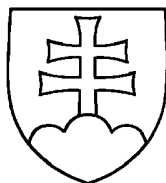


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

# ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 09.03.98  
(31) Číslo prioritnej prihlášky 9705428.2  
(32) Dátum priority: 15.03.97  
(33) Krajina priority: GB  
(40) Dátum zverejnenia: 16.05.2000  
(86) Číslo PCT: PCT/EP98/01358, 15.03.98

(21) Číslo dokumentu:

# 1220-99

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

**C 07D 513/10,**  
**C 07D 277/42,**  
**C 07D 417/12,**  
**C 07D 513/04,**  
**A 61K 31/425**

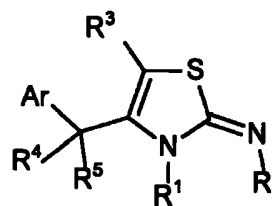
- (71) Prihlasovateľ: Knoll Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, DE;  
(72) Pôvodca vynálezu: Cheetham Sharon, Nottingham, GB;  
Kerrigan Frank, Nottingham, GB;  
Jones Colin Gerhart Pryce, Nottingham, GB;  
(74) Zástupca: Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Substituované 4-arylmetylen-2-imino-2,3-dihydrothiazoly a deriváty, spôsob ich prípravy, farmaceutické kompozície s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:

Sú opísané zlúčeniny vzorca (I) vrátane ich farmaceuticky prijateľných solí vo forme jednotlivých enantiomérov, racemátov alebo ďalších zmesí enantiomérov, v ktorom Ar znamená fenyľ, naftyl alebo benzo[b]tiofenyl, z ktorých každý môže byť prípadne substituovaný; R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup>, ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, nezávisle od seba predstavujú atóm vodíka, alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu, ktorá obsahuje 3 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu, ktorá obsahuje 3 až 7 atómov uhlíka, cykloalkylmetylovú skupinu, ktorej kruh obsahuje 3 až 7 atómov uhlíka, arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná, arylalkylovú alebo heteroarylalkylovú skupinu, z ktorých každá je prípadne substituovaná; alebo R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> tvoria alkylénový reťazec, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými alkylovými skupinami, z ktorých každá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, takže spolu s atómami, ku ktorým sú viazané, tvoria 5- alebo 6-členný kruh; R<sup>3</sup> znamená atóm vodíka, arylovú alebo heteroarylovú skupinu, z ktorých každá je prípadne substituovaná, prípadne substituovanú arylmetylovú skupinu; alebo alkoxyalkylovú skupinu, ktorá obsahuje 3 až 6 atómov uhlíka; a R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup>, ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, nezávisle od seba znamenajú alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, alebo R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> spolu s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, tvoria cykloalkylový kruh obsahujúci 3 až 6 atómov uhlíka.

Ďalej je opísaný spôsob prípravy takýchto zlúčenín; farmaceutická kompozícia s ich obsahom a ich použitie pri liečení depresie, úzkosti, Parkinsonovej choroby, obezity, kognitívnych porúch, záchvatov, neurologických ochorení a ako neuroprotektívne činidlo.



(I)

Substituované 4-arylmetylén-2-imino-2,3-dihydrothiazoly a deriváty, spôsob ich prípravy, farmaceutické kompozície s ich obsahom a ich použitie

### Oblasť techniky

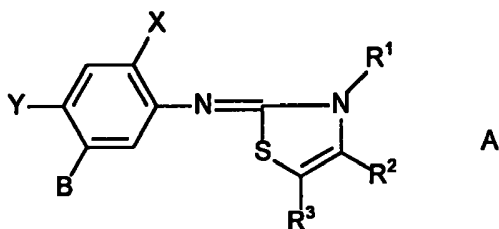
Predložený vynález sa týka určitých substituovaných 4-arylmetylén-2-imino-2,3-dihydrothiazolov, ktoré inhibujú neuronálnu reabsorpciu 5-hydroxytryptamínu a/alebo noradrenalínu a/alebo dopamínu, spôsobu ich prípravy, farmaceutických kompozícií, ktoré ich obsahujú a ich použitia pri liečení depresie, úzkosti, Parkinsonovej choroby, obezity, kognitívnych porúch, záchvatov, neurologických ochorení, ako je epilepsia, a ako neuroprotektívnych činidiel na ochranu proti stavom ako je mŕtvica. Vynález zahŕňa nové arylalkyl- a arylcykloalkyl-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazolové, arylalkyl- a arylcykloalkyldihydro-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidínové a arylalkyl- a arylcykloalkyldihydrothiazolové zlúčeniny.

### Doterajší stav techniky

Sharpe C.J a Shadbolt R.S. opísali určité dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazolové zlúčeniny, ktoré vykazujú antidepresívnu účinnosť, Journal of Medicinal Chemistry, 1971, Vol 14, No.10, str. 977 - 982. Avšak v tomto dokumente sa tiež uvádza, že tieto zlúčeniny sú vo všeobecnosti menej účinné a toxickejšie ako imidazolíny, ktoré sú tiež opísané v tomto dokumente. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu nie sú v tomto dokumente opísané alebo spomínané.

V PCT/EP96/02676 sú opísané substituované benzo[*b*]tiofen-3-yl-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazolové, benzo[*b*]tiofen-3-yl-dihydro-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidínové, benzo[*b*]furan-3-yl-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazolové a benzo[*b*]furan-3-yl-dihydro-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidínové zlúčeniny, ktoré vykazujú afinitu k 5-HT<sub>1A</sub> receptorom a ktoré inhibujú neuronálnu reabsorpciu 5-hydroxytryptamínu a/alebo noradrenalínu. O týchto zlúčeninách sa uvádza, že sú využiteľné pri liečení ochorení CNS. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu nie sú v tomto dokumente opísané alebo spomínané.

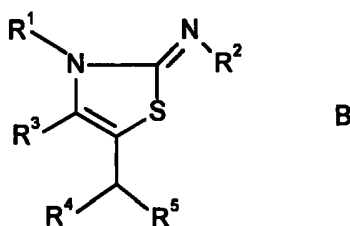
EP 683,160 okrem iného opisuje iminotiazolínové zlúčeniny vzorca A



v ktorom, okrem iného,

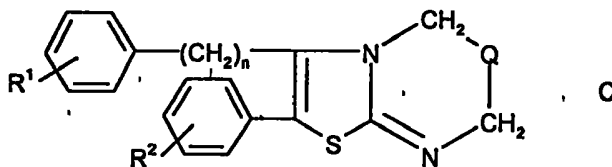
$R^1$  znamená  $C_1$ - $C_6$ (halogén)alkyl,  $R^2$  predstavuje  $C_1$ - $C_6$ (halogén)alkyl,  $C_7$ - $C_{17}$ -aralkyl, ktorý môže byť substituovaný jednou alebo viacerými  $C_1$ - $C_3$ (halogén)-alkylovými skupinami,  $C_1$ - $C_3$ (halogén)alkoxylovými skupinami alebo atómami halogénu, aryl, ktorý môže byť substituovaný;  $R^3$  znamená atóm vodíka,  $C_1$ - $C_6$ (halogén)alkyl alebo skupinu všeobecného vzorca  $CO_2R_6$ ; X predstavuje atóm vodíka, chlór alebo fluór; Y znamená chlór, fluór, bróm, nitroskupinu alebo kyanoskupinu;  $R^6$  predstavuje atóm vodíka alebo  $C_1$ - $C_3$ (halogén)alkyl; B znamená nitroskupinu alebo skupinu všeobecného vzorca  $SR^4$  alebo  $OR^4$ ;  $R^4$  predstavuje  $C_1$ - $C_6$ (halogén)alkyl,  $C_3$ - $C_6$ (halogén)alkenyl; pričom termín "(halogén)", ako sa používa v názvoch vyššie uvedených substituentov, znamená, že tieto môžu byť substituované jedným alebo viacerými atómami halogénu; ktoré sú herbicídmi.

EP 600,489 opisuje spôsob prípravy zlúčenín vzorca B



v ktorom  $R^1$  znamená prípadne substituovaný alkyl, prípadne substituovaný cykloalkyl, prípadne substituovaný aryl alebo prípadne substituovaný heteroaryl;  $R^2$  predstavuje atóm vodíka, prípadne substituovaný alkyl, prípadne substituovaný cykloalkyl, prípadne substituovaný aryl, a  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  sú rovnaké alebo rozdielne, pričom každý z nich znamená atóm vodíka, prípadne substituovaný alkyl alebo prípadne substituovaný aryl.

V US 4,347,248 sú opísané 2,3-disubstituované tiazolo[3,2-a][1,3]diazacyklény vzorca C



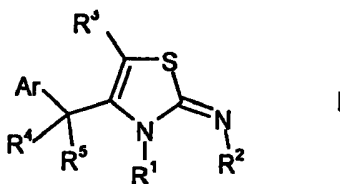
v ktorom R<sup>1</sup> znamená atóm vodíka, fluór, chlór, bróm, alkyl obsahujúci až do 3 atómov uhlíka alebo dimetylaminoskupinu; R<sup>2</sup> predstavuje atóm vodíka, fluór, chlór, bróm alebo alkyl obsahujúci až do 3 atómov uhlíka; n znamená nula, jedna alebo dva; a Q predstavuje dvojvalentnú časť vzorca -CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- alebo -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; ktoré sú diuretikami.

V US 4,325,955 sú opísané 3-benzhydryltiazolo[3,2-a][1,3]diazacyklény, ktoré sú diuretikami.

Určité cyklické 2-iminotiazoly sú zverejnené tiež v J.Chem.Soc. 1995, 2943-2948 a J.Chem.Soc. Perkin Trans. 1, 1989, 643-648.

### Podstata vynálezu

Predložený vynález sa týka substituovaných 4-arylmetylén-2-imino-2,3-dihydrotiazolov všeobecného vzorca I



vrátane ich farmaceuticky prijateľných solí vo forme jednotlivých enantiomérov, racemátov alebo ďalších zmesí enantiomérov, v ktorom:

Ar znamená fenyl, naftyl alebo benzo[b]tiofenyl, z ktorých každý môže byť prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej a) halogén, b) alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, c)

alkoxylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, d) alkyltioskupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, e) fenoxyskupinu, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, alebo f) fenyl, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými atómami halogénu;

$R^1$  a  $R^2$ , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, nezávisle od seba predstavujú a) atóm vodíka, b) alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka, c) alkenylovú skupinu, ktorá obsahuje 3 až 6 atómov uhlíka, d) cykloalkylovú skupinu, ktorá obsahuje 3 až 7 atómov uhlíka, e) cykloalkylmetylovú skupinu, ktorej kruh obsahuje 3 až 7 atómov uhlíka, f) arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny zahrňujúcej i) halogén, ii) alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, iii) alkoxylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, iv) alkyltioskupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, g) arylalkylovú alebo heteroarylalkylovú skupinu, v ktorej alkylový reťazec obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka a v ktorej arylová alebo heteroarylová skupina môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny zahrňujúcej i) halogén, ii) alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, iii) alkoxylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, iv) alkyltioskupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu; alebo  $R^1$  a  $R^2$  tvoria alkylénový reťazec, ktorý je prípadne substituovaný jednou alebo viacerými alkylovými skupinami, z ktorých každá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, tak že spolu s atómami, ku ktorým viazané, tvoria 5- alebo 6-členný kruh,

$R^3$  znamená a) atóm vodíka, b) arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny zahrňujúcej i) halogén, ii) alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy

uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, iii) alkoxylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, iv) alkyltioskupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, c) arylmetylovú skupinu, v ktorej aryl je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny zahrňujúcej i) halogén, ii) alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, iii) alkoxylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, iv) alkyltioskupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu; alebo d) alkoxyalkylovú skupinu, ktorá obsahuje 3 až 6 atómov uhlíka; a

$R^4$  a  $R^5$ , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, nezávisle od seba predstavujú alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, alebo  $R^4$  a  $R^5$  spolu s atómom, na ktorý sú viazané, tvoria cykloalkylový kruh, ktorý obsahuje 3 až 6 atómov uhlíka.

Termín halogén, ako sa tu používa, zahrňuje fluór, chlór, bróm a jód. V alkylových skupinách, alkyltioskupinách a alkoxylových skupinách obsahujúcich viac ako dva atómy uhlíka, alkylová skupina môže byť lineárna alebo rozvetvená.

Termín aryl, ako sa tu používa, znamená fenyl alebo naftyl, výhodne fenyl. Termín heteroaryl, ako sa tu používa, predstavuje aryl, v ktorom jeden alebo viac atómov uhlíka v kruhu je nahradených heteroatómom, ako je N, S alebo O, a furyl a tienyl. Výhodne heteroaryl znamená furyl, pyridyl alebo tienyl.

Vo výhodných zlúčeninách vzorca I, Ar znamená naftyl, benzo[b]tiofenyl alebo fenyl, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentami zvolenými z halogénu, alkyltioskupiny obsahujúcej 1 až 3 atómy uhlíka alebo fenoxyskupiny. V ešte výhodnejších zlúčeninách Ar predstavuje naftyl, benzo[b]tiofenyl alebo fenyl, ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentami zvolenými z chlóru, brómu, metyltioskupiny alebo fenoxyskupiny. Predovšetkým výhodne Ar

znamená 2-naftyl, benzo[b]tiofen-2-yl, 4-chlórfenyl, 3,4-dichlórfenyl, 4-brómfenyl alebo 4-metyltiofenyl.

Vo výhodných zlúčeninách vzorca I,  $R^1$  a  $R^2$ , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, nezávisle od seba znamenajú a) atóm vodíka, b) alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, c) alkenylovú skupinu, ktorá obsahuje 3 alebo 4 atómy uhlíka, d) cykloalkylovú skupinu, ktorá obsahuje 3 až 5 atómov uhlíka, e) cykloalkylmetylovú skupinu, v ktorej kruh obsahuje 3 až 5 atómov uhlíka, f) arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny zahrňujúcej i) halogén, ii) alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, iii) alkoxylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, g) arylalkylovú alebo heteroarylalkylovú skupinu, v ktorej alkylový reťazec obsahuje 1 alebo 2 atómy uhlíka a v ktorej arylová alebo heteroarylová skupina môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými z halogénu alebo alkoxylovej skupiny obsahujúcej 1 až 3 atómy uhlíka; alebo  $R^1$  a  $R^2$  tvoria alkylénový reťazec tak, že spolu s atómami, ku ktorým sú pripojené, tvoria 5- alebo 6-členný kruh, prípadne substituovaný jednou alebo viacerými metylovými skupinami.

V ešte výhodnejších zlúčeninách  $R^1$  a  $R^2$  znamenajú a) alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, b) alyl, c) cyklopentyl, d) cyklopropylmetyl, e) arylovú skupinu, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej i) halogén, ii) metyl, iii) trifluórmetyl, iv) etoxy, f) arylalkylovú alebo heteroarylalkylovú skupinu, v ktorej alkylový reťazec obsahuje 1 alebo 2 atómy uhlíka a v ktorej arylová alebo heteroarylová skupina môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami zvolenými z halogénu alebo metoxyskupiny; alebo  $R^1$  a  $R^2$  tvoria alkylénový reťazec tak, že spolu s atómami, ku ktorým sú pripojené tvoria 5- alebo 6-členný kruh, prípadne substituovaný jednou alebo viacerými metylovými skupinami.

Predovšetkým výhodne  $R^1$  a  $R^2$  znamenajú metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, alyl, cyklopropylmetyl, benzyl, 4-fluórbenzyl, pyrid-3-ylmetyl, furfuryl, fenetyl alebo 2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl; alebo  $R^1$  a  $R^2$  tvoria alkylénový reťazec tak,

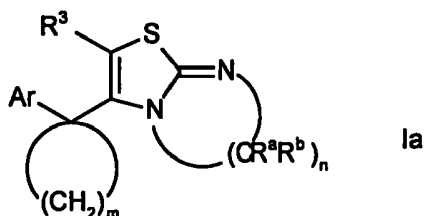
že spolu s atómami, ku ktorým sú pripojené tvoria 5- alebo 6-členný kruh, prípadne substituovaný metylovou skupinou.

V jednej skupine predovšetkým výhodných zlúčenín vzorca I,  $R^1$  a  $R^2$  sú rovnaké a spĺňajú všetky vyššie uvedené definície. V ďalšej skupine predovšetkým výhodných zlúčenín vzorca I,  $R^1$  a  $R^2$  tvoria alkylénový reťazec tak, že spolu s atómami, ku ktorým sú pripojené tvoria 5- alebo 6-členný kruh, prípadne substituovaný metylovou skupinou.

Vo výhodných zlúčeninách vzorca I,  $R^3$  znamená atóm vodíka, arylóvu alebo heteroarylóvu skupinu, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, arylmetylovú skupinu, v ktorej aryl je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými atómami halogénu alebo alkoxyalkylovú skupinu, ktorá obsahuje 3 až 6 atómov uhlíka. V ešte výhodnejších zlúčeninách  $R^3$  znamená atóm vodíka, fenyl, 4-chlórfenyl, benzyl alebo 2-metoxetyl. Predovšetkým výhodne  $R^3$  predstavuje atóm vodíka.

Vo výhodných zlúčeninách vzorca I,  $R^4$  a  $R^5$ , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, nezávisle od seba znamenajú metyl, alebo  $R^4$  a  $R^5$ , spolu s atómom, ku ktorému sú pripojené, tvoria cykloalkylový kruh obsahujúci 3 až 6 atómov uhlíka. Predovšetkým výhodne  $R^4$  a  $R^5$  znamenajú metyl, alebo  $R^4$  a  $R^5$ , spolu s atómom, ku ktorému sú pripojené, tvoria cyklobutánový, cyklopentánový alebo cyklohexánový kruh.

Výhodnú skupinu zlúčenín všeobecného vzorca I je reprezentovaná vzorcom Ia



vrátane ich farmaceuticky prijateľných solí vo forme jednotlivých enantiomérov, racemátov alebo ďalších zmesí enantiomérov,

v ktorom

m znamená 2, 3 alebo 4;

**n** predstavuje 2 alebo 3;

**Ar** znamená fenyl alebo naftyl, z ktorých každý môže byť prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny zahrňujúcej a) halogén, b) alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami halogénu, c) alkoxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami halogénu, d) alkyltioskupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami halogénu alebo e) fenyl; a

**R<sup>a</sup>** a **R<sup>b</sup>** nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu; a

**R<sup>3</sup>** predstavuje atóm vodíka.

Vo výhodných zlúčeninách vzorca Ia, **m** znamená 3.

Vo výhodných zlúčeninách vzorca Ia, **n** znamená 2.

Vo výhodných zlúčeninách vzorca Ia, **Ar** znamená naftyl alebo fenyl substituovaný jedným alebo dvoma halogénovými substituentami. Ešte výhodnejšie **Ar** predstavuje naftyl alebo fenyl substituovaný jedným alebo dvoma chlórými substituentami. Predovšetkým výhodne **Ar** znamená 2-naftyl alebo 4-chlórphenyl alebo 3,4-dichlórphenyl.

Vo výhodných zlúčeninách vzorca Ia, **R<sup>a</sup>**, **R<sup>b</sup>** a **R<sup>3</sup>** každý znamená atóm vodíka.

V jednej skupine výhodných zlúčení vzorca Ia, **m** znamená 3; **n** predstavuje 2 alebo 3; **Ar** znamená fenyl alebo naftyl, z ktorých každý môže byť prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny zahrňujúcej a) halogén, b) alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, c) alkoxylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, d) alkyltioskupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, alebo

e) fenyl;  $R^a$  a  $R^b$ , nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu a  $R^3$  znamená atóm vodíka. Výhodne  $R^a$ ,  $R^b$  a  $R^3$  všetky znamenajú atóm vodíka.

V ďalšej skupine výhodných zlúčenín vzorca Ia, m znamená 3; n predstavuje 2; Ar znamená fenyl alebo naftyl, z ktorých každý môže byť prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny zahrňujúcej a) halogén, b) alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, c) alkoxylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, d) alkyltioskupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, alebo e) fenyl; a  $R^a$  a  $R^b$  nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu a  $R^3$  znamená atóm vodíka. Výhodne  $R^a$ ,  $R^b$  a  $R^3$  všetky predstavujú atóm vodíka.

Zlúčeniny vzorca Ia môžu vyskytovať vo forme solí s farmaceuticky prijateľnými kyselinami. Predložený vynález zahrňuje všetky takéto soli. Príkladmi takýchto solí sú hydrochloridy, hydrobromidy, sírany, metansulfonáty, dusičnany, maleáty, acetáty, citráty, fumaráty, vínany [napríklad (+)-vínany, (-)-vínany alebo ich zmesi vrátane racemických zmesí], jantarany, benzoáty a soli s aminokyselinami, ako je kyselina glutamová.

Určité zlúčeniny vzorca I môžu jestvovať v rozličných tautomérnych formách alebo ako rozličné geometrické izoméry a predložený vynález zahrňuje všetky tautoméne a/alebo geometrické izoméry zlúčenín vzorca Ia a ich zmesi.

Určité zlúčeniny vzorca I môžu jestvovať v rozlične stabilných konformačných formách, ktoré môžu byť oddeliteľné. Napríklad, ak  $R^3$  znamená objemnú skupinu, rotácia okolo jednej alebo viacerých jednoduchej väzby alebo jednoduchých väzieb môže byť obmedzená v dôvodu sterickeho bránenia. Torzná asymetria spôsobená obmedzenou rotáciou okolo asymetrickej jednoduchej väzby, napríklad z dôvodu sterickej zábrany alebo kruhového pnutia, môže umožňovať oddelenie rozličných

konformérov. Predložený vynález zahrňuje všetky konformačné izoméry zlúčenín vzorca I a ich zmesi.

Určité zlúčeniny vzorca I a ich soli môžu jestvovať vo viacerých ako jednej kryštalickej forme a predložený vynález zahrňuje všetky ich kryštalicke formy a zmesi. Určité zlúčeniny vzorca I a ich soli môžu jestvovať tiež vo forme solvátov, napríklad hydrátov, a predložený vynález zahrňuje všetky solváty a ich zmesi.

Určité zlúčeniny vzorca I obsahujú jedno alebo viac chirálnych centier, a vyskytujú sa v rozličných opticky aktívnych formách. Ak zlúčeniny vzorca I obsahujú jedno chirálne centrum, zlúčeniny jestvujú v dvoch enantiomérnych formách a predložený vynález zahrňuje obidva enantioméry a zmesi enantiomérov. Enantioméry sa môžu štiepiť použitím spôsobov, ktoré sú pre odborníkov v odbore známe, napríklad tvorbou diastereoizomérnych solí, ktoré sa môžu rozdeliť, napríklad kryštalizáciou; tvorbou diastereoizomérnych derivátov alebo komplexov, ktoré sa môžu rozdeliť, napríklad kryštalizáciou, plynovo-kvapalinovou alebo kvapalinovou chromatografiou; alebo plynovo-kvapalinovou alebo kvapalinovou chromatografiou v chirálnom prostredí, napríklad na chirálnom nosiči, napríklad oxide kremičitom s viazaným chirálnym ligandom alebo v prítomnosti chirálneho rozpúšťadla. Je potrebné si uvedomiť, že ak sa požadovaný enantiomér konvertuje na inú chemickú entitu použitím vyššie opísaných separačných postupov, vyžaduje sa ďalší krok na uvoľnenie požadovanej enantiomérskej formy. Alternatívne sa špecifické enantioméry môžu syntetizovať asymetrickou syntézou s použitím opticky aktívnych reakčných činidiel, substrátov, katalyzátorov alebo rozpúšťadiel, alebo konvertovaním jedného enantioméru na iný pomocou asymetrickej transformácie.

Ak zlúčeniny vzorca I obsahuje viac ako jedno chirálne centrum, môže jestvovať v diastereoizomérnych formách. Diastereoizomérske páry sa môžu oddeliť použitím postupov, ktoré sú pre odborníkov v odbore známe, napríklad chromatografiou alebo kryštalizáciou a jednotlivé enantioméry v rámci každého páru sa môžu oddeliť, ako je opísané vyššie. Predložený vynález zahrňuje všetky diastereoizoméry zlúčenín vzorca I a ich zmesi.

Špecifickými zlúčeninami vzorca I sú:

3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
3-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-6,7-dihydro-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pyrimidín;  
3-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-6,7-dihydro-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pyrimidín;  
3-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklopentyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
2-benzyl-3-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2-(2-metoxyetyl)-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2-fenyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
2-(4-chlórfenyl)-3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
3-[1-(3,4-dichlórfenyl)-1-metyletyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
3-[1-(benzo[*b*]tiofen-2-yl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-5-metyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-6-metyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-metyl-2-metylimino-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-etyl-2-etylimino-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-propyl-2-propylimino-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-izopropyl-2-izopropylimino-2,3-dihydrotiazol;  
3-butyl-2-butylimino-4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-izobutyl-2-izobutylimino-2,3-dihydrotiazol;  
3-alyl-2-alylimino-4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-cyklopropylmetyl-2-cyklopropylmetylimino-2,3-dihydrotiazol;  
3-benzyl-2-benzylimino-4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(4-fluórbenzyl)-2-(4-fluórbenzylimino)-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-fenetyl-2-fenetylimino-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(3-pyridylmetyl)-2-(3-pyridylmetylimino)-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-furfuryl-2-furfurylimino-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-fenyl-2-fenylimino-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(*p*-tolyl)-2-(*p*-tolylimino)-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(*o*-tolyl)-2-(*o*-tolylimino)-2,3-dihydrotiazol;

4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(3-trifluórmetylfenyl)-2-(3-trifluórmetylfenylimino)-2,3-dihydro-tiazol;

4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(2,4-xylyl)-2-(2,4-xylylimino)-2,3-dihydro-tiazol;

4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(4-etoxyfenyl)-2-(4-etoxyfenylimino)-2,3-dihydro-tiazol;

4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(3,4-dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetyl-imino)-2,3-dihydro-tiazol;

3-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-6,7-dihydro-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pyrimidín;

5-metyl-3-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;

6-metyl-3-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;

3-metyl-2-metylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydro-tiazol;

3-etyl-2-etylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydro-tiazol;

4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-3-propyl-2-propylimino-2,3-dihydro-tiazol;

3-izopropyl-2-izopropylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydro-tiazol;

3-butyl-2-butylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydro-tiazol;

3-izobutyl-2-izobutylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydro-tiazol;

3-alyl-2-alylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydro-tiazol;

3-cyklopropylmetyl-2-cyklopropylmetylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydro-tiazol;

3-benzyl-2-benzylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydro-tiazol;

3-(4-fluórbenzyl)-2-(4-fluórbenzylimino)-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydro-tiazol;

4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-3-fenetyl-2-fenetylimino-2,3-dihydro-tiazol hydrobromid;

4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-3-(3-pyridylmetyl)-2-(3-pyridylmetylimino)-2,3-dihydro-tiazol;

3-furfuryl-2-furfurylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydro-tiazol;

4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-3-fenyl-2-fenylimino-2,3-dihydro-tiazol;

4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-3-(*p*-tolyl)-2-(*p*-tolylimino)-2,3-dihydro-tiazol;

4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-3-(*o*-tolyl)-2-(*o*-tolylimino)-2,3-dihydro-tiazol;

4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-3-(2,4-xylyl)-2-(2,4-xylylimino)-2,3-dihydro-tiazol;

3-cyklopentyl-2-cyklopentylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydro-tiazol;

3-(4-etoxyfenyl)-2-(4-etoxyfenylimino)-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydro-tiazol;

3-(3,4-dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetylimino)-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydro-tiazol;

3-butyl-2-butylimino-4-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-2,3-dihydro-tiazol;

4-[1-(4-brómfenyl)cyklobutyl]-3-butyl-2-butyylimino-2,3-dihydrothiazol;  
3-butyl-2-butyylimino-4-[1-(4-metyltiofenyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol;  
3-butyl-2-butyylimino-4-[1-(4-fenoxyfenyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol;  
3-butyl-2-butyylimino-4-[1-(4-chlórfenyl)cyklopentyl]-2,3-dihydrothiazol;  
3-butyl-2-butyylimino-4-(1-fenylcyklohexyl)-2,3-dihydrothiazol;  
3-butyl-2-butyylimino-4-[1-(4-chlórfenyl)-1-metyletyl]-2,3-dihydrothiazol;  
3-butyl-2-butyylimino-4-[1-(3,4-dichlórfenyl)-1-metyletyl]-2,3-dihydrothiazol;  
4-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-fenetyl-2-fenetylimino-2,3-dihydrothiazol;  
4-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-(3,4-dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetylimino)-  
2,3-dihydrothiazol;  
4-[1-(4-brómfenyl)cyklobutyl]-3-(3,4-dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetylimino)-  
2,3-dihydrothiazol;  
4-[1-(4-chlórfenyl)cyklopentyl]-3-(3,4-dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetylimino)-  
2,3-dihydrothiazol;  
3-(3,4-dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetylimino)-4-(1-fenylcyklohexyl)-2,3-  
dihydrothiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)-1-metyletyl]-3-(3,4-dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetyl-  
imino)-2,3-dihydrothiazol;  
3-[1-(4-brómfenyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazol;  
3-[1-(4-chlórfenyl)cyklopentyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazol;  
3-(1-fenylcyklohexyl)-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazol;  
3-[1-(4-chlórfenyl)-1-metyletyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazol;  
3-[1-(3,4-dichlórfenyl)-1-metyletyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazol;  
3-[1-(3-fluórfenyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazol;  
3-[1-(4-metyltiofenyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazol;

vrátane ich farmaceuticky prijateľných solí a jednotlivých enantiomérov, racemátov alebo ďalších zmesí enantiomérov.

Predložený vynález zahrňuje tiež farmaceutické kompozície obsahujúce terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny vzorca I alebo jej soli spolu s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom.

Termín "účinná zlúčenina", ako sa v ďalšom používa, označuje zlúčeninu vzorca I alebo jej soľ. Pri terapeutickom použití sa účinná zlúčenina môže podávať orálne,

rektálne, parenterálne alebo topicky, výhodne orálne. Terapeutické kompozície podľa predloženého vynálezu môžu byť vo forme akýchkoľvek známych farmaceutických kompozícií na orálne, rektálne, parenterálne alebo topické podávanie. Farmaceuticky prijateľné nosiče vhodné na použitie v takýchto kompozíciách sú v oblasti farmácie dobre známe. Kompozície podľa predloženého vynálezu môžu obsahovať 0,1 až 99% hmotnostných účinnej zložky. Kompozície podľa predloženého vynálezu sa vo všeobecnosti pripravujú v jednotkovej dávkovej forme. Výhodne jednotková dávka účinnej zložky predstavuje 1 až 500 mg. Pomocnými látkami používanými pri príprave týchto kompozícií sú pomocné látky, ktoré sú známe v oblasti farmácie.

Kompozície na orálne podávanie sú výhodnými kompozíciami podľa vynálezu a sú nimi známe farmaceutické formy na takéto podávanie, napríklad tablety, kapsule, sirupy a vodné alebo olejové suspenzie. Pomocnými látkami používanými pri príprave takýchto kompozícií sú pomocné látky známe v oblasti farmácie. Tablety sa môžu pripraviť zmiešaním účinnej zložky s inertným riedidlom, ako je fosforečnan vápenatý v prítomnosti dezintegračných činidiel, napríklad kukuričného škrobu, a mastiacich činidiel, napríklad stearátu horečnatého, tabletovaním zmesi s použitím známych postupov. Tablety sa môžu formulovať spôsobom, ktorý je pre odborníkov v odbore známe, tak aby sa poskytlo trvalé uvoľňovanie zložky podľa predloženého vynálezu. Takéto tablety môžu byť prípadne vybavené enterickými poťahmi, použitím známych postupov, napríklad použitím acetátftalátu celulózy. Podobne kapsule, napríklad tvrdé alebo mäkké želatínové kapsule, obsahujúce účinnú zložku s pridaním alebo bez prídania pomocných látok, sa môžu pripraviť konvenčnými metódami, a prípadne sa vybaviť enterickými poťahmi použitím známych postupov. Tablety a kapsule môžu zvyčajne vždy obsahovať 1 až 500 mg účinnej zložky. Ďalšie kompozície na orálne podávanie zahŕňujú napríklad vodné suspenzie obsahujúce účinnú zložku vo vodnom médiu v prítomnosti netoxického suspenďačného činidla, ako je natriumkarboxymetylcelulóza, a olejové suspenzie obsahujúce zložku podľa predloženého vynálezu vo vhodnom rastlinnom oleji, napríklad arašidovom oleji.

Pevné orálne dávkové formy sa môžu formulovať spôsobom, ktorý je známy pre odborníkov v odbore tak, aby poskytovali trvalé uvoľňovanie účinnej zložky.

Entericky poťahované, pevné orálne dávkové formy obsahujúce kompozície podľa predloženého vynálezu môžu byť výhodné, v závislosti od povahy účinnej zlúčeniny. Rozličné materiály, napríklad šelak a/alebo cukor, môžu byť prítomné ako poťahy, alebo akýmkoľvek iným spôsobom modifikovať fyzikálnu formu orálnej dávkovej formy. Napríklad tablety alebo pilulky môžu prípadne byť vybavené enterickými poťahmi s použitím známych spôsobov, napríklad použitím acetátftalátu celulózy a/alebo ftalátu hydroxypropylmetylcelulózy.

Kapsuly a/alebo kaplety (napríklad tvrdé alebo mäkké želatínové kapsuly) obsahujúce účinnú zlúčeninu (s pridaním alebo bez pridania pomocných látok, ako je masťný olej), sa môžu pripraviť konvenčnými spôsobmi a prípadne sa vybaviť enterickými poťahmi známym spôsobom. Obsah kapsuly a/alebo kaplety sa môže formulovať s použitím známych postupov, aby poskytovali trvalé uvoľňovanie účinnej zlúčeniny.

Kvapalnými orálnymi dávkovými formami obsahujúcimi kompozície podľa predloženého vynálezu môžu byť elixír, suspenzia a/alebo sirup (napríklad vodné suspenzie obsahujúce účinnú zlúčeninu vo vodnom médiu v prítomnosti netoxického suspendujúceho činidla [ako je natriumkarboxymetylcelulóza] a/alebo olejové suspenzie obsahujúce účinnú zlúčeninu vo vhodnom rastlinnom oleji [ako je arašidový olej a/alebo slnečnicový olej]). Kvapalné orálne dávkové formy môžu tiež obsahovať jedno alebo viac sladidiel, aromatických látok konzervačných činidiel a/alebo ich zmesí.

Účinná zlúčenina sa môže formulovať do granúl s obsahom alebo bez obsahu prídavných pomocných látok. Granule môže pacient prehĺtať priamo, alebo sa môžu pred prehĺtnutím pridávať ku vhodnému kvapalnému nosiču (napríklad vode). Granule môžu obsahovať dezintegračné činidlá (napríklad farmaceuticky prijateľné šumivé formy tvorené z kyseliny a uhličitanovej alebo hydrogenuhličitanovej soli) na uľahčenie disperzie v kvapalnom médiu.

Výhodne každá z vyššie uvedených orálnych dávkových foriem môže obsahovať od približne 1 mg do asi 1000 mg, výhodnejšie od približne 5 mg do asi 500 mg (napríklad 10 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg alebo 400 mg) účinnej zlúčeniny.

Kompozície podľa vynálezu vhodné na rektálne podávanie sú známymi farmaceutickými formami na takéto podávanie, napríklad čípky s tvrdým tukom, na báze semi-syntetického glyceridu, kakaového masla a/alebo polyetylén glykolu.

Farmaceutické kompozície sa môžu tiež podávať parenterálne (napríklad subkutánne, intramuskulárne, intradermálne a/alebo intravenózne [ako je injekciou a/alebo infúziou] v známych farmaceutických dávkových formách pre parenterálne podávanie (napríklad sterilné suspenzie vo vodnom a/alebo olejovom médiu a/alebo sterilné roztoky vo vhodných rozpúšťadlách, výhodne izotonické s krvou uvažovaného pacienta). Parenterálne dávkové formy sa môžu sterilizovať (napríklad pomocou mikrofiltrácie a/alebo s použitím vhodných sterilizačných činidiel [ako je etylénoxid]). K parenterálnym dávkovým formám sa môže prípadne pridať jedna alebo viac z nasledujúcich farmaceuticky prijateľných pomocných látok vhodných na parenterálne podávanie: lokálne anestetiká, konzervačné činidlá, pufrovacie činidlá a/alebo ich zmesi. Parenterálne dávkové formy sa môžu skladovať vo vhodných sterilných zatavených obaloch (napríklad ampulách a/alebo liekvočkách) až do použitia. Na zvýšenie stability počas skladovania sa parenterálne dávkové formy môžu vymraziť po naplnení obalu a kvapalina (napríklad voda) sa môže odstrániť pri zníženom tlaku.

Farmaceutické kompozície sa môžu podávať nasálne v známych farmaceutických formách, napríklad na podávanie (napríklad sprejoch, aerosóloch, nebulizovaných roztokoch a/alebo práškoch). Môžu sa použiť meracie dávkové systémy, ktoré sú odborníkom v odbore známe (napríklad aerosóly a/alebo inhalátory).

Farmaceutické kompozície sa môžu podávať do bukálnnej dutiny (napríklad sublinguálne) v známych farmaceutických formách na takéto podávanie (napríklad pomaly sa rozpúšťajúce tablety, žuvacie gumy, pilulky, tablety, pastilky, gély, pasty, ústne vody, oplachovacie roztoky a/alebo prášky).

Kompozície na topické podávanie môžu obsahovať základnú hmotu, v ktorej sa farmakologicky účinné zlúčeniny podľa predloženého vynálezu dispergujú tak, že sa zlúčeniny sa udržiavajú v kontakte s pokožkou pri uplatňovaní transdermálneho podávania zlúčenín. Vhodná transdermálna kompozícia sa môže pripraviť

zmiešaním farmaceuticky účinnej zlúčeniny s topickou pomocou látkou, ako je minerálny olej, vazelína a/alebo vosk, napríklad parafínový vosk alebo včelí vosk, spolu s potencionálnym transdermálnym urýchľovačom, ako je dimetylsulfoxid alebo propylénglykol. Alternatívne sa účinné zlúčeniny môžu dispergovať vo farmaceuticky prijateľnom krémovom alebo masťovom základe. Množstvo účinnej zlúčeniny obsiahnutej v topickej formulácii musí byť také, aby sa terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny dodalo v priebehu časového obdobia, počas ktorého sa predpokladá, že topická formulácia je na pokožke.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu tiež podávať kontinuálnou infúziou buď z vonkajšieho zdroja, napríklad pomocou intravenózne infúzie, alebo zo zdroja zlúčeniny umiestneného vo vnútri tela. Vnútorne zdroje zahŕňujú implantované zásobníky obsahujúce zlúčeninu, ktorá sa má infúzne podávať, ktorá sa kontinuálne uvoľňuje napríklad osmoticky, a implantáty, ktoré môžu byť (a) kvapalné, ako je suspenzia alebo roztok zlúčeniny, ktorá sa má infúzne podávať, vo farmaceuticky prijateľnom oleji, napríklad vo forme veľmi málo vo vode rozpustného derivátu, ako je dodekanoátová soľ alebo (b) pevné, vo forme implantovaného nosiča, napríklad syntetickej živice alebo voskového materiálu, zlúčeniny, ktorá sa má infúzne podávať. Nosičom môže byť jednoduché teliesko obsahujúce všetku zlúčeninu alebo série niekoľkých teliesok, z ktorých každé obsahuje časť zlúčeniny, ktorá sa má dodávať. Množstvo účinnej zlúčeniny prítomné vo vnútornom zdroji by malo byť také, aby sa terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny dodalo v priebehu dlhého časového obdobia.

V niektorých formuláciách môže byť užitočným použiť zlúčeniny podľa predloženého vynálezu vo forme častíc s veľmi malou veľkosťou, napríklad aká sa dosiahne hydraulickým mletím.

V kompozíciách podľa predloženého vynálezu sa účinná zlúčenina môže prípadne spájať s ďalšími kompatibilnými farmakologicky účinnými zložkami.

Predložený vynález zahŕňa tiež zlúčeniny vzorca na použitie ako liečivo.

Farmaceutické kompozície obsahujúce terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny vzorca I sa môžu použiť na liečenie depresie, úzkosti, Parkinsonovej choroby, obezity, kognitívnych porúch, záchvatov, neurologických ochorení, ako je epilepsia,

a ako neuroprotektívne činidlá na ochranu proti stavom ako je mŕtvica u ľudí. Zatiaľ čo presné množstvo účinnej zlúčeniny podávanej pri takomto ošetrení bude závisieť od mnohých faktorov, napríklad veku pacienta, závažnosti stavu a predchádzajúcej lekárskej anamnézy, a vždy je v rámci voľného rozhodnutia ošetrojúceho lekára, množstvo účinnej zlúčeniny podávanej za deň je v rozsahu od 1 do 1000 mg, výhodne 5 až 500 mg, podávané v jednoduchej alebo v rozdelených dávkach jedenkrát alebo viackrát počas dňa.

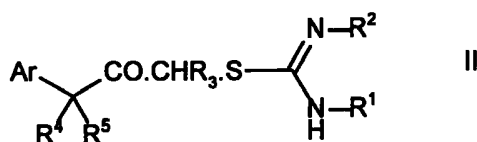
Predložený vynález ďalej poskytuje použitie zlúčeniny vzorca I na výrobu liečiva na použitie pri liečení depresie, úzkosti, Parkinsonovej choroby, obezity, kognitívnych porúch, záchvatov, neurologických ochorení, ako je epilepsia, a ako neuroprotektívneho činidla na ochranu proti stavom, ako je mŕtvica.

Predložený vynález poskytuje tiež spôsob liečenia depresie, úzkosti, Parkinsonovej choroby, obezity, kognitívnych porúch, záchvatov, neurologických ochorení, ako je epilepsia, a neuroprotektívneho účinku na ochranu proti stavom ako je mŕtvica u ľudí, ktorý zahŕňa podávanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny vzorca I pacientovi, ktorý potrebuje takéto ošetrenie.

Zlúčeniny vzorca I sa môžu podávať ako pri spôsobe liečenia Parkinsonovej choroby buď samotné alebo v kombinácii s dopamínovým prekurzorom, ako je inhibítor levodopa a/alebo dopadekarboxylázy, ako je carbidopa alebo benserazid, alebo v kombinácii s dopamínovým agonistom, ako je pramipexol, alebo v kombinácii s inhibítormi katechol-O-metyltransferázy, ako je tolcapon alebo entacapon.

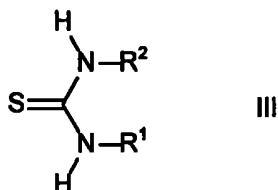
V ďalšom budú opísané spôsoby prípravy zlúčenín vzorca. Postupy sa môžu uskutočňovať jednoduchým spôsobom alebo pomocou viacnásobných paralelných syntéz, ktoré sú známe tiež ako High Speed Analoguing. Postupy sa zvyčajne uskutočňujú pri atmosferickom tlaku.

Zlúčeniny vzorca I sa môžu pripraviť zahrievaním zlúčeniny vzorca II

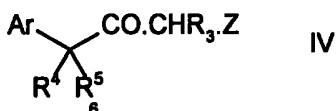


v ktorom Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> sú definované vyššie, prípadne v prítomnosti kyseliny, napríklad kyseliny octovej, pri teplote v rozsahu 0 až 200°C; výhodne v rozsahu 20 až 150°C.

Zlúčeniny vzorca II sa môžu pripraviť reakciou zlúčeniny vzorca III



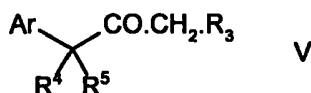
v ktorom R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> sú definované vyššie, so zlúčeninou vzorca I



v ktorom Z znamená odstupujúcu skupinu, napríklad halogén, ako je bróm, a Ar, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> sú definované vyššie, pri teplote v rozsahu 0 až 200°C, v prítomnosti rozpúšťadla, napríklad acetónu; výhodne zahrievaním pri teplote v rozsahu 20 až 150°C.

Zlúčeniny vzorca I sa môžu tiež pripraviť priamo reakciou zlúčeniny vzorca III so zlúčeninou vzorca IV pri teplote v rozsahu 0 až 200°C, prípadne v prítomnosti kyseliny, napríklad kyseliny octovej, a prípadne v prítomnosti rozpúšťadla, napríklad etanolu, bez izolácie medziproduktu vzorca II; výhodne zahrievaním pri teplote v rozsahu 20 až 150°C.

Zlúčeniny vzorca IV, v ktorom Z znamená halogén, sa môžu pripraviť reakciou zlúčeniny vzorca V



v ktorom Ar, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> sú definované vyššie, s halogenačným činidlom, napríklad brómom, pri teplote v rozsahu 0 až 200°C, v prítomnosti rozpúšťadla, napríklad éteru alebo metanolu a dichlórmetánu; výhodne pri počiatočnej teplote 0 až -50°C, potom pri teplote v rozsahu 20 až 150°C.

Zlúčeniny vzorca V sa môžu pripraviť priamo použitím postupov opísaných v alebo analogických s postupmi opísanými v patente GB 2 098 602.

Zlúčeniny vzorca Ia sa môžu pripraviť spôsobmi, ktoré sú analogické s postupmi opísanými pre prípravu zlúčenín vzorca I.

Schopnosť zlúčenín vzorca I vzájomne pôsobiť s dopamínovými (DA) reabsorpčnými miestami bola demonštrovaná na produktoch z príkladov 1 až 5 použitím nasledujúceho testu, ktorý stanovuje schopnosť zlúčenín inhibovať absorpciu dopamínu in vitro.

Striatálne tkanivo z mozgu samcov potkanov Charles River s hmotnosťou 150 až 250 g sa homogenizovalo v ľadovo chladnej 0,32 M sukroze (1:10 hmot./obj.) s použitím motorom poháňaného teflónového roztieradla (rozdiel priemeru medzi trecou miskou a roztieradlom 0,5 mm). Zvyšky jadra a buniek sa odstránili centrifúgovaním pri 1,500 g pri teplote 4°C počas 10 minút. Granule (P1) sa odložili a supernatant sa centrifúgoval pri 28,000 g a teplote 4°C počas 10 minút. Surové synaptosomálne granule (P2) sa resuspendovali v Krebs-Henseleitovom pufre (ekvivalent ku 4,2 mg vlhkej hmotnosti tkaniva/ml).

Surové synaptosómy sa inkubovali za trepania na vodnom kúpeli pri teplote 37°C počas 15 minút. Alikvótne časti (150 µl; ekvivalent ku 0,625 mg vlhkej hmotnosti tkaniva/skúmavku) sa potom pridali do skúmaviek obsahujúcich 275 µl Krebs-Henseleitovho pufru a 50 µl Krebs-Henseleitovho pufru (celková absorpcia) alebo 50 µl testovanej zlúčeniny (10 koncentráciách v rozsahu od 10<sup>-11</sup> do 10<sup>-4</sup> M) alebo 50 µl GBR 12909 (10<sup>-5</sup> M; nešpecifická absorpcia). Absorpcia sa iniciovala pridaním 25 µl čerstvo pripraveného [<sup>3</sup>H]dopamínu (2,5 nM), následným vírením a pokračovala počas 5 minút pri teplote 37°C za trepania na vodnom kúpeli.

Absorpcia sa ukončila filtráciou za vákua cez filtre Skatron 11735 s použitím zariadenia na zberanie buniek Skatron. Filtre sa potom premyli s 8 ml ľavovo chladného fyziologického roztoku. Drážkované disky filtračného papiera sa zarazili do liekoviek, pridala sa scintilačná kvapalina a rádioaktivita sa stanovila pomocou kvapalinového scintilačného počítacza.

Schopnosť zlúčenín vzorca I vzájomne pôsobiť s reabsorpčnými miestami 5-hydroxytryptamínu (5-HT) bola demonštrovaná na produktoch z príkladov 1 až 5 použitím nasledujúceho testu, ktorý stanovuje schopnosť zlúčenín inhibovať absorpciu 5-HT *in vitro*.

Frontálne kortikálne tkanivo z mozgu samcov potkanov Sprague-Dawley (Charles River; hmotnosť v rozsahu 150 až 250 g) sa homogenizovalo v ľadovo chladnej 0,32M sukroze (1:10 hmot./obj.) s použitím motorom poháňaného teflónového roztieradla (rozdiel priemeru medzi trecou miskou a roztieradlom 0,5 mm). Zvyšky jadra a buniek sa odstránili centrifúgovaním pri 1,500 g pri teplote 4°C počas 10 minút. Granule (P1) sa odložili a supernatant sa centrifúgoval pri 28,000 g a teplote 4°C počas 10 minút. Surové synaptozomálne granule (P2) sa resuspendovali v Krebs-Henseleitovom pufre (ekvivalent ku 8,3 mg vlhkej hmotnosti tkaniva/ml).

Surové synaptozomy sa inkubovali za trepania na vodnom kúpeli pri teplote 37°C počas 15 minút. Alikvótne časti (150 µl; ekvivalent ku 1,25 mg vlhkej hmotnosti tkaniva/skúmavku) sa potom pridali do skúmaviek obsahujúcich 275 µl Krebs-Henseleitovho pufra a 50 µl Krebs-Henseleitovho pufra (celková absorpcia) alebo 50 µl testovanej zlúčeniny (10 koncentráciach v rozsahu od 10<sup>-11</sup> do 10<sup>-4</sup> M) alebo 50 µl zimeldinu (10<sup>-5</sup> M; nešpecifická absorpcia). Absorpcia sa iniciovala pridaním 25 µl čerstvo pripraveného [<sup>3</sup>H]5-HT (2 nM), následným vírením a pokračovala počas 5 minút pri teplote 37°C za trepania na vodnom kúpeli. Absorpcia sa ukončila filtráciou za vákua cez filtre Skatron 11734 s použitím zariadenia na zberanie buniek Skatron. Filtre sa potom premyli s 8 ml ľavovo chladného fyziologického roztoku. Drážkované disky filtračného papiera sa zarazili do liekoviek, pridala sa scintilačná kvapalina a rádioaktivita sa stanovila pomocou kvapalinového scintilačného počítacza.

Schopnosť zlúčenín vzorca I vzájomne pôsobiť s reabsorpčnými miestami noradrenalínu (NA) bola demonštrovaná na produktoch z príkladov 1 až 5 použitím nasledujúceho testu, ktorý stanovuje schopnosť zlúčenín inhibovať absorpciu noradrenalínu in vitro.

Frontálne kortikálne tkanivo z mozgu samcov potkanov Sprague-Dawley (Charles River; hmotnosť v rozsahu 150 až 250 g) sa homogenizovalo v ľadovo chladnej 0,32M sukróze (1:10 hmot./obj.) s použitím motorom poháňaného teflónového roztieradla (rozdiel priemeru medzi trecou miskou a roztieradlom 0,5 mm). Zvyšky jadra a buniek sa odstránili centrifúgovaním pri 1,500 g pri teplote 4°C počas 10 minút. Granule (P1) sa odložili a supernatant sa centrifúgoval pri 28,000 g a teplote 4°C počas 10 minút. Surové synaptozomálne granule (P2) sa resuspendovali v Krebs-Henseleitovom pufré (ekvivalent ku 16,7 mg vlhkej hmotnosti tkaniva/ml).

Surové synaptozómy sa inkubovali za trepania na vodnom kúpeli pri teplote 37°C počas 15 minút. Alikvótne časti (150  $\mu$ l; ekvivalent ku 2,5 mg vlhkej hmotnosti tkaniva/skúmavku) sa potom pridali do skúmaviek obsahujúcich 275  $\mu$ l Krebs-Henseleitovho pufru a 50  $\mu$ l Krebs-Henseleitovho pufru (celková absorpcia) alebo 50  $\mu$ l testovanej zlúčeniny (10 koncentráciach v rozsahu od  $10^{-11}$  do  $10^{-4}$  M) alebo 50  $\mu$ l desipramínu ( $10^{-5}$  M; nešpecifická absorpcia). Absorpcia sa iniciovala pridaním 25  $\mu$ l čerstvo pripraveného [ $^3$ H]noradrenalínu (10 nM), následným vírením a pokračovala počas 5 minút pri teplote 37°C za trepania na vodnom kúpeli. Absorpcia sa ukončila filtráciou za vákua cez filtre Whatman GF/B s použitím zariadenia na zberanie buniek Brandel. Filtre sa potom premyli s 8 ml ľavovo chladného fyziologického roztoku. Drážkované disky filtračného papiera sa zarazili do liekoviek, pridala sa scintilačná kvapalina a rádioaktivita sa stanovila pomocou kvapalinového scintilačného počítča.

Pre každý test inhibície absorpcie dopamínu (DA), absorpcie 5-hydroxytryptamínu (5-HT) a absorpcie noradrenalínu (NA) sa pre každú koncentráciu testovanej zlúčeniny vypočítala percentuálna hodnota inhibície špecifickej absorpcie tríciovanejho ligandu. Potom sa vytvorili krivky inhibície.

Koncentrácia, ktorá poskytla 50% inhibíciu špecifickej absorpcie ( $IC_{50}$ ) sa získala z krivky. Inhibičná konštanta ( $K_i$ ) sa potom vypočítala s použitím vzorca

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + ([\text{ligand}]/K_m)}$$

v ktorom [ligand] znamená koncentráciu použitého tríciovaného ligandu a  $K_m$  predstavuje afinitu miesta absorpcie pre ligand. Hodnoty  $K_i$  (nM) dosiahnuté vo vyššie uvedených testoch pre inhibíciu absorpcie DA, 5-HT a NA pre každý z konečných produktov z príkladov 1 až 5 sú ďalej zosumarizované v nasledujúcej tabuľke 1. Hodnoty predstavujú tri nezávislé stanovenia, pokiaľ nie je uvedené inak.

Tabuľka 1

Príklad č.	Absorpcia DA	Absorpcia 5-HT	Absorpcia NA
1	9,2 nM	120 nM	34 nM
2	104 nM	782 nM	261 nM
3	79 nM	795 nM	22 nM
4	9,5 nM	137 nM	15 nM
5	5,9 nM	25 nM	4,4 nM

Schopnosť zlúčenín vzorca I vzájomne pôsobiť s reabsorpčnými miestami dopamínu (DA) bola demonštrovaná pre produkty z príkladov 6 až 76 pomocou nasledujúceho testu, ktorý stanovuje schopnosť zlúčenín vytesniť štandardný ligand, [ $^3H$ ]GBR 12935, z reabsorpčných miest dopamínu *in vitro*.

Striatálne tkanivo z mozgu samcov potkanov Charles River s hmotnosťou 150 až 250 g sa homogenizovalo v ľadovo chladnej 0,32 M sukroze (1:80 hmot./obj.) s použitím motorom poháňaného teflónového roztieradla (12 úderov, 800 rpm) a centrifúgovalo pri 1000 g počas 12 minút. Supernatant sa skladoval na ľade a granule sa resuspendovali v 0,32 M sukroze (1:80 hmot./obj.) a centrifúgovali pri 850 g počas 10 minút. Spojené supernatanty sa zriedili na 1:320 hmot./obj. s ľadovo chladným 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 (pri teplote 25°C) obsahujúcim 200 mM chloridu sodného a 5 mM chloridu draselného (Tris pufer) a centrifúgovali pri

40,000 g počas 10 minút. Výsledné granule sa resuspendovali v 10 ml 50 mM Tris pufra, inkubovali sa pri teplote 37°C počas 10 minút, zriedili sa v 50 mM Tris pufre (1:320 hmot./obj.) a znova sa centrifúgovali pri 40,000 g počas 10 minút. Finálna granula sa resuspendovala v 50 mM Tris pufre (ekvivalent ku 1,25 mg vlhkej hmotnosti tkaniva/ml) a okamžite sa použila vo väzbovej skúške. Všetky centrifúgovania sa uskutočňovali pri teplote 4°C.

Membrány (800 µl; ekvivalent ku 1 mg vlhkej hmotnosti tkaniva/skúmavku) sa inkubovali so 100 µl [<sup>3</sup>H]GBR 12935 pri jednoduchej koncentrácii 1 nM a 100 µl destilovanej vody (celková väzbovosť) alebo 100 µl testovanej zlúčeniny (10<sup>-6</sup> M) alebo 100 µl mazindolu (1 µM; nešpecifická väzbovosť) počas 90 minút pri teplote 4°C.

Membránami viazaná rádioaktivita sa zaznamenala pomocou filtrácie vo vákuu cez filtre Whatman GF/C, ktoré sa vopred nechali nasiaknuť v priebehu jednej hodiny v 0,5% polyetylénimíne, s použitím zariadenia na zberanie buniek Brandel. Filtre sa rýchle premyli so 16 ml ľadovo chladného 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 a rádioaktivita sa stanovila pomocou kvapalinového scintilačného počítača (2 ml Packard MV Gold scintilátor).

Schopnosť zlúčenín vzorca I vzájomne pôsobiť s reabsorpčnými miestami 5-hydroxytryptamínu (5-HT) bola demonštrovaná pre produkty z príkladov 6 až 76 pomocou nasledujúceho testu, ktorým sa stanovila schopnosť zlúčenín vytesniť štandardný ligand, [<sup>3</sup>H]paroxetín, z reabsorpčných miest 5-HT *in vitro*.

Frontálne kortikálne tkanivo z mozgu samcov potkanov Charles River s hmotnosťou 150 až 250g sa homogenizovalo v ľadovo chladnej 0,25 M sukroze (1:30 hmot./obj.) s použitím polytrónu Kinematic (nastavenie rýchlosti 6 počas 30 sekúnd) a centrifúgovalo pri 1000 g počas 12 minút. Supernatant sa skladoval na ľade a granule sa resuspendovali v 0,25 M sukroze (1:20 hmot./obj.) a centrifúgovali pri 850 g počas 10 minút. Spojené supernatanty sa zriedili na 1:100 hmot./obj. s ľadovo chladným 50 mM Tris-HCl, pH 7,5 (pri teplote 25°C) obsahujúcim 120 mM chloridu sodného a 5 mM chloridu draselného (Tris pufer) a centrifúgovali pri 40,000g počas 10 minút. Výsledné granule sa resuspendovali v 50 mM Tris pufre (1:100 hmot./obj.) a opätovne centrifúgovali pri 40,000 g počas

10 minút. Výsledná granula sa resuspendovala v 50 mM Tris pufru (ekvivalent ku 2 mg vlhkej hmotnosti tkaniva/ml) a okamžite sa použila v skúškach väzbovosti. Všetky centrifúgovania sa uskutočňovali pri teplote 4°C.

Membrány (1000  $\mu$ l; ekvivalent ku 2 mg vlhkej hmotnosti tkaniva/skúmavku) sa inkubovali s 200  $\mu$ l [ $^3$ H]paroxetínu v jednoduchej koncentrácii 30 pM a 200  $\mu$ l destilovanej vody (celková väzbovosť) alebo 200  $\mu$ l testovanej zlúčeniny ( $10^{-6}$ M) alebo 200  $\mu$ l citalopramu (1  $\mu$ M; nešpecifická väzbovosť) počas 2 hodín pri teplote 22°C.

Membránami viazaná rádioaktivita sa zaznamenala pomocou filtrácie vo vákuu cez filtre Whatman GF/C, s použitím zariadenia na zberanie buniek Brandel. Filtre sa rýchle premyli so 16 ml ľadovo chladného 50 mM Tris-HCl a rádioaktivita sa stanovila výpočtom pomocou kvapalinového scintilačného počítača (2 ml Packard MV Gold scintilátor).

Schopnosť zlúčenín vzorca I vzájomne pôsobiť s reabsorpčnými miestami noradrenalinu (NA) bola demonštrovaná na produktoch z príkladov 6 až 76 pomocou nasledujúceho testu, ktorým sa stanovila schopnosť zlúčenín vytesniť štandardný ligand, [ $^3$ H]nisoxetín, z reabsorpčných miest noradrenalinu *in vitro*.

Frontálne kortikálne tkanivo z mozgu samcov potkanov Charles River s hmotnosťou 150 až 250 g sa homogenizovalo v ľadovo chladnom 50 mM Tris-HCl (pri teplote 25°C) obsahujúcom 120 mM chloridu sodného a 5 mM chloridu draselného (Tris pufer; 1:60 hmot./obj.) s použitím polytrónu Kinematic (nastavenie rýchlosti 6 počas 30 sekúnd) a centrifúgovalo pri 40,000 g počas 10 minút. Supernatant odstránil a granule sa opätovne homogenizovali v Tris pufré, 1:60 hmot./obj. a centrifúgovali pri 40,000 g počas 10 minút. Tento krok sa opakoval dvakrát tak, aby sa celkovo mozgové tkanivo homogenizovalo a centrifúgovalo štyrikrát. Finálna granula sa resuspendovala v Tris-HCl pH 7,4, obsahujúcom 300 mM chloridu sodného a 5 mM chloridu draselného (ekvivalent ku 25 mg vlhkej hmotnosti tkaniva/ml) a okamžite sa použila v skúškach väzbovosti. Všetky centrifúgovania sa uskutočňovali pri teplote 4°C.

Membrány (400  $\mu$ l; ekvivalent ku 10 mg vlhkej hmotnosti tkaniva/skúmavku) sa inkubovali s 50  $\mu$ l [ $^3$ H]nisoxetínu pri jednoduchej koncentrácii 0,6 nM a 50  $\mu$ l destilovanej vody (celková väzbovosť) alebo 50  $\mu$ l testovanej zlúčeniny ( $10^{-6}$ M) alebo 50  $\mu$ l mazindolu (1  $\mu$ M; nešpecifická väzbovosť) počas 4 hodín pri teplote 4°C.

Membránami viazaná rádioaktivita sa zaznamenala pomocou filtrácie vo vákuu cez filtre Skatron 11734, s použitím zariadenia na zberanie buniek Skatron. Filtre sa rýchle premyli ľadovo chladným 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, obsahujúcim 120 mM chloridu sodného a 5 mM chloridu draselného (nastavenie premývania 9,9,0) a rádioaktivita sa stanovila výpočtom pomocou kvapalinového scintilačného počítača (1 ml Packard MV Gold scintilátor).

Pre každý z týchto testov merania schopnosti zlúčenín vzorca I vytesniť štandardné ligandy z reabsorpčných miest dopamínu (DA), 5-hydroxytryptamínu (5-HT) a noradrenalínu (NA) in vitro, sa percentuálne vytesnenie špecifickej väzby tríciovanej ligandu  $10^{-6}$ M testovanou zlúčeninou vypočítalo nasledujúcim spôsobom:

Najskôr sa stanovila špecifická väzbovosť tríciovanej ligandu bez prítomnosti (A) a v prítomnosti (B) testovanej zlúčeniny:

Bez prítomnosti zlúčeniny:

$$A \text{ (dpm)} = \text{Celková väzbovosť (dpm)} - \text{Nešpecifická väzbovosť (dpm)}$$

V prítomnosti zlúčeniny ( $10^{-6}$ M):

$$B \text{ (dpm)} = \text{Väzbovosť pri } 10^{-6}\text{M (dpm)} - \text{Nešpecifická väzbovosť (dpm)}$$

Špecifická väzbovosť tríciovanej ligandu v prítomnosti (B) zlúčeniny sa potom konvertovala na percentuálnu hodnotu špecifickej väzbovosti tríciovanej ligandu bez prítomnosti (A) zlúčeniny:

$$\% \text{ Špecifická väzbovosť pri } 10^{-6}\text{M} = B \text{ (dpm)} / A \text{ (dpm)} \times 100$$

Percentuálne vytesnenie špecifickej väzby tríciovanej ligandu testovanou zlúčeninou ( $10^{-6}\text{M}$ ) sa potom získalo odpočítaním percentuálnej hodnoty špecifickej väzbovosti v prítomnosti zlúčeniny od percentuálnej hodnoty špecifickej väzbovosti bez prítomnosti zlúčeniny, ktoré sa určilo ako maximálna väzbovosť a položilo sa rovné 100%:

$$\% \text{ Vytesnenie pri } 10^{-6}\text{M} = 100 - \% \text{ Špecifická väzbovosť pri } 10^{-6}\text{M}.$$

Hodnoty uvedené nižšie v tabuľke 2 pre príklady 6 až 76 predstavujú percentuálnu hodnotu vytesnenia špecifickej väzby tríciovanej ligandu  $10^{-6}\text{M}$  testovanou zlúčeninou a reprezentujú výsledky iba z jedného testu. IA znamená <50% vytesnenie.

Tabuľka 2

Príklad č.	Absorpcia DA	Absorpcia 5-HT	Absorpcia NA
6	112%	86%	101%
7	69%	85%	IA
8	IA	62%	IA
9	60%	75%	IA
10	85%	57%	IA
11	102%	57%	IA
12	121%	77%	95%
13	104%	92%	92%
14	103%	96%	80%
15	115%	102%	99%
16	116%	102%	56%
17	112%	95%	63%
18	106%	95%	63%
19	107%	89%	IA

Príklad č.	Absorpcia DA	Absorpcia 5-HT	Absorpcia NA
20	105%	104%	91%
21	108%	103%	50%
22	79%	IA	IA
23	83%	IA	IA
24	90%	IA	IA
25	108%	95%	66%
26	116%	92%	IA
27	84%	IA	IA
28	71%	IA	IA
29	74%	IA	IA
30	79%	IA	IA
31	63%	IA	IA
32	69%	IA	IA
33	99%	63%	IA
34	109%	100%	110%
35	109%	99%	107%
36	108%	101%	101%
37	110%	101%	102%
38	111%	102%	95%
39	108%	100%	58%
40	113%	97%	IA
41	107%	98%	79%
42	113%	101%	93%
43	113%	101%	93%
44	96%	72%	IA

Príklad č.	Absorpcia DA	Absorpcia 5-HT	Absorpcia NA
45	96%	59%	IA
46	98%	51%	IA
47	109%	99%	92%
48	101%	94%	IA
49	69%	56%	IA
50	68%	IA	IA
51	69%	54%	IA
52	74%	IA	IA
53	80%	71%	IA
54	69%	IA	IA
55	91%	IA	IA
56	93%	IA	IA
57	94%	IA	IA
58	92%	IA	IA
59	73%	IA	IA
60	106%	IA	IA
61	68%	IA	IA
62	55%	IA	IA
63	107%	52%	IA
64	102%	IA	IA
65	54%	IA	IA
66	58%	IA	IA
67	88%	IA	IA
68	65%	IA	IA
69	58%	IA	IA

Príklad č.	Absorpcia DA	Absorpcia 5-HT	Absorpcia NA
70	80%	IA	52%
71	96%	IA	76%
72	70%	IA	IA
73	59%	IA	IA
74	97%	52%	IA
75	IA	53%	IA
76	IA	81%	IA

Typy aktivity znázornené v tabuľkách 1 a 2 sú príznačné pre zlúčeniny, ktoré sú využiteľné pri liečení uvedených indikácií, predovšetkým Parkinsonovej choroby. Zlúčeniny vzorca I môžu mať zlepšený farmakologický profil v porovnaní so zlúčeninami známymi z doterajšieho stavu techniky.

Vynález je ilustrovaný nasledujúcimi príkladmi, ktoré sú uvedené len ako príklad. Finálny produkt každého z týchto príkladov bol charakterizovaný jedným alebo viacerými z nasledujúcich metodík: vysokoúčinná kvapalinová chromatografia, elementárna analýza, nukleárna magnetická rezonančná spektroskopia, hmotnostná spektroskopia a infračervená spektroskopia.

#### Príklady uskutočnenia vynálezu

##### Príklad 1

Metylmagnéziumjodid sa pripravil pod dusíkom pridávaním roztoku jódmetánu (93,8 g) v étere (100ml) za miešania po kvapkách k suspenzii hoblín horčička (15,9g) v étere (100 ml) najskôr pri laboratórnej teplote potom, keď sa dosiahla exotermická reakcia, pri teplote refluxu. Keď bolo pridávanie ukončené zmes sa miešala počas 30 minút, potom sa po kvapkách pri laboratórnej teplote pridal roztok 1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutankarbonitrilu (100 g) v étere (80 ml). Zmes sa miešala pri teplote refluxu počas 3 hodín a pri laboratórnej teplote počas 16 hodín. Výsledná pevná látka sa zachytila filtráciou, dobre premyla éterom, potom sa pridala po častiach k ľadovo chladnej zmesi vody (400 ml) a koncentrovanej

kyseliny chlorovodíkovej (250 ml). Výsledná zmes sa zahrievala pri teplote 95°C počas jednej hodiny za občasného miešania, potom sa ochladila na laboratórnu teplotu. Produkt sa extrahoval do éteru (6 x 150 ml), extrakty sa vysušili (MgSO<sub>4</sub>) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa predestiloval, čím sa získal 1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]etanón vo forme bledožltého oleja (89,6 g), teplota varu 116 až 118°C/0,13 mbar.

Roztok brómu (10,2 ml) v dichlórmétáne (50 ml) sa po kvapkách pridal v priebehu 3,5 hodín pri teplote 10 až 15°C pod dusíkom k miešanému roztoku 1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]etanónu (47 g) v zmesi metanolu (75 ml) a dichlórmétánu (15 ml). Keď bolo pridávanie ukončené, zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 2,5 hodín, potom sa vliala do zmesi ľad-voda (500 ml). Vodná vrstva sa oddelila a premyla dichlórmétánom (3 x 100 ml), potom sa spojené organické roztoky premyli nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 100 ml) a vodou (100 ml), vysušili sa (CaCl<sub>2</sub>) a rozpúšťadlá sa odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa predestiloval, čím sa získal 2-bróm-1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]etanón vo forme bledožltého oleja (40,2 g), teplota varu 156 až 164°C pri tlaku 0,8 mbar.

Roztok imidazolidin-2-tiónu (4,5 g) v acetóne (750 ml) sa pridal k roztoku 2-bróm-1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]etanónu (15 g) v acetóne (125 ml), potom sa zmes za miešania zahrievala pri teplote refluxu počas 10 minút a nechala sa ochladiť na laboratórnu teplotu. Pevný zvyšok sa zachytil filtráciou, premyl etanolom (50 ml) a sušil vo vákuu pri teplote 60°C počas 4 hodín, čím sa získal 1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2-(2-imidazolin-2-yltio)etanón hydrobromid vo forme pevnej bielej látky (16,3 g), teplota topenia 156 až 158°C.

Suspenzia 1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2-(2-imidazolin-2-yltio)etanón hydrobromidu (5 g) v kyseline octovej (20 ml) sa za miešania zahrievala pod refluxom počas 18 hodín, potom sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, zvyšok sa nechal stáť pri laboratórnej teplote počas 24 hodín a výsledná pevná látka sa triturovala s éterom (50 ml), zachytila sa filtráciou, premyla éterom (50 ml) a sušila vo vákuu pri teplote 50°C počas 3 hodín, čím sa

získal 3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]tiazol hydrobromid vo forme pevnej bielej látky (4,5 g), teplota topenia 241 až 244°C.

#### Príklad 2

Roztok 1-(4-chlórfenyl)cyklobutankarbonitrilu (238 g) v étere (500 ml) sa pridal pri teplote refluxu pod dusíkom v priebehu 40 minút k miešanému roztoku éterického metylmagnéziumjodidu (3 M; 701 ml). Po ukončení pridávania sa zmes miešala pri teplote refluxu počas 3 hodín a pri laboratórnej teplote počas 60 hodín. Výsledná pevná látka sa zachytila filtráciou, dobre sa premyla éterom a po častiach sa za miešania pridala k zmesi rozdrveného ľadu (1 l) a koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (1 l). Výsledná zmes sa miešala pri teplote 95°C počas jednej hodiny, potom sa ochladila na laboratórnu teplotu. Produkt sa extrahoval do dichlórmétanu (3 x 250 ml) a spojené extrakty sa premyli vodou (3 x 200 ml), vysušili (MgSO<sub>4</sub>) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa predestiloval, čím sa získal 1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]etanón vo forme hnedého oleja (198,1 g), teplota varu 95 až 100°C pri 0,3 mbar.

Roztok brómu (35 ml) v chloroforme (150 ml) sa za miešania po kvapkách v priebehu 3 hodín pridal k zmesi 1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]etanónu (150 g), chloroformu (50 ml) a metanolu (235 ml). Po ukončení pridávania sa zmes miešala pri laboratórnej teplote počas ďalších 3 hodín, potom sa zriedila zmesou ľad-voda (750 ml). Produkt sa extrahoval do dichlórmétanu (3 x 200 ml) a spojené extrakty sa premyli nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (3 x 100 ml) a vodou (100 ml), vysušili (MgSO<sub>4</sub>) a rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu, čím sa získal 2-bróm-1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]etanón vo forme oleja, ktorý sa použil bez ďalšieho čistenia.

Roztok 2-bróm-1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]etanónu (2,9 g) v acetóne (25 ml) sa pridal k roztoku 3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-tiolu (1,2 g) v acetóne (150 ml), potom sa zmes zahrievala pod refluxom počas jednej hodiny a nechala sa ochladíť na laboratórnu teplotu. Výsledná pevná látka sa zachytila filtráciou a vysušila vo vákuu pri laboratórnej teplote, čím sa získal 1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yltio)etanón hydrobromid vo forme pevnej bielej látky (3,5 g), teplota varu 205°C.

Suspensia 1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yltio)-etanón hydrobromidu (3,4g; pripravená podobným, spôsobom ako je opísané vyššie) v kyseline octovej (8,5 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 16 hodín, potom sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, zvyšok sa trituroval s éterom (50 ml) a výsledná pevná látka sa zachytila filtráciou, premyla sa éterom (50 ml) a vysušila vo vákuu pri laboratórnej teplote, čím sa získal 3-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-6,7-dihydro-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pyrimidín hydrobromid vo forme pevnej bielej látky (3,0 g), teplota varu 256°C.

### Príklad 3

Roztok 2-bróm-1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]etanónu (2,9 g) v acetóne (25 ml) sa pridal k roztoku imidazolidin-2-tiónu (1,0 g) v acetóne (150 ml), zmes sa potom zahrievala pod refluxom počas 1,5 hodín a nechala sa ochladiť na laboratórnu teplotu. Výsledná pevná látka sa zachytila filtráciou a vysušila sa vo vákuu pri laboratórnej teplote, čím sa získal 1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-2-(2-imidazolin-2-yltio)etanón hydrobromid vo forme pevnej bielej látky (2,3 g), teplota topenia 151 až 153°C.

Suspensia 1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-2-(2-imidazolin-2-yltio)etanón hydrobromidu (2,4g – pripravený podobným postupom ako je opísaný vyššie) v kyseline octovej (6 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 16 hodín, potom sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, zvyšok sa trituroval s éterom (50 ml) a výsledná pevná látka sa zachytila filtráciou, premyla sa éterom (50 ml), vysušila vo vákuu pri laboratórnej teplote a rekryštalizovala z metanolu. Výsledná pevná látka sa zachytila filtráciou a vysušila vo vákuu pri laboratórnej teplote, čím sa získal 3-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol hydrobromid vo forme pevnej bielej látky (1,4 g), teplota topenia 258 až 260°C.

### Príklad 4

Roztok 2-bróm-1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]etanónu (3,2 g) v acetóne (25 ml) sa pridal k roztoku 3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-tiolu (1,2 g) v acetóne (150 ml), zmes sa potom zahrievala pod refluxom počas 0,5 hodín a nechala sa ochladiť

na laboratórnu teplotu. Výsledná pevná látka sa zachytila filtráciou a vysušila sa vo vákuu pri laboratórnej teplote, čím sa získal 1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yltio)etanón hydrobromid vo forme pevnej bielej látky (3,9 g), teplota topenia 203 až 204°C.

Suspenzia 1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yltio)etanón hydrobromidu (2,0 g – pripravený analogickým postupom ako je opísaný vyššie) v kyseline octovej (7 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 16 hodín, potom sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, zvyšok sa trituroval s éterom (50 ml) a výsledná pevná látka sa zachytila filtráciou, premyla sa éterom (50 ml) a vysušila vo vákuu pri laboratórnej teplote, čím sa získal 3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-6,7-dihydro-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]-pyrimidín hydrobromid vo forme pevnej bielej látky (1,7 g), teplota topenia 269°C.

#### Príklad 5

Roztok 2-naftylacetonitrilu (100 g) a 1,3-dibrómpropánu (144 g) v zmesi éteru (350 ml) a dimetylsulfoxidu (150 ml) sa za miešania po kvapkách pridal pri teplote 20 až 25°C pod dusíkom v priebehu 2 hodín k zmesi jemného práškového hydroxidu draselného (150 g), 18-Crown-6 (1,3 g) a dimetylsulfoxidu (570 ml). Po ukončení pridávania sa zmes ochladila na teplotu 15°C a zriedila sa pomalým pridávaním vody (330 ml). Pridal sa éter (330 ml) a zmes sa prefiltrovala cez pomocný filtračný prostriedok Hyflo Supercel. Filtračná vrstva sa dobre premyla éterom, vodná vrstva filtrátu sa potom oddelila, zriedila sa vodou (500 ml) a dobre premyla éterom. Všetky éterové roztoky sa spojili, premyli sa vodou (3 x 100 ml) a rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu. Zvyšok sa trituroval s etanolom (100 ml) a výsledná pevná látka sa zachytila filtráciou a vysušila vo vákuu, čím sa získal 1-(2-naftyl)cyklobutankarbonitril vo forme pevnej bielej látky (48,7 g), ktorý sa použil bez ďalšieho čistenia.

Roztok 1-(2-naftyl)cyklobutankarbonitrilu (48,2 g) v toluéne (100 ml) sa za miešania po kvapkách pod dusíkom pridal k roztoku metylmagnéziumjodidu [pripravenému zvyčajným postupom z jódmetánu (22 ml) a horčička (8,16 g)] v étere (60 ml), zmes sa potom miešala pri laboratórnej teplote počas 18 hodín. Výsledná

pevná látka sa zachytila filtráciou, premyla sa éter (50 ml) a po častiach sa pridala k zmesi koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (125 ml) a vody (200 ml). Zmes sa zahrievala pri teplote 100°C za občasného miešania počas 10 minút, potom sa ochladila na laboratórnu teplotu. Produkt sa extrahoval do toluénu (3 x 200 ml), extrakty sa potom premyli vodou (200 ml) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa trituroval s petroléterom (teplota varu 40 až 60°C) (100 ml) a výsledná pevná látka sa zachytila filtráciou a vysušila vo vákuu, čím sa získal 1-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]etanón vo forme pevnej žltej látky (35 g), ktorá sa použila bez ďalšieho čistenia.

Bróm (2,6 ml) sa po kvapkách za miešania pri laboratórnej teplote v priebehu jednej hodiny pridal k roztoku 1-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]etanónu (11,25 g) v étere (300 ml). Po ukončení pridávania a rozptýlení farby brómu sa zmes miešala pri laboratórnej teplote počas ďalších 0,5 hodín, potom sa premyla vodou (100 ml), nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 100 ml) a vodou (100 ml), vysušila sa ( $MgSO_4$ ) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, čím sa získal 2-bróm-1-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]etanón vo forme oleja, ktorý sa použil bez čistenia.

Zmes surového 2-bróm-1-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]etanónu opísaného vyššie, imidazolidin-2-tiónu (5,1 g), etanolu (60 ml) a kyseliny octovej (40 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 18 hodín, potom sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu a zvyšok sa trituroval s horúcou zmesou etylacetátu (100 ml) a acetónu (20 ml). Výsledná pevná látka sa zachytila filtráciou, premyla etylacetátom (50 ml), vysušila vo vákuu pri teplote 60°C, potom sa kryštalizovala z etanolu. Výsledná pevná látka sa zachytila filtráciou, premyla sa etanolom (30 ml) a vysušila vo vákuu pri teplote 60°C, čím sa získal 3-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]tiazol hydrobromid, vo forme svetložitých hranolov (10 g), teplota topenia 239 až 241°C.

#### Príklad 6

1,4-Dibrómbután (106 ml) sa za miešania po kvapkách v priebehu jednej hodiny pri teplote 70 až 80°C pod dusíkom pridal k zmesi 3,4-dichlórfenylacetonitrilu (150g), benzyltrietylamóniumchloridu (2 g) a 50%-ného vodného roztoku hydroxidu sodného (300 ml). Po ukončení pridávania sa zmes miešala pri teplote 70 až 80°C

počas 2 hodín, potom sa ochladila na laboratórnu teplotu. Pridal sa éter (400 ml) a voda (200 ml) a vrstvy sa oddelili. Vodná fáza sa premyla éterom (2 x 200 ml), spojené éterové roztoky sa potom vysušili ( $\text{MgSO}_4$ ) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa predestiloval, čím sa získal 1-(3,4-dichlórfenyl)cyklopentankarbo-nitril vo forme svetložltého oleja (135 g), teplota varu 132 až 140°C/0,4 mbar.

Metylmagnéziumjodid (3 M roztok v étere; 100 ml) sa za miešania po kvapkách pri teplote 0°C pod dusíkom pridal k roztoku 1-(3,4-dichlórfenyl)cyklopentankarbo-nitrilu (48 g) v étere (100 ml), zmes sa potom miešala pri laboratórnej teplote počas 24 hodín. Výsledná zmes sa zachytila filtráciou, dobre sa premyla éterom a po častiach sa pridala k ľadovo chladnej zmesi vody (200 ml) a koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (125 ml). Zmes sa zahrievala pri teplote 95°C za občasného miešania počas jednej hodiny, potom sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu. Produkt sa extrahoval do éteru (5 x 100 ml), spojené extrakty sa potom premyli vodou (2 x 100 ml), vysušili ( $\text{MgSO}_4$ ) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa predestiloval, čím sa získal 1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklopentyl]-etanón vo forme svetložltého oleja (31,9 g), teplota varu 124 až 128°C/0,5 mbar.

Roztok brómu (6,1 ml) v dichlórmétáne (50 ml) sa za miešania po kvapkách v priebehu 3 hodín pri teplote 10 až -15°C pod dusíkom pridal k roztoku 1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]etanónu (31,9 g) v zmesi metanolu (60 ml) a dichlórmétánu (10 ml). Po ukončení pridávania sa zmes miešala pri laboratórnej teplote počas 2,5 hodín, potom sa vliala do veľkého množstva ľadu a vody. Produkt sa extrahoval do dichlórmétánu (3 x 100 ml), spojené extrakty sa potom premyli nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 100 ml) a následne vodou (100 ml), vysušili sa ( $\text{CaCl}_2$ ) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa predestiloval a frakcia s teplotou varu >174°C/1,3 mbar sa zachytila a redestilovala. Materiál s teplotou varu >182°C/2,6 mbar v tejto druhej destilácii sa zachytil a redestiloval sa, čím sa získal 2-bróm-1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklopentyl]etanón vo forme svetložltého oleja (11,8 g), teplota varu 156 až 162°C/0,4 mbar.

Zmes 2-bróm-1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklopentyl]etanónu (0,5 g), imidazolidin-2-tiónu (0,16 g), etanolu (3 ml) a kyseliny octovej (2 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 18 hodín, potom sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu. Rozpúšťadlá sa

odstránili vo vákuu a zvyšok sa prekryštalizoval zo zmesi (1:1) etylacetátu a etanolu. Výsledný produkt sa zachytil filtráciou, premyl sa etanolom (3 ml) a vysušil vo vákuu pri teplote 60°C, čím sa získal 3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklopentyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]tiazol hydrobromid vo forme bielych mikroihičiek (0,27 g), teplota topenia 230 až 232°C.

#### Príklad 7

Roztok 1-(4-chlórfenyl)cyklobutankarbonitrilu (35 g) v toluéne (100 ml) sa za miešania pri teplote refluxu pod dusíkom po kvapkách pridal k roztoku fenetylmagnéziumbromidu [pripravenému zvyčajným postupom z fenetylbromidu (45,6 g) a horčíka (6,24 g)] v étere (100 ml). Po ukončení pridávania sa éter z reakčnej zmesi oddestilovával až do zvýšenia vnútornej teploty zmesi na 110°C, potom sa v miešaní pri tejto teplote pokračovalo počas 18 hodín. Zmes sa ďalej ochladila na laboratórnu teplotu, pridal sa ak zmesi ľadu (200 g) a koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (100 ml), zahrievala sa pri teplote 95°C za občasného miešania počas 4 hodín a ochladila sa na laboratórnu teplotu. Produkt sa extrahoval do dichlórmétanu (3 x 200 ml) a spojené extrakty sa premyli vodou (100 ml), nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného (2 x 100 ml) a vodou (100 ml), vysušil sa ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa predestiloval, čím sa získal 1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-fenylpropan-1-ón vo forme žltého oleja (38,8 g), teplota varu 178 až 181°C/1,3 mbar.

Bróm (0,52 ml) sa za miešania po kvapkách v priebehu 20 minút pri laboratórnej teplote pridal k roztoku 1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-fenylpropan-1-ónu (3 g) v étere (50 ml). Po ukončení pridávania a rozptýlení farby brómu sa zmes miešala pri laboratórnej teplote ďalšiu jednu hodinu, potom sa premyla vodou (30 ml), nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 30 ml) a vodou (30 ml), vysušila sa ( $\text{MgSO}_4$ ) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, čím sa získal 2-bróm-1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-fenylpropan-1-ón vo forme oleja, ktorý sa použil bez prečistenia.

Zmes surového 2-bróm-1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-fenylpropan-1-ónu opísaného vyššie, imidazolidin-2-tiónu (1,02 g), etanolu (15 ml) a kyseliny octovej (10 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 18 hodín, potom sa nechala ochladiť na

laboratórnú teplotu. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu a zvyšok sa vysušil azeotropickou destiláciou s etanolom (50 ml) a následne etylacetátom (50 ml). Pevná látka, ktorá zostala po odstránení rozpúšťadla vo vákuu sa prekryštalizovala z etanolu. Výsledný produkt sa zachytil filtráciou, premyl sa etanolom (10 ml) a vysušil vo vákuu pri teplote 60°C, čím sa získal 2-benzyl-3-[1-(4-chlórfenyl)-cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]-tiazol hydrobromid vo forme bielych mikroihličiek (2 g), teplota topenia 255 až 257°C.

#### Příklad 8

Roztok 1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutankarbonitril (15 g) v étere (50 ml) sa za miešania po kvapkách pridal k roztoku 3-metoxypropylmagnéziumbromidu [pripravenému zvyčajným postupom z 1-bróm-3-metoxypropánu (15,3 g) a horčička (2,4 g)] v étere (55 ml), zmes sa potom miešala pri teplote refluxu počas 2,5 hodín, ochladila sa na laboratórnú teplotu a pridala sa k zmesi drveného ľadu (100 g) a koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (80 ml). Výsledná zmes sa zahrievala pri teplote 95°C za občasného miešania počas 1,5 hodín, potom sa nechala stáť pri laboratórnej teplote počas 48 hodín. Produkt sa extrahoval do éteru (3 x 100 ml) a spojené extrakty sa premyli vodou (100 ml), nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a vodou (100 ml), vysušili sa (MgSO<sub>4</sub>) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa predestiloval, čím sa získal 1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-4-metoxybutanón vo forme svetložltého oleja (16,4 g), teplota varu 138 až 147°C/0,5 mbar.

Bróm (0,35 ml) sa za miešania po kvapkách v priebehu 20 minút pri laboratórnej teplote pridal k roztoku 1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-4-metoxybutan-1-ónu (2 g) v étere (40 ml). Po ukončení pridávania a rozptýlení farby brómu sa zmes miešala pri laboratórnej teplote počas ďalšej 1 hodiny, potom sa premyla vodou (30 ml), nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 30 ml) a vodou (30ml), vysušila sa (MgSO<sub>4</sub>) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, čím sa získal 2-bróm-1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-4-metoxybutan-1-ón vo forme oleja, ktorý sa použil bez prečistenia.

Zmes surového 2-bróm-1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-4-metoxybutan-1-ónu opísaného vyššie, imidazolidin-2-tiónu (0,68 g), etanolu (15 ml) a kyseliny octovej

(10 ml) sa zahrievalo pod refluxom počas 18 hodín, potom sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu a zvyšok sa vysušil azeotropickou destiláciou s etanolom (50 ml) a následne s etylacetátom (20 ml). Pevná látka, ktorá zostala po odstránení zvyšného rozpúšťadla vo vákuu sa prekryštalizovala zo zmesi (2:1) etanolu a etylacetátu. Výsledný produkt sa zachytil filtráciou, premyl s etanolom (10 ml) a vysušil vo vákuu pri teplote 60°C, čím sa získal 3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2-(2-metoxyetyl)-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]-tiazol hydrobromid vo forme bezfarebných hranolov (1,39 g), teplota topenia 227 až 229°C.

#### Príklad 9

Roztok 1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutankarbonitrilu (6,56 g) v toluéne (100 ml) sa za miešania pod dusíkom po kvapkách pridal k roztoku benzylmagnéziumchloridu [pripraveného zvyčajným postupom z benzylchloridu (5 ml) a horčíka (1,08 g)] v étere (100 ml). Po ukončení pridávania sa éter z reakčnej zmesi oddestilovával až pokým sa vnútorná teplota zmesi nezvýšila na 95°C, zmes sa potom miešala pri tejto teplote počas 19 hodín, ochladila sa na laboratórnu teplotu a zriedila sa pridaním vody po kvapkách (30 ml) a následným pridávaním koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (10 ml). Zmes sa miešala pri teplote 95°C počas 2,5 hodín, potom sa ochladila na laboratórnu teplotu. Organická fáza sa oddelila, premyla sa vodou (2 x 100 ml) a nasýtenou soľankou (100 ml), vysušila (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa prečistil pomocou okamžitej chromatografie cez oxid kremičitý s použitím zmesi (5:95) etylacetátu a toluénu ako elučného činidla. Vhodné frakcie sa spojili a rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu, čím sa získal 1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2-fenyletanón vo forme bezfarebného oleja (5,08 g), ktorý pomaly stuhol pri laboratórnej teplote, za získania bezfarebnej pevnej látky, teplota topenia 53 až 55°C.

Fenyltrimetylamóniumtribromid (4,02 g) sa za miešania po častiach pridal pri teplote -10°C k roztoku 1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2-fenyletanónu (3,41 g) v tetrahydrofuráne (100 ml). Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 4 hodín, potom sa prefiltrovala a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa prečistil pomocou okamžitej chromatografie cez oxid kremičitý s použitím zmesi

(3:97) etylacetátu a petroléru (teplota varu 60 až 80°C) ako elučného činidla. Vhodné frakcie sa spojili a rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu, čím sa získal 2-bróm-1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2-fenyletanón vo forme bezfarebného oleja (3,8 g).

Zmes 2-bróm-1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2-fenyletanónu (3,8 g), imidazolín-2-tiónu (0,97g), etanolu (70ml) a kyseliny octovej (40 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 20 hodín a potom sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu a zvyšok sa prekryštalizoval z etanolu. Výsledný produkt sa zachytil filtráciou, premyl etanolom (10 ml) a vysušil vo vákuu pri teplote 100°C, čím sa získal 3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2-fenyl-5,6-dihydroimidazo-[2,1-*b*]tiazol hydrobromid vo forme bledohnedej pevnej látky (1,43 g), teplota topenia 280°C (rozklad).

#### Príklad 10

Roztok 1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutankarbonitrilu (6,56 g) v toluéne (100 ml) sa za miešania pod dusíkom po kvapkách pridal k roztoku 4-chlórbenzylmagnesiumchloridu [pripraveného zvyčajným postupom zo 4-chlórbenzylchloridu (9,07 g) a horčika (1,08 g)] v étere (100 ml). Po ukončení pridávania sa éter z reakčnej zmesi oddestilovával až pokým sa vnútorná teplota reakčnej zmesi nezvýšila na 95°C, zmes sa potom miešala pri tejto teplote počas 19 hodín, ochladila sa na laboratórnu teplotu a zriedila sa pridávaním vody po kvapkách (50 ml) a následne pridávaním koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (10 ml). Zmes sa miešala pri teplote 95°C počas 3 hodín, potom sa ochladila na laboratórnu teplotu. Organická fáza sa oddelila, premyla sa vodou (100 ml) a nasýtenou soľankou (100 ml), vysušila (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu. Zvyšok sa prečistil pomocou okamžitej chromatografie cez oxid kremičitý s použitím zmesi (1:9 až 1:4) etylacetátu a petroléru (teplota varu 60 až 80°C) ako elučného činidla. Vhodné frakcie sa spojili a rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu, čím sa získal 2-(4-chlórfenyl)-1-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]etanón vo forme žltého oleja (7,51 g), ktorý pri laboratórnej teplote pomaly stuhol za získania pevnej žltej látky, teplota topenia 82 až 84°C.

Fenyltrimetylamóniumtribromid (6,59 g) sa po častiach za miešania pridal pri teplote  $-5^{\circ}\text{C}$  do roztoku 2-(4-chlórphenyl)-1-[1-(3,4-dichlórphenyl)cyklobutyl]jetanónu (6,2g) v tetrahydrofuráne (150 ml). Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 4 hodín, nechala sa stáť pri laboratórnej teplote počas ďalších 48 hodín, potom sa prefiltrovala a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa prečistil pomocou okamžitej chromatografie cez oxid kremičitý s použitím zmesi (3:97) etylacetátu a petroléteru (teplota varu  $60$  až  $80^{\circ}\text{C}$ ) ako elučného činidla. Vhodné frakcie sa spojili a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa trituroval s petroléterom (teplota varu  $60$  až  $80^{\circ}\text{C}$ ) (30 ml) a výsledná pevná látka sa zachytila filtráciou a vysušila sa vo vákuu pri laboratórnej teplote, čím sa získal 2-bróm-2-(4-chlórphenyl)-1-[1-(3,4-dichlórphenyl)cyklobutyl]jetanón vo forme bezfarebnej pevnej látky (4,83 g), teplota topenia  $109$  až  $110^{\circ}\text{C}$ .

Zmes 2-bróm-2-(4-chlórphenyl)-1-[1-(3,4-dichlórphenyl)cyklobutyl]jetanónu (3,68 g), imidazolidin-2-tiónu (0,87 g), etanolu (60 ml) a kyseliny octovej (35 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 18 hodín a potom sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu a zvyšok sa trituroval s etanolom (30 ml). Výsledná pevná látka sa zachytila filtráciou a prekryštalizovala sa z kyseliny octovej. Výsledný produkt sa zachytil filtráciou, premyt sa kyselinou octovou (10 ml) a vysušil vo vákuu pri teplote  $100^{\circ}\text{C}$ , čím sa získal 2-(4-chlórphenyl)-3-[1-(3,4-dichlórphenyl)-cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol hydrobromid vo forme bezfarebnej pevnej látky (0,93 g), teplota topenia  $302$  až  $304^{\circ}\text{C}$  (rozklad).

#### Príklad 11

Roztok 3,4-dichlórphenylacetonitrilu (50 g) a jódmetánu (37 ml) v étere (do celkového objemu 220 ml) sa za miešania pri laboratórnej teplote po kvapkách v priebehu 3 hodín pridal k zmesi jemného práškového hydroxidu draselného (68,3g), 18-Crown-6 (0,65 g) a dimetylsulfoxide (220 ml). Po ukončení pridávania sa zmes miešala pri teplote  $30^{\circ}\text{C}$  počas 2 hodín, ochladila na teplotu  $15^{\circ}\text{C}$  a pri tejto teplote sa zriedila pridaním vody (po kvapkách, 185 ml). Produkt sa extrahoval do éteru (3 x 300 ml) a spojené extrakty sa premyli vodou (200 ml), 5 M kyselinou chlorovodíkovou (200 ml), vodou (200 ml) a nasýtenou soľankou (200 ml), vysušil sa ( $\text{MgSO}_4$ ) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa predestiloval, čím sa

získal 2-(3,4-dichlórfenyl)-2-metylpropionitril, vo forme svetložltého oleja (37,6 g), teplota varu 116 až 120°C/2,7 až 3,3 mbar.

Roztok 2-(3,4-dichlórfenyl)-2-metylpropionitrilu (12,8 g) v étere (100 ml) sa po kvapkách za miešania pri teplote -10°C pod dusíkom v priebehu 20 minút pridal éterovému roztoku metylmagnéziumjodidu (3 M; 30 ml), zmes sa potom miešala pri teplote refluxu počas 2 hodín a pri laboratórnej teplote počas 18 hodín. Výsledná pevná látka sa zachytila filtráciou, dobre sa premyla éterom a po častiach sa pridala k zmesi ľadu-studenej vody (100 ml) a koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (50 ml). Výsledná zmes sa zahrievala pri teplote 95°C za občasného miešania počas jednej hodiny, potom sa ochladila na laboratórnu teplotu. Produkt sa extrahoval do dichlórmétánu (3 x 100 ml), spojené extrakty sa potom vysušili (CaCl<sub>2</sub>) a rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu, čím sa získal 3-(3,4-dichlórfenyl)-3-metylbutan-2-ón vo forme bledohnedého oleja (9,07 g), ktorý sa použil bež ďalšieho prečistenia.

Roztok brómu (1,84 ml) v étere (25 ml) sa za miešania pri laboratórnej teplote v priebehu jednej hodiny po kvapkách pridal k roztoku 3-(3,4-dichlórfenyl)-3-metylbutan-2-ónu (8,24 g) v étere (250 ml). Po ukončení pridávania a rozptýlení farby brómu sa zmes miešala pri laboratórnej teplote počas ďalších 30 minút, potom sa premyla vodou (100 ml), nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 100 ml) a vodou (100 ml), vysušila sa (MgSO<sub>4</sub>) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, čím sa získal 1-bróm-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-metylbutan-2-ón vo forme oleja (9,57 g), ktorý sa použil bez ďalšieho prečistenia.

Zmes surového 1-bróm-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-metylbutan-2-ónu opísaného vyššie (3,1 g), imidazolidin-2-tiónu (1,02 g), etanolu (12 ml) a kyseliny octovej (8 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 22 hodín, potom sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu a zvyšok sa trituroval s horúcim etylacetátom (80 ml). Výsledná pevná látka sa zachytila filtráciou, premyla sa etylacetátom (20 ml), vysušila sa vo vákuu pri teplote 50°C, potom sa prekryštalizovala z etanolu. Výsledný produkt sa zachytil filtráciou, premyl sa etanolom (5 ml) a vysušil vo vákuu pri teplote 50°C, čím sa získal 3-[1-(3,4-

dichlórfenyl)-1-metyletyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol hydrobromid vo forme nie celkom bielej pevnej látky (0,95 g), teplota topenia 266 až 270°C (rozklad).

#### Príklad 12

Zmes benzo[*b*]tiofen-2-metanolu (32,8 g) a tionylchloridu (29,7 g) sa zahrievala za refluxu pod dusíkom počas 2 hodín, potom sa predestilovala, čím sa získal 2-chlórmetylbenzo[*b*]tiofén vo forme žltého oleja (23,8 g), teplota varu 108 až 110°C/1,4 mbar.

Zmes 2-chlórmetylbenzo[*b*]tiofénu (21 g), kyanidu draselného (11,7 g), 1,4-dioxánu (200 ml) a vody (100 ml) sa miešala a zahrievala pod refluxom počas 4 hodín, potom sa ochladila na laboratórnu teplotu a sa vodou (200 ml). Produkt sa extrahoval do toluénu (3 x 200 ml), spojené extrakty sa potom premyli vodou (2 x 300 ml), vysušili ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu. Zvyšok sa prečistil pomocou okamžitej chromatografie cez oxid kremičitý s použitím zmesi (1:4) etylacetátu a petroléru (teplota varu 60 až 80°C) ako elučného činidla. Vhodné frakcie sa spojili a rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu, čím sa získal benzo[*b*]tiofén-2-acetonitril vo forme žltej pevnej látky (8,9 g), teplota topenia 59 až 61°C.

Roztok benzo[*b*]tiofén-2-acetonitrilu (8,05 g) a 1,3-dibrómpropánu (5,2 ml) v étere (50 ml) sa za miešania po kvapkách pod dusíkom v priebehu jednej hodiny pridal k ľadovo chladnej suspenzii jemného práškového hydroxidu draselného (13,53 g) v dimetylsulfoxide (100 ml). Po ukončení pridávania sa zmes miešala pri laboratórnej teplote počas 4 hodín, potom sa pridala k zmesi ľadu-studenej vody (200 ml). Výsledná zmes sa okyslila na hodnotu pH 4 pridaním koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej, produkt sa potom extrahoval do éteru (3 x 200 ml). Spojené extrakty sa premyli vodou (500 ml), vysušili sa ( $\text{MgSO}_4$ ) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, čím sa získal 1-(benzo[*b*]tiofen-2-yl)cyklobutankarbonitril vo forme červeného oleja (8,16 g), ktorý sa použil bez prečistenia.

Roztok 1-(benzo[*b*]tiofen-2-yl)cyklobutankarbonitrilu (7,7 g) v étere (50 ml) sa za miešania pri laboratórnej teplote po kvapkách pod dusíkom pridal k éterovému roztoku metylmagnéziumjiodidu (3 M; 18 ml). Po ukončení pridávania sa zmes miešala pri teplote refluxu počas 3,5 hodín, potom sa ochladila na laboratórnu

teplotu. Výsledná pevná látka sa zachytila filtráciou, dobre premyla sa éterom a po častiach sa pridala k 5 M kyseline chlorovodíkovej (143 ml). Výsledná zmes sa zahrievala pri teplote 95°C za občasného miešania počas 1,5 hodín, potom sa nechala stáť pri laboratórnej teplote počas 18 hodín. Produkt sa extrahoval do dichlórmétanu (3 x 200 ml), spojené extrakty sa potom premyli vodou (2 x 400 ml) a nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (400 ml), vysušili sa ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, čím sa získal 1-[1-(benzo[b]tiofen-2-yl)cyklobutyl]etanón vo forme hnedého oleja (5 g), ktorý sa použil bez ďalšieho prečistenia.

Fenyltrimetylamóniumtribromid (1,72 g) sa za miešania po častiach pri teplote -20°C pridal k roztoku 1-[1-(benzo[b]tiofen-2-yl)cyklobutyl]etanónu (1,05 g) v tetrahydrofuráne (50 ml). Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 3 hodín, potom sa prefiltrovala a nechala sa stáť pri laboratórnej teplote počas ďalších 18 hodín. Zmes sa ešte raz prefiltrovala a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa prečistil pomocou okamžitej chromatografie cez oxid kremičitý s použitím zmesi (1:49) éteru a petroléru (teplota varu 40 až 60°C) ako elučného činidla. Vhodné, frakcie sa spojili a rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu, čím sa získal 1-[1-(benzo[b]tiofen-2-yl)cyklobutyl]-2-brómetanón vo forme oleja (0,46 g).

Zmes 1-[1-(benzo[b]tiofen-2-yl)cyklobutyl]-2-brómetanónu (0,42 g), imidazolidin-2-tiónu (0,14 g), etanolu (15 ml) a kyseliny octovej (10 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 18 hodín, potom sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu a zvyšok sa trituroval s éterom (30 ml). Výsledná pevná látka sa zachytila filtráciou, vysušila sa vo vákuu pri teplote 40°C a prekryštalizovala sa z etanolu. Výsledný produkt sa zachytil filtráciou, premyl etanolom (3 ml) a vysušil vo vákuu pri teplote 40°C, čím sa získal 3-[1-(benzo[b]tiofen-2-yl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]tiazol hydrobromid vo forme nie celkom bielej pevnej látky (0,28 g), teplota topenia 240 až 242°C.

Príklady 13 až 55

Všeobecný postup

Alikvótné podiely zásobných roztokov 2-bróm-1-[1-(3,4-dichlórfenyl)-cyklobutyl]-etanónu (pripravený postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 1) alebo 2-bróm-1-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]etanón (pripravený postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 5) v absolútnom etanole (0,083 M, 1,20 ml, 0,10mmol) sa pridali k viacerým liekovkám so skrutkovou hornou časťou a objemom 20 ml, z ktorých každá obsahovala vhodnú tiomočovinu vzorca III (0,10 mmol) a kyselinu octovú (0,80 ml). Reakčné liekovky sa utesnili skrutkovým uzáverom a zahrievali sa pri teplote 85°C počas 20 hodín za pretrepávania na orbitálnej trepačke. Každá reakčná zmes sa analyzovala pomocou HPLC-MS a potom sa zriedila vhodným objemom digolu tak, aby poskytla  $10^{-3}$ M roztoku účinnej zlúčeniny na testovanie v in vitro biologických skúškach.

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili ako hlavná zložka v reakčnej zmesi s použitím vyššie uvedeného postupu (uvedené čistoty HPLC a MS molekulárne ióny):

#### Príklad 13

Nerozštiepená zmes 3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-5-metyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol hydrobromidu a 3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-6-metyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol hydrobromidu, HPLC 97,6% (3,17 min);  $m/z$  339 ( $MH^+$ ).

#### Príklad 14

4-[1-(3,4-Dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-metyl-2-metylimino-2,3-dihydrotiazol hydrobromid, HPLC 92,4% (3,03 min);  $m/z$  327 ( $MH^+$ ).

#### Príklad 15

4-[1-(3,4-Dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-etyl-2-etylimino-2,3-dihydrotiazol hydrobromid, HPLC 94,3% (3,35 min);  $m/z$  355 ( $MH^+$ ).

#### Príklad 16

4-[1-(3,4-Dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-propyl-2-propylimino-2,3-dihydrotiazol hydrobromid, HPLC 88,7% (3,83 min);  $m/z$  383 ( $MH^+$ ).

**Príklad 17**

4-[1-(3,4-Dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-izopropyl-2-izopropylimino-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 86,0% (3,83 min); m/z 383 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 18**

3-Butyl-2-butylimino-4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 85,7% (4,27 min); m/z 411 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 19**

4-[1-(3,4-Dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-izobutyl-2-izobutylimino-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 92,1% (3,99 min); m/z 411 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 20**

3-Alyl-2-alyylimino-4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 86,1% (3,58 min); m/z 379 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 21**

4-[1-(3,4-Dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-cyklopropylmetyl-2-cyklopropylmetylimino-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 67,9% (3,93 min); m/z 407 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 22**

3-Benzyl-2-benzylimino-4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 90,5% (4,79 min); m/z 479 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 23**

4-[1-(3,4-Dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(4-fluórbenzyl)-2-(4-fluórbenzylimino)-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 89,8% (5,00 min); m/z 515 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 24**

4-[1-(3,4-Dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-fenetyl-2-fenetylimino-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 91,4% (5,26 min); m/z 507 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 25**

4-[1-(3,4-Dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(3-pyridylmetyl)-2-(3-pyridylmetylimino)-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 79,4% (3,63 min); m/z 481 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 26**

4-[1-(3,4-Dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-furfuryl-2-furfurylimino-2,3-dihydrothiazole hydrobromid, HPLC 92,2% (4,57 min); m/z 459 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 27**

4-[1-(3,4-Dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-fenyl-2-fenylimino-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 86,8% (4,94 min); m/z 451 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 28**

4-[1-(3,4-Dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(p-tolyl)-2-(p-tolylimino)-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 85,9% (5,22 min); m/z 479 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 29**

4-[1-(3,4-Dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(o-tolyl)-2-(o-tolylimino)-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 92,1% (5,22 min); m/z 479 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 30**

4-[1-(3,4-Dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(3-trifluórmetylfenyl)-2-(3-trifluórmetylfenylimino)-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 67,6% (5,16 min); m/z 587 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 31**

4-[1-(3,4-Dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(2,4-xylyl)-2-(2,4-xylylimino)-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 76,8% (5,47 min); m/z 507 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 32**

4-[1-(3,4-Dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(4-etoxyfenyl)-2-(4-etoxyfenylimino)-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 68,2% (5,09 min); m/z 539 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 33**

4-[1-(3,4-Dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(3,4-dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetyl-imino)-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 100,0% (4,05 min); m/z 627 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 34**

3-[1-(2-Naftyl)cyklobutyl]-6,7-dihydro-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pyrimidín hydrobromid, HPLC 50,9% (3,17 min); m/z 321 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 35**

Nerozštiepená zmes 5-metyl-3-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol hydrobromidu a 6-metyl-3-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol hydrobromidu, HPLC 90,4% (3,15 min); m/z 321 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 36**

3-Metyl-2-metylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 87,1% (3,04 min); m/z 309 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 37**

3-Etyl-2-etylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 89,4% (3,39 min); m/z 337 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 38**

4-[1-(2-Naftyl)cyklobutyl]-3-propyl-2-propylimino-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 88,5% (3,82 min); m/z 365 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 39**

3-Izopropyl-2-izopropylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 90,2% (3,76 min); m/z 365 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 40**

3-Butyl-2-butyylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 94,1% (4,31 min); m/z 393 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 41**

3-Izobutyl-2-izobutylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 51,2% (4,18 min); m/z 393 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 42**

3-Allyl-2-allylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 86,3% (3,56 min); m/z 361 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 43**

3-Cyklopropylmetyl-2-cyklopropylmetylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 89,8% (3,90 min); m/z 389 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 44**

3-Benzyl-2-benzylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 85,8% (4,60 min); m/z 461 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 45**

3-(4-Fluórbenzyl)-2-(4-fluórbenzylimino)-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 84,7% (4,87 min); m/z 497 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 46**

4-[1-(2-Naftyl)cyklobutyl]-3-fenetyl-2-fenetylimino-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 87,2% (4,99 min); m/z 489 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 47**

4-[1-(2-Naftyl)cyklobutyl]-3-(3-pyridylmetyl)-2-(3-pyridylmetylimino)-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 68,6% (3,56 min); m/z 463 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 48**

3-Furfuryl-2-furfurylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 90,6% (4,44 min); m/z 441 (MH<sup>+</sup>).

**Příklad 49**

4-[1-(2-Naftyl)cyklobutyl]-3-fenyl-2-fenylimino-2,3-dihydrothiazol hydrobromid,  
HPLC 87,7% (4,93 min); m/z 433 (MH<sup>+</sup>).

**Příklad 50**

4-[1-(2-Naftyl)cyklobutyl]-3-(p-tolyl)-2-(p-tolylimino)-2,3-dihydrothiazol hydro-  
bromid, HPLC 79,8% (5,20 min); m/z 461 (MH<sup>+</sup>).

**Příklad 51**

4-[1-(2-Naftyl)cyklobutyl]-3-(o-tolyl)-2-(o-tolylimino)-2,3-dihydrothiazol hydro-  
bromid, HPLC 85,1% (5,21 min); m/z 461 (MH<sup>+</sup>).

**Příklad 52**

4-[1-(2-Naftyl)cyklobutyl]-3-(2,4-xylyl)-2-(2,4-xylylimino)-2,3-dihydrothiazol hydro-  
bromid, HPLC 71,2% (5,44 min); m/z 489 (MH<sup>+</sup>).

**Příklad 53**

3-Cyklopentyl-2-cyklopentylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol  
hydrobromid, HPLC 87,4% (5,68 min); m/z 417 (MH<sup>+</sup>).

**Příklad 54**

3-(4-Etoxyfenyl)-2-(4-etoxyfenylimino)-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol  
hydrobromid, HPLC 76,9% (5,07 min); m/z 521 (MH<sup>+</sup>).

**Příklad 55**

3-(3,4-Dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetylimino)-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-  
2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 89,2% (3,96 min); m/z 609 (MH<sup>+</sup>).

**Příklady 56 až 76**

**Všeobecný postup**

Roztoky ketónov vzorca V (0,40 mmol) v étere (8,0 ml) sa pripravili v liekovkách so skrutkovou hornou časťou s objemom 20 ml. Ku každému roztoku sa pridal bróm (64 mg, 0,40 mmol), liekovky sa potom utesnili skrutkovým uzáverom a nechali sa stáť pri laboratórnej teplote počas 70 hodín. Uzávěry sa odstránili a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu. Zvyšok sa potom vždy rozpustil v etanole (8 ml) a jednotlivé alikvótne podiely každého roztoku s objemom 1ml, obsahujúce 0,05 mmol výsledného brómketónu vzorca IV, sa nadávkovali do liekoviek so skrutkovou hornou časťou s objemom 40 ml, z ktorých každá obsahovala kyselinu octovú (1,25ml) a roztok tiomočoviny vzorca III v etanole (0,05 M, 1 ml, 0,05 mmol). Liekovky sa utesnili, potom sa zahrievali pri teplote 85°C počas 24 až 29 hodín za pretrepávania na orbitálnej trepačke. Každá reakčná zmes sa analyzovala pomocou HPLC-MS, potom sa rozpúšťadlá odparili vo vákuu. Jednotlivé zvyšky sa rozpustili v metanole (4,0 ml), potom sa opäť zriedili s vhodným objemom digolu tak, aby poskytli  $10^{-3}$ M roztok účinnej zlúčeniny na testovanie v in vitro biologických skúškach.

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili ako hlavná zložka v reakčnej zmesi s použitím vyššie uvedeného postupu (s uvedením HPLC čistoty a MS molekulárnymi iónmi):

#### Príklad 56

3-Butyl-2-butyylimino-4-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 98,4% (4.20 min); m/z 377 ( $MH^+$ ).

#### Príklad 57

4-[1-(4-Brómfenyl)cyklobutyl]-3-butyl-2-butyylimino-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 63,2% (4,27 min); m/z 421 ( $MH^+$ ).

#### Príklad 58

3-Butyl-2-butyylimino-4-[1-(4-metyltiofenyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 86,3% (4,15 min); m/z 389 ( $MH^+$ ).

#### Príklad 59

3-Butyl-2-butylimino-4-[1-(4-fenoxyfenyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 87,2% (4,63 min); m/z 435 (MH<sup>+</sup>).

Príklad 60

3-Butyl-2-butylimino-4-[1-(4-chlórfenyl)cyklopentyl]-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 70,1% (4,41 min); m/z 391 (MH<sup>+</sup>).

Príklad 61

3-Butyl-2-butylimino-4-(1-fenylcyklohexyl)-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 73,4% (4,52 min); m/z 371 (MH<sup>+</sup>).

Príklad 62

3-Butyl-2-butylimino-4-[1-(4-chlórfenyl)-1-metyletyl]-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 93,3% (4,10 min); m/z 365 (MH<sup>+</sup>).

Príklad 63

3-Butyl-2-butylimino-4-[1-(3,4-dichlórfenyl)-1-metyletyl]-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 90,7% (4,24 min); m/z 399 (MH<sup>+</sup>).

Príklad 64

4-[1-(4-Chlórfenyl)cyklobutyl]-3-fenetyl-2-fenetylimino-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 89,1% (4,84 min); m/z 473 (MH<sup>+</sup>).

Príklad 65

4-[1-(4-Chlórfenyl)cyklobutyl]-3-(3,4-dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetyl-imino)-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 88,4% (3,91 min); m/z 593 (MH<sup>+</sup>).

Príklad 66

4-[1-(4-Brómfenyl)cyklobutyl]-3-(3,4-dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetyl-imino)-2,3-dihydrothiazol hydrobromid, HPLC 70,6% (3,99 min); m/z 637 (MH<sup>+</sup>).

Príklad 67

4-[1-(4-Chlórphenyl)cyklopentyl]-3-(3,4-dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetyl-imino)-2,3-dihydrotiazol hydrobromid, HPLC 90,6% (4,07 min); m/z 607 (MH<sup>+</sup>).

Príklad 68

3-(3,4-Dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetyl-imino)-4-(1-fenylcyklohexyl)-2,3-dihydrotiazol hydrobromid, HPLC 78,1% (4,01 min); m/z 587 (MH<sup>+</sup>).

Príklad 69

4-[1-(3,4-Dichlórphenyl)-1-metyletyl]-3-(3,4-dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetyl-imino)-2,3-dihydrotiazol hydrobromid, HPLC 90,6% (3,98 min); m/z 615 (MH<sup>+</sup>).

Príklad 70

3-[1-(4-Brómfenyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol hydrobromid, HPLC 92,3% (2,96 min); m/z 335 (MH<sup>+</sup>)

Príklad 71

3-[1-(4-Chlórphenyl)cyklopentyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol hydrobromid, HPLC 95,7% (3,06 min); m/z 305 (MH<sup>+</sup>)

Príklad 72

3-(1-Fenylcyklohexyl)-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol hydrobromid, HPLC 85,2% (2,91 min); m/z 285 (MH<sup>+</sup>)

Príklad 73

3-[1-(4-Chlórphenyl)-1-metyletyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol hydrobromid, HPLC 98,1% (2,68 min); m/z 279 (MH<sup>+</sup>)

Príklad 74

3-[1-(3,4-Dichlórphenyl)-1-metyletyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol hydrobromid, HPLC 97,3% (2,92 min); m/z 313 (MH<sup>+</sup>)

Príklad 75

3-[1-(3-Fluórfenyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol hydrobromid,  
HPLC 95,1% (2,52 min); m/z 275 (MH<sup>+</sup>)

**Príklad 76**

3-[1-(4-Metyltiofenyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol hydrobromid,  
HPLC 91,0% (2,91 min); m/z 303 (MH<sup>+</sup>)

**Príklad 77**

Použitie zlúčenín podľa predloženého vynálezu na prípravu farmaceutických kompozícií je znázornené nasledujúcim popisom. V tomto popise termín "účinná zlúčenina" znamená ktorúkoľvek zlúčeninu podľa vynálezu, avšak predovšetkým ktorúkoľvek zlúčeninu, ktorá je finálnym produktom niektorého z predchádzajúcich príkladov.

**a) Kapsuly**

Pri príprave kapsúl sa 10 dielov hmotnostných účinnej zlúčeniny a 240 dielov hmotnostných laktózy deagregovalo a zmiešalo. Zmes sa naplnila do tvrdých želatínových kapsúl, pričom každá kapsula obsahovala jednotkovú dávku alebo časť jednotkovej dávky účinnej zlúčeniny.

**b) Tablety**

Tablety sa pripravili z nasledujúcich zložiek.

	Hmotnostné diely
Účinná zlúčenina	10
Laktóza	190
Kukurličný škrob	22
Polyvinylpyrolidón	10
Stearát horečnatý	3

Účinná zlúčenina, laktóza a časť škrobu sa deagregovali, zmiešali a výsledná zmes sa granulovala s roztokom polyvinylpyrolidónu v etanole. Suchý granulát sa zmiešal so stearátom horečnatým a zvyškom škrobu. Zmes sa potom lisovala

v tabletovacom stroji, čím sa získali tablety, z ktorých každá obsahovala jednotkovú dávku alebo časť jednotkovej dávky účinnej zložky.

c) Entericky potahované tablety

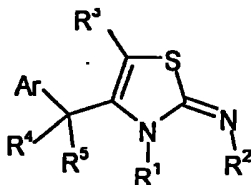
Tablety sa pripravili postupom, ktorý je opísaný vyššie pod (b). Tablety sa entericky potiahli zvyčajným postupom s použitím roztoku 20% acetátftalátu celulózy a 3% dietylftalátu v zmesi etanol:dichlórmetán (1:1).

d) Čípky

Pri príprave čípkov sa 100 dielov hmotnostných účinnej zložky zakomponovalo do 1300 dielov hmotnostných triglyceridovej čípkovej bázy a zmes sa formovala do čípkov, z ktorých každý obsahoval terapeuticky účinné množstvo účinnej zložky.

## PATENTOVÉ NÁROKY

### 1. Substituované 4-arylmetylén-2-imino-2,3-dihydrothiazoly všeobecného vzorca I



vrátane ich farmaceuticky prijateľných solí vo forme jednotlivých enantiomérov, racemátov alebo ďalších zmesí enantiomérov, v ktorom

Ar znamená fenyl, naftyl alebo benzo[b]tiofenyl, z ktorých každý môže byť prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej a) halogén, b) alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, c) alkoxylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, d) alkyltioskupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, e) fenoxyskupinu, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, alebo f) fenyl, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými atómami halogénu;

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup>, ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, nezávisle od seba predstavujú a) atóm vodíka, b) alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka, c) alkenylovú skupinu, ktorá obsahuje 3 až 6 atómov uhlíka, d) cykloalkylovú skupinu, ktorá obsahuje 3 až 7 atómov uhlíka, e) cykloalkylmetylovú skupinu, ktorej kruh obsahuje 3 až 7 atómov uhlíka, f) arylovú alebo heteroarylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny zahrňujúcej i) halogén, ii) alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, iii) alkoxylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, iv) alkyltioskupinu, ktorá obsahuje 1 až 3

atómy uhlíka, prípadne substituované jedným alebo viacerými atómami halogénu, g) arylalkylovú alebo heteroarylalkylovú skupinu, v ktorej alkylový reťazec obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka a v ktorej aryllová alebo heteroaryllová skupina môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny zahrňujúcej i) halogén, ii) alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituované jedným alebo viacerými atómami halogénu, iii) alkoxylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituované jedným alebo viacerými atómami halogénu, iv) alkyltioskupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituované jedným alebo viacerými atómami halogénu; alebo  $R^1$  a  $R^2$  tvoria alkylénový reťazec, ktorý je prípadne substituovaný jednou alebo viacerými alkylovými skupinami, z ktorých každá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, tak že spolu s atómami, ku ktorým viazané, tvoria 5- alebo 6-členný kruh,

$R^3$  znamená a) atóm vodíka, b) aryllovú alebo heteroaryllovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny zahrňujúcej i) halogén, ii) alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituované jedným alebo viacerými atómami halogénu, iii) alkoxylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituované jedným alebo viacerými atómami halogénu, iv) alkyltioskupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituované jedným alebo viacerými atómami halogénu, c) arylmetylovú skupinu, v ktorej aryl je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny zahrňujúcej i) halogén, ii) alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituované jedným alebo viacerými atómami halogénu, iii) alkoxylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituované jedným alebo viacerými atómami halogénu, iv) alkyltioskupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituované jedným alebo viacerými atómami halogénu; alebo d) alkoxyalkylovú skupinu, ktorá obsahuje 3 až 6 atómov uhlíka; a

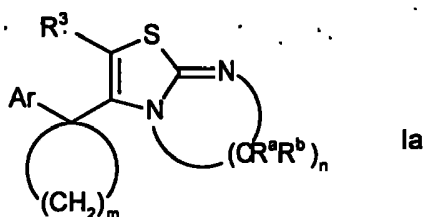
$R^4$  a  $R^5$ , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, nezávisle od seba predstavujú alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, alebo  $R^4$  a  $R^5$  spolu

s atómami, na ktoré sú viazané, tvoria cykloalkylový kruh, ktorý obsahuje 3 až 6 atómov uhlíka.

2. Zlúčeniny podľa nároku 1, v ktorých Ar znamená naftyl, benzo[b]tiofenyl alebo fenyl prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentami zvolenými z halogénu, alkyltioskupiny obsahujúcej 1 až 3 atómy uhlíka alebo fenoxyskupiny.
3. Zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 alebo 2, v ktorých  $R^1$  a  $R^2$ , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, nezávisle od seba znamenajú a) atóm vodíka, b) alkylovú skupinu ktorá obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, c) alkenylovú skupinu, ktorá obsahuje 3 alebo 4 atómy uhlíka, d) cykloalkylovú skupinu, ktorá obsahuje 3 až 5 atómov uhlíka, e) cykloalkylmetylovú skupinu, ktorej kruh obsahuje 3 až 5 atómov uhlíka, f) aryllovú alebo heteroarylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny zahrňujúcej i) halogén, ii) alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, iii) alkoxylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, g) arylalkylovú alebo heteroaryl-alkylovú skupinu, v ktorej alkylový reťazec obsahuje 1 alebo 2 atómy uhlíka a v ktorej aryllová alebo heteroarylová skupina môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami zvolenými z halogénu alebo alkoxylovej skupiny, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka; alebo  $R^1$  a  $R^2$  tvoria alkylénový reťazec, tak že spolu s atómami, ku ktorým viazané, tvoria 5- alebo 6-členný kruh, ktorý je prípadne substituovaný jednou alebo viacerými metylovými skupinami.
4. Zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1, 2 alebo 3, v ktorých  $R^3$  znamená atóm vodíka, aryllovú alebo heteroarylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami halogénu, arylmetylovú skupinu, v ktorej aryl je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými atómami halogénu, alebo alkoxyalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka.
5. Zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v ktorých  $R^4$  a  $R^5$ , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, nezávisle od seba predstavujú metyl,

alebo  $R^4$  a  $R^5$  spolu s atómom, na ktorý sú viazané, tvoria cykloalkylový kruh obsahujúci 3 až 6 atómov uhlíka.

6. Zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v ktorých  $R^1$  a  $R^2$  sú rovnaké.
7. Zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v ktorých  $R^1$  a  $R^2$  tvoria alkylénový reťazec, tak že spolu s atómami na ktoré sú viazané tvoria 5- alebo 6-členný kruh, prípadne substituovaný metylovou skupinou.
8. Zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v ktorých  $R^4$  a  $R^5$  sú rovnaké.
9. Zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, v ktorých  $R^4$  a  $R^5$ , spolu s atómom na ktorý sú viazané, tvoria cyklobutánový, cyklopentánový alebo cyklohexánový kruh.
10. Zlúčeniny podľa nároku 1, znázornené vzorcom Ia



vrátane ich farmaceuticky prijateľných solí vo forme jednotlivých enantiomérov, racemátov alebo ďalších zmesí enantiomérov, v ktorých

m znamená 2, 3 alebo 4;

n predstavuje 2 alebo 3;

Ar znamená fenyli alebo naftyli, z ktorých každý môže byť prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny zahrňujúcej a) halogén, b) alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami halogénu, c) alkoxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami halogénu, d) alkyltioskupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka, ktorá je

prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami halogénu, alebo e) fenyli;

R<sup>a</sup> a R<sup>b</sup> nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu; a

R<sup>3</sup> predstavuje atóm vodíka.

#### 11. Zlúčenina zvolená zo skupiny zahrňujúcej

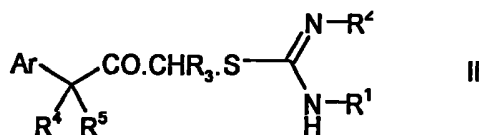
- 3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;
- 3-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-6,7-dihydro-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pyrimidín;
- 3-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;
- 3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-6,7-dihydro-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pyrimidín;
- 3-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;
- 3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklopentyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;
- 2-benzyl-3-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;
- 3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2-(2-metoxyetyl)-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]-tiazol;
- 3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2-fenyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;
- 2-(4-chlórfenyl)-3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;
- 3-[1-(3,4-dichlórfenyl)-1-metyletyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;
- 3-[1-(benzo[*b*]tiofen-2-yl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;
- 3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-5-metyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]-tiazol;
- 3-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-6-metyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]-tiazol;
- 4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-metyl-2-metylimino-2,3-dihydrotiazol;
- 4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-etyl-2-etylimino-2,3-dihydrotiazol;
- 4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-propyl-2-propylimino-2,3-dihydrotiazol;
- 4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-izopropyl-2-izopropylimino-2,3-dihydrotiazol;
- 3-butyl-2-butylimino-4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrotiazol;
- 4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-izobutyl-2-izobutylimino-2,3-dihydrotiazol;
- 3-alyl-2-alylimino-4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrotiazol;

4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-cyklopropylmetyl-2-cyklopropylmetylimino-2,3-dihydrotiazol;  
3-benzyl-2-benzylimino-4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(4-fluórbenzyl)-2-(4-fluórbenzylimino)-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-fenetyl-2-fenetylimino-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(3-pyridylmetyl)-2-(3-pyridylmetylimino)-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-furfuryl-2-furfurylimino-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-fenyl-2-fenylimino-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(*p*-tolyl)-2-(*p*-tolylimino)-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(*o*-tolyl)-2-(*o*-tolylimino)-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(3-trifluórmetylpenyl)-2-(3-trifluórmetylfenylimino)-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(2,4-xylyl)-2-(2,4-xylylimino)-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(4-etoxyfenyl)-2-(4-etoxyfenylimino)-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-dichlórfenyl)cyklobutyl]-3-(3,4-dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetylimino)-2,3-dihydrotiazol;  
3-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-6,7-dihydro-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pyrimidín;  
5-metyl-3-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
6-metyl-3-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
3-metyl-2-metylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrotiazol;  
3-etyl-2-etylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-3-propyl-2-propylimino-2,3-dihydrotiazol;  
3-izopropyl-2-izopropyylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrotiazol;  
3-butyl-2-butylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrotiazol;  
3-izobutyl-2-izobutyylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrotiazol;  
3-alyl-2-alylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrotiazol;  
3-cyklopropylmetyl-2-cyklopropylmetylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrotiazol;  
3-benzyl-2-benzylimino-4-[1-(2-naftyl)cyklobutyl]-2,3-dihydrotiazol;

3-(4-fluórbenzyl)-2-(4-fluórbenzylimino)-4-[1-(2-naftyl)ciklobutyl]-2,3-dihydro-  
tiazol;  
4-[1-(2-naftyl)ciklobutyl]-3-fenetyl-2-fenetylimino-2,3-dihydrotiazol hydrobromid;  
4-[1-(2-naftyl)ciklobutyl]-3-(3-pyridylmetyl)-2-(3-pyridylmetylimino)-2,3-dihydro-  
tiazol;  
3-furfuryl-2-furfurylimino-4-[1-(2-naftyl)ciklobutyl]-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(2-naftyl)ciklobutyl]-3-fenyl-2-fenylimino-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(2-naftyl)ciklobutyl]-3-(*p*-tolyl)-2-(*p*-tolylimino)-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(2-naftyl)ciklobutyl]-3-(*o*-tolyl)-2-(*o*-tolylimino)-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(2-naftyl)ciklobutyl]-3-(2,4-xylyl)-2-(2,4-xylylimino)-2,3-dihydrotiazol;  
3-cyklopentyl-2-cyklopentylimino-4-[1-(2-naftyl)ciklobutyl]-2,3-dihydrotiazol;  
3-(4-etoxyfenyl)-2-(4-etoxyfenylimino)-4-[1-(2-naftyl)ciklobutyl]-2,3-  
dihydrotiazol;  
3-(3,4-dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetylimino)-4-[1-(2-naftyl)ciklobutyl]-  
2,3-dihydrotiazol;  
3-butyl-2-butylimino-4-[1-(4-chlórfenyl)ciklobutyl]-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(4-brómfenyl)ciklobutyl]-3-butyl-2-butylimino-2,3-dihydrotiazol;  
3-butyl-2-butylimino-4-[1-(4-metyltiofenyl)ciklobutyl]-2,3-dihydrotiazol;  
3-butyl-2-butylimino-4-[1-(4-fenoxyfenyl)ciklobutyl]-2,3-dihydrotiazol;  
3-butyl-2-butylimino-4-[1-(4-chlórfenyl)ciklopentyl]-2,3-dihydrotiazol;  
3-butyl-2-butylimino-4-(1-fenylcyklohexyl)-2,3-dihydrotiazol;  
3-butyl-2-butylimino-4-[1-(4-chlórfenyl)-1-metyletyl]-2,3-dihydrotiazol;  
3-butyl-2-butylimino-4-[1-(3,4-dichlórfenyl)-1-metyletyl]-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(4-chlórfenyl)ciklobutyl]-3-fenetyl-2-fenetylimino-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(4-chlórfenyl)ciklobutyl]-3-(3,4-dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetyl-  
imino)-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(4-brómfenyl)ciklobutyl]-3-(3,4-dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetyl-  
imino)-2,3-dihydrotiazol;  
4-[1-(4-chlórfenyl)ciklopentyl]-3-(3,4-dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetyl-  
imino)-2,3-dihydrotiazol;  
3-(3,4-dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfenetylimino)-4-(1-fenylcyklohexyl)-2,3-  
dihydrotiazol;  
4-[1-(3,4-Dichlórfenyl)-1-metyletyl]-3-(3,4-dimetoxyfenetyl)-2-(3,4-dimetoxyfene-  
tylimino)-2,3-dihydrotiazol;

- 3-[1-(4-brómfenyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
3-[1-(4-chlórfenyl)cyklopentyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
3-(1-fenylcyklohexyl)-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
3-[1-(4-chlórfenyl)-1-metyletyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
3-[1-(3,4-dichlórfenyl)-1-metyletyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
3-[1-(3-fluórfenyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol; a  
3-[1-(4-metyltiofenyl)cyklobutyl]-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol;  
a ich farmaceuticky prijateľné soli.

12. Spôsob prípravy zlúčenín vzorca I, podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým že zlúčeniny vzorca II



v ktorom Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> sú definované pri vzorci I v nároku 1, sa:

zahrieva prípadne v prítomnosti kyseliny.

13. Farmaceutická kompozícia, vyznačujúca sa tým, že obsahuje terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny vzorca I, podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, spolu s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom.
14. Zlúčenina vzorca I, podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11, na použitie ako liečivo.
15. Zlúčenina vzorca I, podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11, na použitie pri liečení depresie, úzkosti, Parkinsonovej choroby, obezity, kognitívnych porúch, záchvatov, neurologických ochorení a ako neuroprotektívne činidlo na ochranu proti stavom ako je mŕtvica u ľudí.
16. Použitie zlúčeniny vzorca I, podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11, na výrobu liečiva na použitie pri liečení depresie, úzkosti, Parkinsonovej choroby, obezity, kognitívnych porúch, záchvatov, neurologických ochorení a ako neuroprotektívne činidlo na ochranu proti stavom ako je mŕtvica.