $\underline{H}_c$ ), 7,65-7,80 (m, 2H,  $\underline{H}_5$  a  $\underline{H}_4$ ), 7,92 (d,  $J = 3,6$ , 1H,  $\underline{H}_2$ ), 8,02 (d,  $J = 7,7$ , 1H,  $\underline{H}_3$ ), 8,21 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $\underline{H}_6$ ), 8,95 (d,  $J = 3,6$ , 1H,  $\underline{H}_1$ ).

#### Příklad 7

4-(2-Chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(indol-5-yl)-N-propylamino]-thiazol



#### Stupeň 1

V 110 ml dimethylformamidu se rozpustí 10,9 g 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(1-tetrahydropyran-2-yl)-indol-5-yl]-aminothiazolu a za chlazení na 0°C se přidá 1,06g 60%ní suspenze hydridu sodíku v oleji a dále ještě 3,2 ml propylbromidu. Reakční směs se míchá 16 hodin za teploty místnosti,

potom se vlije do 500 ml vody s následující extrakcí směsí třikrát vždy do 250 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojený organický roztok se promyje třikrát vždy použitím 200 ml vody, a po vysušení bezvodým síranem sodným a filtrací se filtrát zahustí do sucha. Zbytek se čistí bleskovou chromatografií na silikagelu za eluování směsí cyklohexanu a ethylesteru kyseliny octové 3 : 1, obj., Ve výtěžku 10,17 g, tj. 85% se získá očekávaný produkt.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$ : 0,90 (m, 3H), 1,57-1,75 (m, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,95-2,25 (m, 2H), 3,70-4,17 (m, 7H), 5,50 (dd,  $J = 2,6, 10,0, 1\text{H}$ ), 6,54-7,61 (m, 8H).

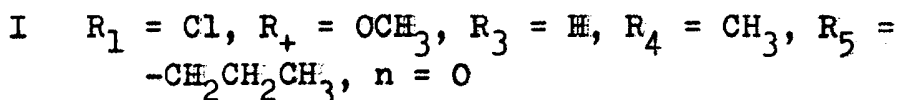
#### A. Stupeň 2

K roztoku 6,6 g 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-[1-(tetrahydropyran-2-yl)indol-5-yl]-N-propylamino]-thiazolu v 50 ml methanolu se přidá 8 ml 35%ního roztoku kyseliny chlorovodíkové, reakční směs se míchá 24 hodin, potom se zředí vodou a po neutralizaci 30%ním roztokem hydroxidu sodného se směs extrahuje do dichlormethanu. Organický roztok se promyje několikrát vodou, vysuší se bezvodým síranem sodným a po oddestilování rozpouštědla z filtrátu se zbytek čistí chromatografickým na koloně silikagelu za eluování gradientem 10 až 50% ethylesteru kyseliny octové v cyklohexanu. Izoluje se takto 3,5 g produktu s chránicí skupinou a 0,85 g očekávaného produktu ve formě bílého prášku, t.t.  $154^\circ\text{C}$ .

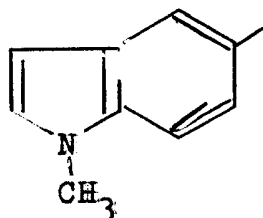
$^1\text{H}$  NMR, DMSO : 0,83 (m, 3H), 1,42-1,65 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,59-3,89 (m, 2H), 6,35 (d,  $J = 3,2, 1\text{H}$ ), 6,94 (dd,  $J = 2,6, 8,6, 1\text{H}$ ), 7,02-7,08 (m, 2H), 7,31 (d,  $J = 8,5, 1\text{H}$ ), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,6, 1\text{H}$ ), 7,55 (d,  $J = 2,0, 1\text{H}$ ).

#### Příklad 8

4-(2-Chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(1-methylindol-5-yl)-N-propylamino]-thiazol



Z =

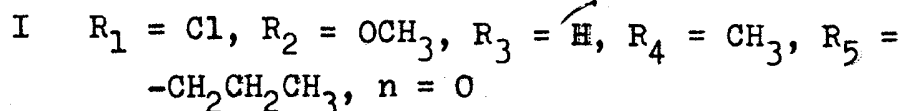


A. Do roztoku 0,39 g 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(indol-5-yl)-N-propylamino]-thiazolu, získaného postupem dle příkladu 7, v 5 ml dimethylformamidu, se přidává za chlazení na 4<sup>0</sup> C 0,045 g 55%ní suspenze hydridu sodíku v oleji a potom ještě 0,12 ml methyljodidu. Po pětihodinovém míchání za teploty místnosti se reakční směs vlije do směsi vody a ledu, směs se extrahuje ethylesterem kyseliny octové, organický oddělený roztok se promyje několikrát vodou, a po vysušení bezvodým síranem sodným se filtrát po filtraci zahustí do sucha. Zbytek se čistí chromatografickým na koloně silikagelu za eluování směsí cyklohexanu a ethylesteru kyseliny octové, 9 : 1, obj. Produkt se izoluje v bílé pevné formě, t.t. 146<sup>0</sup>C.

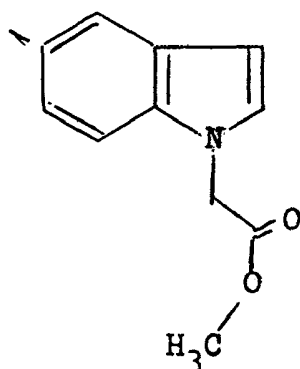
<sup>1</sup>H NMR, CDCl<sub>3</sub>: 0,92 (m, 3H), 1,58-1,73 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 3,81-4,0 (m, 8H), 6,51 (d, J = 2,8, 1H), 6,85 (dd, J = 2,2) 8,4, 1H), 6,99 (d, J = 2,0, 1H), 7,09-7,20 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,62 (s, 1H).

#### Příklad 9

4-(2-Chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(1-methoxykarbonylmethylindol-5-yl)-N-propylamino]-thiazol



Z =



A Roztok 0,8 g 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(indol-5-yl)-N-propylamino]thiazolu, připraveného dle postupu z příkladu 7, v 20 ml dimethylformamidu, se smíchá za chlazení na 0°C s 0,093 g 55%ní suspenze hydridu sodíku v oleji, dále pak s 0,95 ml methylesteru kyseliny bromoctové. Po míchání za teploty místnosti 12 hodin se reakční směs vlije do ledové vody, vše se extrahuje do ethylesteru kyseliny octové, roztok v tomto rozpouštědle se promyje několikrát vodou, a po vysušení bezvodým síranem sodným se zahustí do sucha. Zbytek se čistí chromatografickým na koloně silikagelu za eluování směsí cyklohexanu a ethylesteru kyseliny octové 9 : 1, obj. Izoluje se očekávaný produkt v pevné bílé formě.

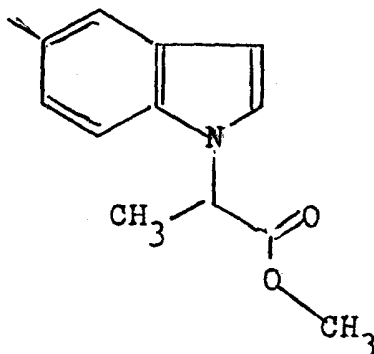
<sup>1</sup>H NMR, DMSO : 0,84 (t, 3H), 1,51-1,62 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,75-3,82 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,50 (d, 1H), 6,91-7,58 (m, 7H).

## Příklad 10

Hydrochlorid 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-{N-[1-(1-methoxykarbonyl)ethyl]-indol-5-yl}-N-propylamino}-thiazolu

I  $R_1 = \text{Cl}$ ,  $R_2 = -\text{OCH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = \text{CH}_3$ ,  $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $n = 0$

-56-



## Stupeň 1:

^ Roztok 1,2 g 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(indol-5-yl)-N-propylamino]-thiazolu, získaného dle postupu z příkladu 7, v 20 ml methanolu se smíchá za chlazení na 0°C pod argonem s 0,14 g 55%ní suspenze hydridu sodíku v oleji a po přidání 1,6 ml methylesteru kyseliny 2-brompropionové se reakční směs míchá 24 hodin; zředí se dále vodou a vše se extrahuje do ethylesteru kyseliny octové, po vysušení a zahuštění ve vakuu se zbytek rozpustí v 20 ml methanolu, přidá se 1,1 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se míchá 24 hodin. Potom se oddestiluje methanol, zbytek se přelije vodou a hodnota pH se upraví na 6 přidáním 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Směs se extrahuje do ethylesteru kyseliny octové, organický roztok se promyje několikrát vodou a po vysušení bezvodým síranem sodným se zahuštěním získá zbytek, který se čistí chromatografováním na silikagelu za eluování směsí methylenchloridu a methanolu 98 : 2, obj. Získá se tak 0,80 g odpovídající kyseliny.

## Stupeň 2

Do roztoku 0,8 g takto získaného produktu v 15 ml dimethylformamidu se přidá 0,294 g uhličitanu cesného a potom ještě 0,31 ml methyljodidu. Reakční směs se míchá 3 hodiny,

zředí se ethylesterem kyseliny octové, roztok se promyje několikrát nasycenou solankou a po vysušení bezvodým síranem sodným se zahuštěním filtrátu ve vakuu izoluje zbytek, který se čistí chromatografickým na siliksgelu za eluování směsí cyklohexanu a ethylesteru kyseliny octové 5 : 1, obj. Očekávaný produkt se takto získá ve formě bezbarvého oleje ve výtěžku 0,66 g. Monohydrát hydrochloridu se dále připraví přidáním 0,1 N roztoku chlorovodíku v isopropylalkoholu, je to bílý prášek, t.t. 80°C.

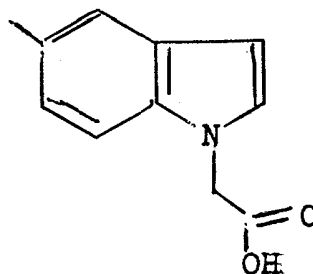
$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$  : 0,92 (t, 3H), 1,62-1,74 (m, 2H), 1,83 (d, 3H), 2,02 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,88-3,98 (m, 2H), 5,13-5,20 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,82-7,62 (m, 7H)

#### Příklad 11

4-(2-Chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(1-karboxymethyl-indol-5-yl)-N-propylamino]-thiazol

I:  $\text{R}_1 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}_3 = \text{H}$ ,  $\text{R}_4 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $n = 0$

Z =



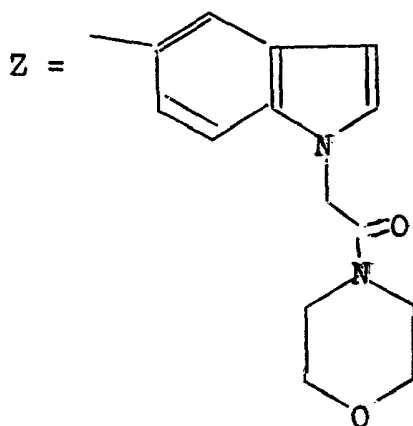
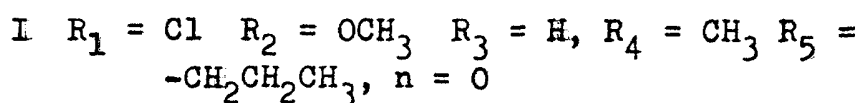
A K roztoku 0,52 g produktu z příkladu 9 v 10 ml ethanolu se přidá 1,2 ml 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného, směs se míchá za teploty místnosti 18 hodin, ethanol se oddestiluje, zbytek se zředí vodou a hodnota pH se upraví na 6 přidáním 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové; následuje extrakce do dichlormethanu, organický roztok se promyje nasycenou solankou, vysuší se bezvodým síranem sodným, a po filtraci se filtrát zahustí. Získaný pevný zbytek se čistí

chromatografováním na koloně silikagelu za eluování směsí methyldichloridu a methanolu, 92 : 8, obj. Získaný produkt se izoluje ve formě hemihydrátu jako pevná bílá látka, t.t. 120° C.

<sup>1</sup>H NMR . DMSO : 0,88 (t, 3H), 1,51-1,62 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,74-3,82 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 6,91-7,51 (m, 7H).

#### Příklad 12

Hydrochlorid 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(1-morfolinokarbonylmethylindol-5-yl)-N-propylamino]-thiazolu



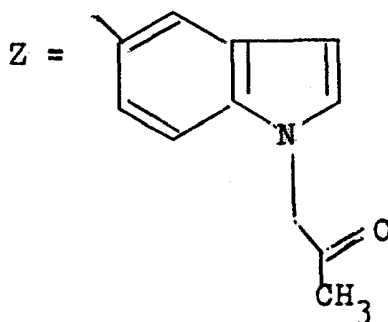
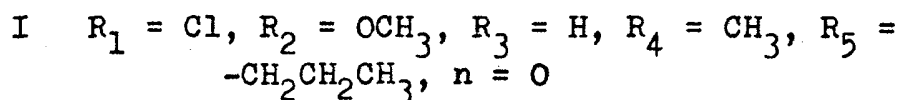
A Do, roztoku 1,1 g produktu z příkladu 11 v 20 ml dimethylformamidu se přidá za chlazení na -10° C a pod argonem 0,36 ml triethylaminu a 0,34 ml isobutylesteru kyseliny chlormravenčí. Po desetiminutovém míchání se přidá rovněž při -10° C 0,74 ml čerstvě destilovaného morfolinu, a za 2 hodiny uchovávání při -10° C se nechá teplota reakční směsi vystoupit na normální. Organická fáze se zředí přidáním ethylesteru kyseliny octové, roztok se promyje vícekrátě vodou a po vysušení bezvodým síranem sodným se zahustí. Zbytek se čistí chromatografováním na koloně silikagelu za eluo-

vání směsí methyldichloridu a methanolu, 98 : 2, obj.  
Hydrochlorid takto připravený, tedy za použití 1 N roztoku  
chlorovodíku v isopropylalkoholu, tvoří dihydrát, t.t.  
134°C.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$  : 0,93 (t, 3H), 1,59-1,77(m, 2H), 1,99(s, 3H),  
2,85-2,93 (m, 4H), 3,43-3,47(m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,88-  
4,15 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,81 -7,60  
(m, 7H).

### Příklad 13

Hydrochlorid 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-{N-[1-(methylkarbonylmethyl)-indol-5-yl]-N-propylamino}-thiazolu



### Stupeň 1:

A Do roztoku 1,1 g 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-  
-2-[N-(indol-5-yl)-N-propylamino]-thiazolu, připraveného  
dle příkladu 7, v 10 ml dimethylformamidu se přidá za teplo-  
ty 0°C a pod argonem 0,35 g 55%ní disperze hydridu sodíku v  
oleji, potom 1 ml bromacetonitrilu, reakční směs se míchá  
18 hodin za teploty místnosti, načež se vlije na led. Reakční  
směs se extrahuje do ethylesteru kyseliny octové, organic-  
ký roztok se promyje několikrát vodou a po vysušení bez-  
vodým síranem sodným se filtrát zahustí do sucha. Zbytek  
se pak čistí chromatografváním na koloně silikagelu za  
eluování směsí cyklohexan a ethylester kyseliny octové,  
9 : 1, obj.

## Stupeň 2

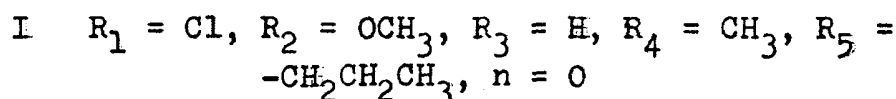
A Do roztoku 0,66 g látky z předchozího stupně v 10 ml bezvodého diethyletheru se přidá za teploty 0°C 1,3 ml 1,4 M roztoku methylmagnesiumbromidu, po 4 hodinách za teploty místnosti se reakční směs hydrolyzuje přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného, reakční směs se extrahuje do ethylesteru kyseliny octové a organická fáze se promyje několikrát vodou, vysuší se a zahustí do sucha. Zbytek se čistí chromatografickým na koloně silikagelu za eluování směsí methyldichloridu a methanolu, 98 : 2, obj. Produkt se takto připraví ve formě oleje. Hydrochlorid se získá přidáním 0,1 M roztoku chlorovodíku v isopropylalkoholu, tvoří pevný bílý produkt ve formě monohydrátu, t.t. 189°C.

$^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$  : 0,90 (t, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,57-1,68 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 2,10 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,85-3,92 (m, 2H), 6,60-7,63 (m, 8H).

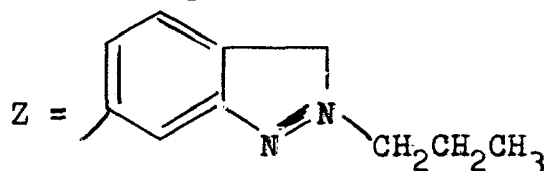
## Příklady 14 a 15

4-(2-Chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(1-propyl-indazol-6-yl)-N-propylamino]thiazol , příklad 14

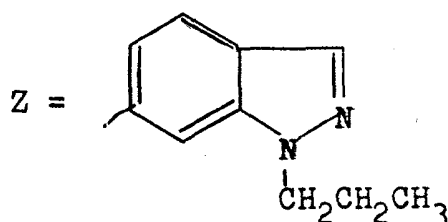
4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(2-propyl-indazol-6-yl)-N-propylamino]thiazol , příklad 15



## příklad 14



## příklad 15



A Do roztoku 0,94 g 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-indazol-6-ylamino]-thiazolu v 20 ml dimethylformamidu se přidá za chlazení na 0° C 0,24 g 55% suspenze hydridu sodíku v oleji, po 10 minutách míchání ještě 0,55 g propylbromidu. Reakční směs se míchá 90 minut za teploty místnosti, vlije se do 100 ml ledové vody a vše se extrahuje do ethylesteru kyseliny octové. Organická fáze se promyje čtyřikrát vždy použitím 100 ml vody, po vysušení bezvodým síranem sodným a filtrací se zahuštěním filtrátu ve vakuu získá zbytek a ten se čistí chromatografickým na koloně silikagelu za eluování směsí cyklohexan a ethylester kyseliny octové, 4 : 1, obj. Získá se tak 0,34 g 0,34 g olejovitého 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(1-propylindazol-6-yl)-6-yl-N-propylamino]-thiazolu a 0,28 g olejovitého 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(2-propyl)-indazol-6-yl-N-propylamino]-thiazolu.

<sup>1</sup>H NMR, CDCl<sub>3</sub>, příklad 14: 0,88-1,08 (m, 6H), 1,62-1,81 (m, 2H), 1,95-2,14 (m, 5H), 3,81 (s, 3H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,36 (t, J = 7,0, 2H), 6,84 (dd, J = 2,6, 8,4, 1H), 6,97 (d, J = 2,4, 1H), 7,10 (dd, J = 1,7, 8,9, 1H), 7,33 (d, J = 8,6, 1H), 7,69-7,88 (m, 2H), 7,90 (s, 1H).

<sup>1</sup>H NMR, CDCl<sub>3</sub>, příklad 15: 0,89-0,98 (m, 6H), 1,63-1,82 (m, 2H), 1,83-2,05 (m, J = 7,0, 2H), 2,08 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,93-4,00 (m, 2H), 4,32 (t, J = 7,0, 2H), 6,85 (dd, J = 2,6, 8,4, 1H), 6,98 (d, J = 2,6, 1H), 7,14 (dd, J = 1,8, 8,6, 1H), 7,34 (d, J = 8,6, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,6, 1H), 7,98 (s, 1H).

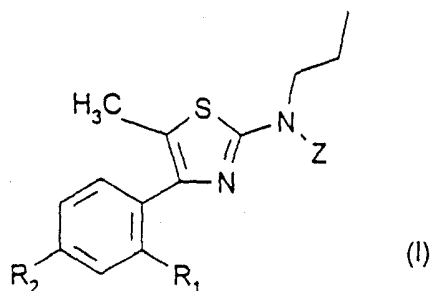
JUDr. Petr KALENSKY  
advokát



SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ  
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ  
A PARTNEŘI

120 00 Praha 2, Hájkova 2  
Česká republika

Tabulka I

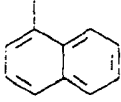
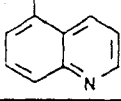
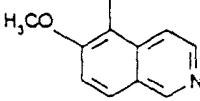
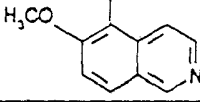
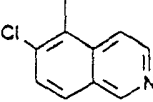
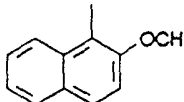
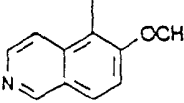
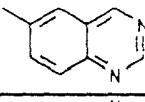
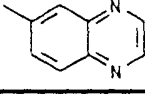


| Příklad<br>— číslo | -R <sub>1</sub>  | -R <sub>2</sub>  | Z | Způsob | t.t., °C<br>sůl |
|--------------------|------------------|------------------|---|--------|-----------------|
| 16                 | OCH <sub>3</sub> | Cl               |   | A      | HCl, 142        |
| 17                 | OCH <sub>3</sub> | Br               |   | A      | oxal. 148       |
| 18                 | Br               | OCH <sub>3</sub> |   | A      | oxal. 159       |
| 19                 | OCH <sub>3</sub> | Cl               |   | A      | oxal. 159       |
| 20                 | Cl               | OCH <sub>3</sub> |   | A      | oxal. 172       |
| 21                 | Cl               | CH <sub>3</sub>  |   | A      | oxal. 167       |
| 22                 | CH <sub>3</sub>  | Cl               |   | A      | oxal. 182       |
| 23                 | Cl               | Cl               |   | A      | oxal. 119       |
| 24                 | OCH <sub>3</sub> | Cl               |   | A      | báze            |

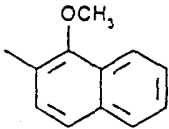
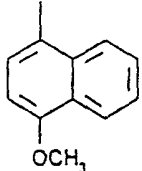
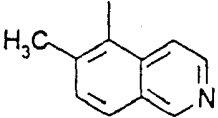
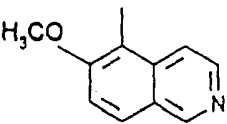
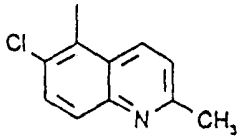
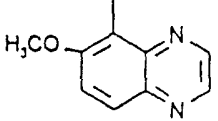
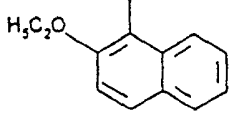
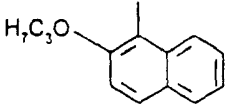
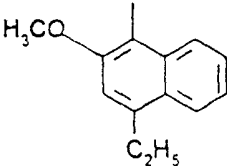
14.01.98

-63-

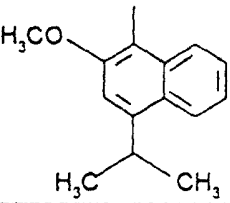
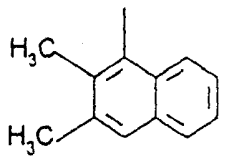
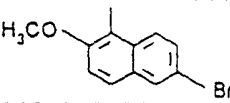
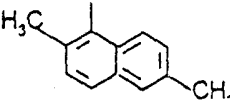
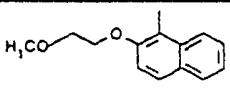
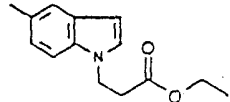
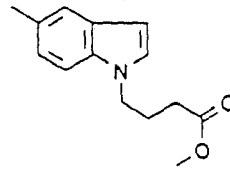
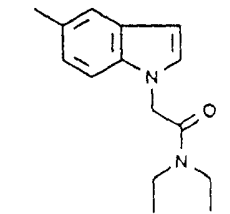
T a b u l k a I, pokr.

| Příklad<br>číslo | -R <sub>1</sub>  | -R <sub>2</sub>  | Z                                                                                    | Způsob | t.t. <sup>o</sup> C<br>sůl |
|------------------|------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------|
| 25               | Cl               | Cl               |     | A      | baze, olej                 |
| 26               | Cl               | OCH <sub>3</sub> |     | A      | HCl 211                    |
| 27               | Cl               | OCH <sub>3</sub> |    | B      | oxal. 101                  |
| 28               | OCH <sub>3</sub> | Cl               |   | B      | báze, 160                  |
| 29               | Cl               | OCH <sub>3</sub> |   | B      | oxal 120                   |
| 30               | Cl               | OCH <sub>3</sub> |  | B      | oxal 72                    |
| 31               | Cl               | OCH <sub>3</sub> |  | B      | oxal 67                    |
| 32               | Cl               | OCH <sub>3</sub> |   | B      | oxal 158                   |
| 33               | Cl               | OCH <sub>3</sub> |   | B      | HCl 88                     |

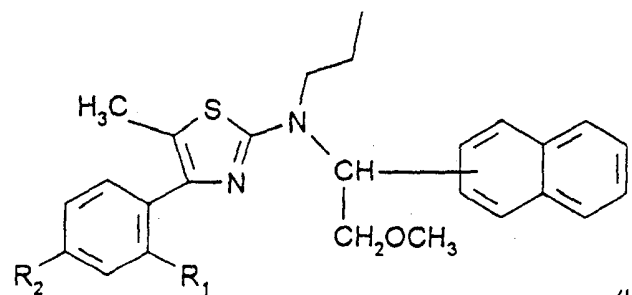
T a b u l k a I, pokr.2.

| Příklad<br>číslo | -R <sub>1</sub> | -R <sub>2</sub>  | Z                                                                                    | cesta | t.t. °C<br>sůl |
|------------------|-----------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------|
| 34               | Cl              | OCH <sub>3</sub> |     | B     | olej           |
| 35               | Cl              | OCH <sub>3</sub> |     | B     | HCl 103        |
| 36               | Cl              | CF <sub>3</sub>  |    | B     | oxal 115       |
| 37               | Cl              | CF <sub>3</sub>  |   | B     | oxal           |
| 38               | Cl              | OCH <sub>3</sub> |  | B     | oxal 168       |
| 39               | Cl              | OCH <sub>3</sub> |  | B     | HCl 68         |
| 40               | Cl              | OCH <sub>3</sub> |  | B     | HCl 86         |
| 41               | Cl              | OCH <sub>3</sub> |  | B     | HCl, 105       |
| 42               | Cl              | OCH <sub>3</sub> |  | B     | HCl 198        |

Tabulka I, pokr.3

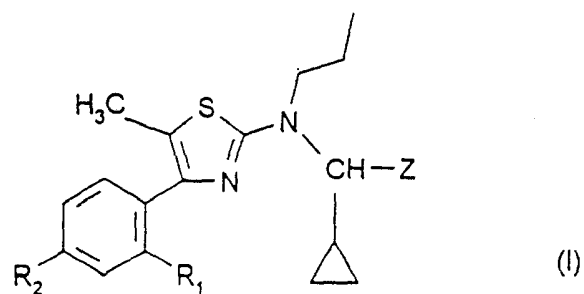
| Příklad<br>číslo | -R <sub>1</sub> | -R <sub>2</sub>  | Z                                                                                    | Cesta | t.t. <sup>°C</sup><br>sůl |
|------------------|-----------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------|
| 43               | Cl              | OCH <sub>3</sub> |    | B     |                           |
| 44               | Cl              | OCH <sub>3</sub> |    | B     | HCl 117                   |
| 45               | Cl              | OCH <sub>3</sub> |    | B     | HCl 90                    |
| 46               | Cl              | OCH <sub>3</sub> |   | B     | HCl 98                    |
| 47               | Cl              | OCH <sub>3</sub> |  | B     | HCl 70                    |
| 48               | Cl              | OCH <sub>3</sub> |  | B     | HCl 64                    |
| 49               | Cl              | OCH <sub>3</sub> |  | B     | HCl 80                    |
| 50               | Cl              | OCH <sub>3</sub> |  | B     | báze, 70                  |

Tabulka 2



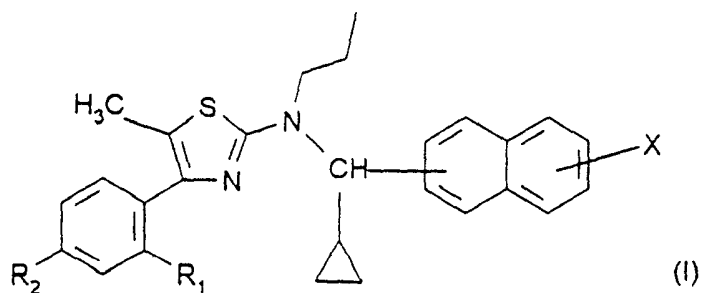
| Příklad<br>číslo | -R <sub>1</sub> | -R <sub>2</sub>  | Naftyl,<br>poloha | Cesta | t.t. <sup>°C</sup><br>sůl |
|------------------|-----------------|------------------|-------------------|-------|---------------------------|
| 51               | Cl              | Cl               | 1                 | A     | HCl 50                    |
| 52               | Cl              | OCH <sub>3</sub> | 1                 | A     | HCl 50                    |
| 53               | Cl              | OCH <sub>3</sub> | 2                 | A     | HCl 50                    |

T a b u l k a III



| Příklad<br>číslo | -R <sub>1</sub> | -R <sub>2</sub>  | Z | cesta | t.t. <sup>°C</sup><br>sůl |
|------------------|-----------------|------------------|---|-------|---------------------------|
| 54               | Cl              | Cl               |   | C     | 164, oxalát               |
| 55               | Cl              | OCH <sub>3</sub> |   | C     | 192<br>báze               |

T a b u l k a IV



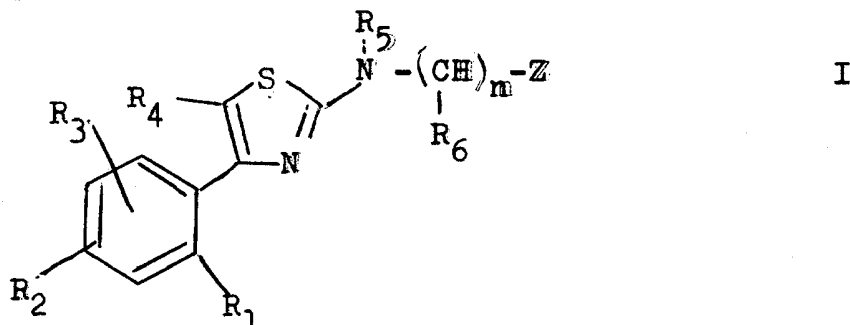
| Příklad<br>(číslo) | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>   | Naftyl<br>poloha | X                  | Cesta | t.t. °C<br>sůl |
|--------------------|----------------|------------------|------------------|--------------------|-------|----------------|
| 56                 | Cl             | Cl               | 2                | H                  | C     | HCl 179        |
| 57                 | Cl             | Cl               | 1                | H                  | C     | 115 báze       |
| 58                 | Cl             | OCH <sub>3</sub> | 1                | H                  | C     | 178<br>báze    |
| 59                 | Cl             | OCH <sub>3</sub> | 1                | 2-OCH <sub>3</sub> | C     | 50<br>báze     |
| 60                 | Cl             | OCH <sub>3</sub> | 1                | 4-OCH <sub>3</sub> | C     | 157<br>báze    |
| 61                 | Cl             | OCH <sub>3</sub> | 2                | H                  | C     | 50<br>HCl      |
| 62                 | Cl             | OCH <sub>3</sub> | 2                | 3-OCH <sub>3</sub> | C     | 146<br>báze    |

JUDr. Petr KALENSKY  
advokát

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ  
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ  
A PARTNEŘI  
120 00 Praha 2, Hájkova 2  
Česká republika

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

## 1.      Sloučenina obecného vzorce I



kde:

$R_1$  a  $R_2$  s významy totožnými či různými znamenají vzájemně nezávisle halogen, alkylovou, hydroxyalkylovou či alkoxylovou skupinu vždy s jedním až pěti atomy uhlíku, aralkylovou skupinu se sedmi až deseti atomy uhlíku, skupinu trifluormethylovou, nitroskupinu nebo nitrilovou skupinu, nebo skupinu  $-SR$ , kde  $R$  znamená vodík, alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku či skupinu aralkylovou se sedmi až deseti atomy uhlíku, nebo skupinu  $-S-CO-R$ , kde  $R$  znamená alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku nebo aralkylovou skupinu, ve které aryllová část má šest až osm atomů uhlíku a alkylová jeden až čtyři, nebo skupinu  $-COOR'$ , kde  $R'$  znamená vodík či alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku, nebo skupinu  $-CONR'R''$ , kde  $R'$  a  $R''$  mají významy, jak byly uvedeny zde výše pro  $R$ , nebo skupinu  $-NR'N''$ , kde  $R'$  a  $R''$  mají významy, jak zde byly uvedeny výše pro  $R$ , nebo skupinu  $-CONRaRb$  nebo  $-NRaRb$ , kde  $R$  a  $a$   $Rb$  tvoří s dusíkovým atomem, na kterém jsou vázány, heterocyklus s pěti až sedmi členy,

nebo skupinu  $\text{-NHCOR}^{\text{'}}\text{R}^{\text{'}}$ , kde  $\text{R}^{\text{'}}$  a  $\text{R}^{\text{'}}$  mají významy, jak zde byly uvedeny výše pro  $\text{R}^{\text{'}}$

$\text{R}_3$  znamená vodík, nebo má významy jak zde byly uvedeny výše pro  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_2$

$\text{R}_4$  znamená vodík, alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku, halogen, skupinu hydroxymethylovou nebo formylovou,

$\text{R}_5$  znamená skupinu alkylovou s jedním až pěti atomy uhlíku, cykloalkylovou se třemi až sedmi atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou, kde cykloalkylová část obsahuje tři až sedm atomů uhlíku a alkylová leden až pět,

nebo skupinu alkenylovou s pěti až šesti atomy uhlíku,  $n$  znamená nulu nebo 1,

$\text{R}_6$  znamená skupinu alkylovou s jedním až pěti atomy uhlíku, alkoxyalkylovou, kde alkylové části mají jeden až pět uhlíkových atomů, cykloalkylovou s třemi až sedmi atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou, kde cykloalkylová část má tři až sedm uhlíkových atomů a alkylová jeden až pět,

nebo skupinu cykloalkyloxyalkylovou, kde cykloalkylová část má tři až sedm atomů uhlíku a alkylová jeden až čtyři, nebo skupinu hydroxyalkyloxyalkylovou, kde alkylové části mají dva až deseti uhlíkových atomů,

nebo skupinu alkoxyalkyloxyalkylovou, kde všechny alkylové části mají tři až dvanáct uhlíkových atomů,

$Z$  znamená skupinu aromatickou či heteroaromatickou, bi- nebo tricyklickou, případně substituovanou,

jakož i jejich stereoisomery a/nebo adiční soli.

2. Sloučenina vzorce I podle nároku 1, kde  $Z$  znamená skupinu naftylovou či heterocyklickou ze skupiny, kterou tvoří chinolylová, isochinolylová, chinazolylová, chinoxalylová, indolylová, indazolylová s tím, že tyto skupiny mohou být substituované,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  a  $\text{R}_6$  mají významy, jak byly uvedeny v nároku 1, jejich stereoisomery a/nebo soli.

3. Sloučenina vzorce I podle nároku 1, kde  $\text{R}_3$  znamená vodík,  $\text{R}_4$  methylovou skupinu,  $\text{R}_5$  propylovou skupinu,  $n$

znamemá nulu,  $R_2$  a  $Z$  mají významy, jak byly uvedeny pro vzorec I, jejich stereoisomery a soli.

4. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, kde  $R_3$  znamená vodík,  $R_4$  skupinu methylovou,  $R_5$  skupinu propylovou,  $n$  znamená 1,  $R_6$  znamená skupinu cyklopropylovou, a  $R_1$ ,  $R_2$  i  $Z$  mají významy, jak byly uvedeny pro I, jejich stereoisomery a jejich soli.

5. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, kde  $R_3$  znamená vodík,  $R_4$  skupinu methylovou,  $R_5$  propylovou,  $n$  znamená 1,  $R_6$  znamená skupinu  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , s tím, že  $R_1$ ,  $R_2$  a  $Z$  mají významy, jak byly uvedeny pro vzorec I, jejich stereoisomery a/nebo soli.

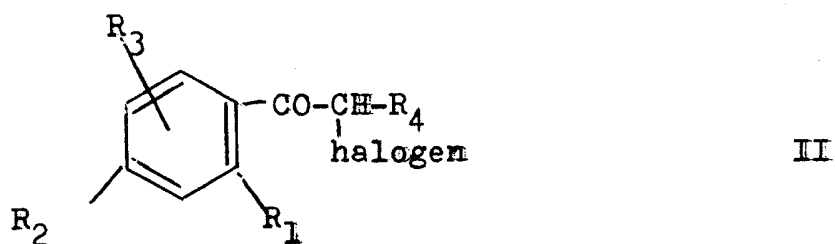
6. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, kde  $R_3$  znamená vodík,  $R_4$  znamená methylovou skupinu,  $R_5$  znamená propylovou skupinu,  $R_1$  nebo  $R_2$  znamenají halogen, alkylovou či alkoxylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,  $n$ ,  $R_6$  a  $Z$  mají významy, jak byly uvedeny pro vzorec I, jakož i jejich stereoisomery a/nebo soli.

7. Sloučenina obecného vzorce I, konkrétně  
 4-(2,4-dichlorfenyl)-5-methyl-2-[N-[1(-methoxymethyl)-1-(naft-2-yl)-methyl]-N-propylamino]-thiazol,  
 sůl kyseliny oxalové a 4-(2,4-dichlorfenyl)-5-methyl-2-[N-(6-methoxyisochinol-5-yl)-N-propylamino]-thiazolu,  
 sůl kyseliny oxalové a 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(6-methylisochinol-5-yl)-N-propylamino]-thiazolu,  
 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(1-methoxykarbonylmethylindol-5-yl)-N-propylamino]-thiazol,  
 sůl kyseliny oxalové s 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(6-methoxyisochinol-5-yl)-N-propylamino]-thiazol,  
 sůl kyseliny oxalové a 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(6-chlorisochinol-5-yl)-N-propylamino]-thiazolu,  
 sůl kyseliny oxalové a 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(6-methoxyisochinol-5-yl)-N-propylamino]-thiazolu,  
 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(1-methoxynaft-2-yl)-N-propylamino]-thiazol,

14.01.98

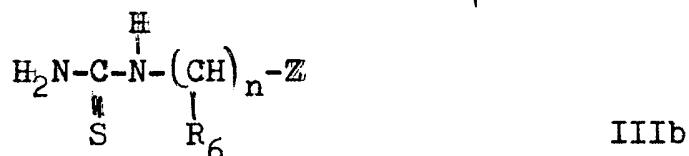
sůl kyseliny oxalové a 4-(2-chlor-4-trifluormethylfenyl)-5-methyl-2-[N-(6-methoxyisochinol-5-yl)-N-propylamino]-thiazolu, hydrochlorid 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(2-ethoxynaft-1-yl)-N-propylamino]-thiazolu, hydrochlorid 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(2,3-dimethylnaft-1-yl)-N-propylamino]-thiazolu, hydrochlorid 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(6-brom-2-methoxynaft-1-yl)-N-propylamino]-thiazolu, hydrochlorid 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(2,6-dimethylnaft-1-yl)-N-propylamino]-thiazolu, hydrochlorid 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(1-methoxymethyl)-1-naft-2-yl-methyl-N-propylamino]-thiazolu, hydrochlorid 4-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-5-methyl-2-[N-(1-(cyklopropyl)-1-(naft-2-yl)-methyl)-N-propylamino]-thiazolu, jakož i jejich stereoisomery a/nebo případně jejich soli.

8. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, vyznačující se tím, že se působí  $\alpha$ -halogenovaným derivátem, s výhodou  $\alpha$ -bromovaným nebo  $\alpha$ -chlorovaným obecného vzorce II

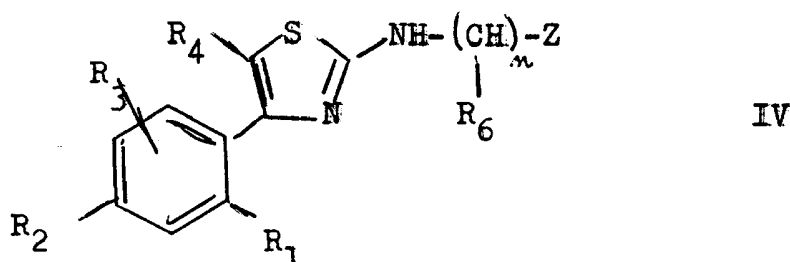


kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , halogen a  $R_4$  mají významy, jak byly uvedeny pro obecný vzorec I

buď thiomočovinným derivátem (způsob B) vzorce



kde  $R_6$  a Z mají významy, jak byly uvedeny u obecného vzorce I, takže se tím získá sloučenina obecného vzorce IV

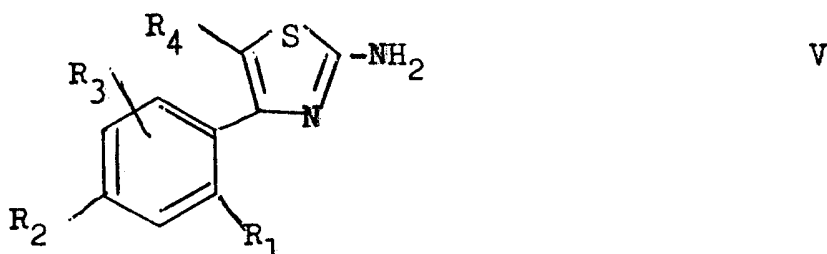


kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $n$ ,  $R_6$  a  $Z$ , mají významy, jak byly uvedeny u vzorce I s tím, že se získaná látka dále alkyluje se zřetelem na přípravu sloučeniny vzorce I a získá se zvláště v případě, kdy  $Z$  znamená dusíkatou heterocyklickou skupinu, jako je indolová či indazolová, buď monoalkylovaný derivát s tím, že se přednostně substituie reaktivní dusíkový atom v cyklu chránící skupinou, s výhodou tetrahydropyranovou, nebo dialkylovaný derivát takovým způsobem, že se po odstranění chránící skupiny na cyklu monoalkylované sloučeniny alkyluje reaktivní uvolněný dusíkový atom s tím, že tyto dialkylované deriváty mohou mít se zřetelem na druhou alkylovou skupinu charakter produktu s oběma alkylujícími skupinami totožnými nebo různými, přičemž v případě skupin tožných lze takové látky získat přímo alkylováním sloučenin vzorce IV bez jakéhokoli chránění reaktivního dusíkového atomu v heterocyklické části nebo thiomočovinným derivátem (způsob A) vzorce



kde  $R_5$ ,  $n$ ,  $R_6$  a  $Z$  mají významy jak byly uvedeny u vzorce I, kdy se přímo získá sloučenina vzorce I

nebo thiomočovinným derivátem (způsob C) kdy se získá aminothiazolový derivát vzorce V



kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  mají významy, jak byly uvedeny u obecného vzorce I, na který se případně působí aldehydem obecného vzorce  $HCO-Z$  za vzniku iminu,, který pak reakcí s organo-  
hořečnatým činidlem nebo organickým derivátem lithia, tedy látek vzorců  $R_6Li$  nebo  $R_6MgX$ , kde  $X$  znamená halogen, vede ke sloučenině vzorce IV, která se alkyluje, například reakcí se sloučeninou vzorce  $R_5X$ , kde  $X$  znamená odštěpující se skupinu, jako je halogen, za vzniku sloučeniny vzorce I, a v případě nutnosti se takto získané sloučeniny vzorce I případně dělí na odpovídající stereoisomery nebo se převádějí do formy odpovídajících solí.

9. Použití sloučenin obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 až 7 pro přípravu léku, použitelného při léčbě nemocí, vyžadujících modulování činnosti faktoru uvolňování kortikotropního hormonu.

10. Farmaceutický přípravek, obsahující jako účinnou složku nejméně jednu sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 až 7 ve formě odpovídající báze nebo soli s anorganickou či organickou kyselinou, farmaceuticky přijatelnou, spolu s inertním excipiens, netoxickým a farmaceuticky přijatelným, nebo směsí takových.

JUDr. Petr KALENSKY  
advokát



SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ  
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ  
A PARTNEŘI  
120 00 Praha 2, Hájkova 2  
Česká republika