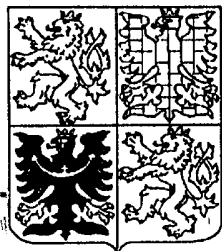


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLUVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

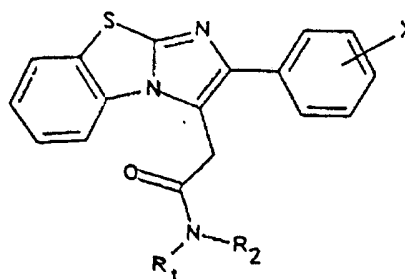
(12)

- (22) 17.07.92  
(32) 19.07.91, 19.07.91, 19.07.91, 19.07.91  
(31) 91/9109136, 91/9109137, 91/9109138, 91/9109139  
(33) FR, FR, FR, FR  
(40) 17.02.93

- (21) 2244-92  
(13) A3  
(51) C 07 D 513/04  
A 61 K 31/425  
// (C 07 D 513/04,  
C 07 D 233:84, C 07 D 277:00)

- (71) SYNTHELABO, Le Plessis Robinson, FR;  
(72) George Pascal, St Arnoult en Yvelines, FR;  
De Peretti Danielle, Antony, FR;  
Gibert Jean-Francois, Bretigny/Orge, FR;  
Mangane Michel, Chatillon S/Bagneux, FR;  
Le Galloudec Odette, Morigny, FR;  
(54) Imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamidové  
deriváty, způsob jejich přípravy a  
farmaceutické kompo zice tyto deriváty  
obsahující

- (57) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom  
vodíku, atom halogenu, methylovou skupinu, ethylovou  
skupinu, propylovou skupinu, methoxylovou skupinu, etho-  
xylovou skupinu, methylthio-skupinu, methylsulfonylovou  
skupinu, kyano-skupinu nebo aminokarbonylovou skupinu,  
R<sub>1</sub> znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4  
uhlíkovými atomy, R<sub>2</sub> znamená buď atom vodíku nebo pří-  
mou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu s 1 až  
5 uhlíkovými atomy, která je případně substituována jedním  
nebo několika atomy fluoru, methoxylovou skupinou, di-  
methylaminovou skupinou nebo fenylovou skupinou, nebo  
prop-2-enylovou skupinu, nebo prop-2-inylovou skupinu  
nebo fenylovou skupinu nebo také R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> dohromady s ato-  
mem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří pyrrolidin-1-  
ylovou skupinu, piperidin-1-ylovou skupinu,  
hexahydroazepin-1-ylovou skupinu, 4-(fenylmethyl)piperi-  
din-1-ylovou skupinu, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupi-  
nu, 4-(fenylmethyl)piperazin-1-ylovou skupinu,  
morfolin-1-ylovou skupinu nebo thiomorfolin-1-ylovou  
skupinu. Uvedené sloučeniny mají terapeutické použití.



(I)

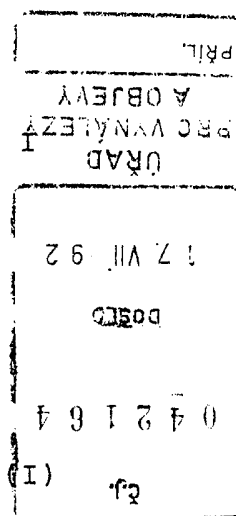
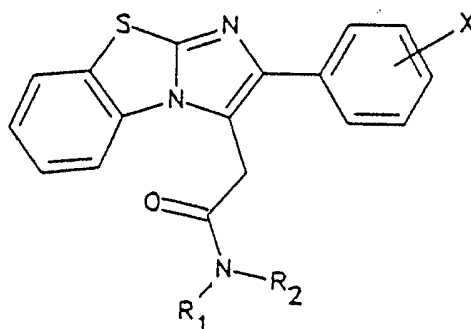
Imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamidové deriváty, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice tyto deriváty obsahující

### Oblast techniky

Vynález se týká imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamidových derivátů, způsobu jejich přípravy a jejich farmaceutických kompozic.

### Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce



ve kterém

- X znamená atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, methylthio-skupinu, methylsulfonylovou skupinu, kyano-skupinu nebo aminokarbonylovou skupinu,
- R<sub>1</sub> znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,
- R<sub>2</sub> znamená buď atom vodíku, nebo lineární, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy, která je případně substituována jedním nebo několika ato-

my fluoru, methoxylovou skupinou, dimethylaminovou skupinou nebo fenylovou skupinou, nebo prop-2-enylovou skupinu nebo prop-2-inylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,  
nebo také

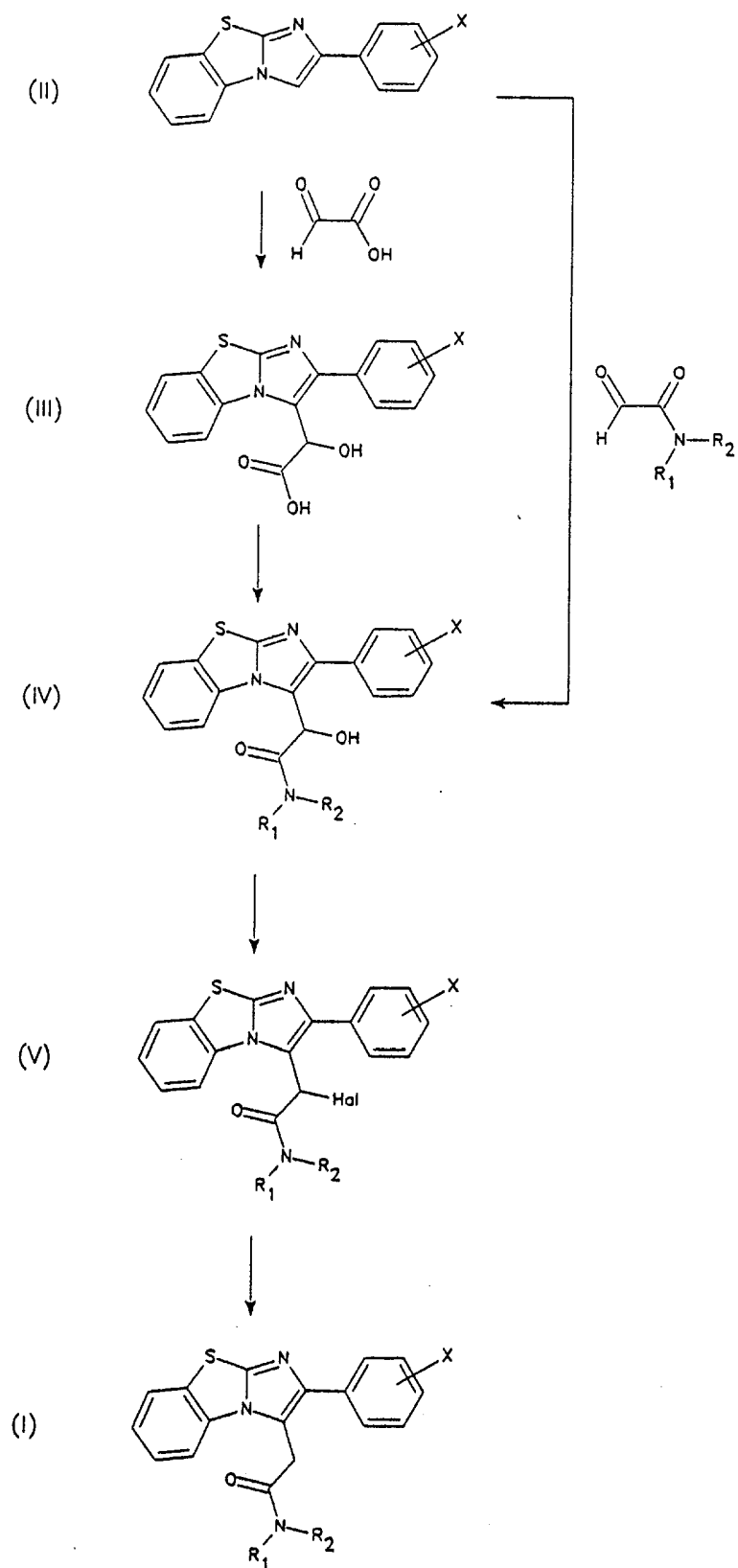
$R_1$  a  $R_2$  tvoří dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, pyrrolidin-1-ylovou skupinu, piperidin-1-ylovou skupinu, hexahydroazepin-1-ylovou skupinu, 4-(fenylmethyl)piperidin-1-ylovou skupinu, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinu, 4-(fenylmethyl)piperazin-1-ylovou skupinu, morfolin-1-ylovou skupinu nebo thiomorfolin-1-ylovou skupinu,

s výjimkou dvou sloučenin, v jejichž obecném vzorci X znamená atom vodíku nebo atom bromu v poloze 4 a  $R_1$  a  $R_2$  každý znamená atom vodíku, přičemž tyto dvě sloučeniny jsou popsány jako syntézní meziprodukty v Chem. Pharm. Bull., 36(12), 4760-4768 (1988).

Sloučeniny podle vynálezu se mohou vyskytovat ve stavu volných bází nebo ve stavu adičních solí s kyselinami.

V souladu s vynálezem mohou být sloučeniny podle vynálezu připraveny způsobem, který je ilustrován následujícím reakčním schématem 1.

Reakční schema 1



Při tomto způsobu se uvede v reakci imidazo/2,1-b/benzo-thiazolový derivát obecného vzorce II (ve kterém X má výše uvedený význam) s kyselinou glyoxylovou v aprotickém rozpouštědle, jakým je kyselina octová, při teplotě 20 až 120 °C za vzniku derivátu kyseliny alfa-hydroxyoctové obecného vzorce III. Tento posledně uvedený derivát se potom uvede v reakci s anhydridem kyseliny octové v přítomnosti organické báze, jakou je pyridin, při teplotě 20 až 60 °C za vzniku odpovídajícího derivátu kyseliny alfa-acetyloxyoctové, který se zase uvede v reakci s N,N'-karbonyldiimidazolem v inertním rozpouštědle, jakým je chlorované nebo etherové rozpouštědlo, například dichlormethan nebo tetrahydrofuran, při teplotě 20 až 50 °C, načež se takto získaný imidazolidový meziprodukt uvede in situ v reakci s aminem obecného vzorce  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  (ve kterém  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_2$  mají výše uvedené významy) při teplotě 0 až 20 °C.

Získá se alfa-hydroxyacetamidový derivát obecného vzorce IV, který se potom uvede v reakci s polyhalogenidem kyseliny sírové nebo fosforečné, jakým je thionylchlorid nebo oxychlorid fosforečný nebo jakékoliv jiné ekvivalentní činidlo, v inertním rozpouštědle, jakým je chlorované nebo etherové rozpouštědlo, například dichlormethan nebo tetrahydrofuran, při teplotě 20 až 80 °C za vzniku alfa-halogenacetamidového derivátu obecného vzorce V (ve kterém X,  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_2$  mají výše uvedené významy a Hal znamená atom halogenu, například atom chloru)

Nakonec se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce V buď s redukčním činidlem, jakým je jednoduchý nebo komplexní hydrid alkalického kovu, například borohydrid sodný nebo borohydrid draselný, v protickém rozpouštědle, jakým je alifatický alkohol, například methanol nebo ethanol, nebo v inertním rozpouštědle mísitelném s vodou, jakým je například dioxan nebo tetrahydrofuran, při teplotě -40 až 40 °C, nebo s redukčním činidlem, jakým je sirnatan nebo dithioničitan alkalického kovu nebo s hydroxymethylsulfoxylátem sodným (Rongalite), v inertním rozpouštědle, jakým je chlorované rozpouštědlo, například dichlormethan, případně v přítomnosti inertního korozpouštědla mísitel-

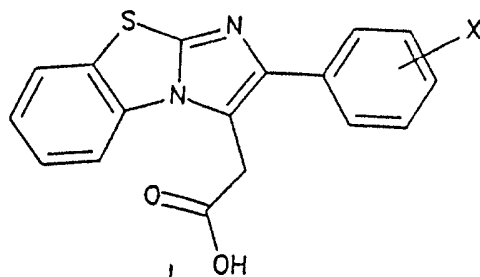
ného s vodou, jakým je například N,N-dimethylformamid nebo N-methylpyrrolidon, při teplotě 20 až 40 °C.

V případě, že každý z obecných substituentů  $R_1$  a  $R_2$  znamená methylovou skupinu, potom se použije alternativní provedení uvedeného způsobu spočívající v tom, že se alfa-hydroxyacetamidový derivát obecného vzorce IV připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce II s glyoxamidem obecného vzorce  $HC(O)C(O)NR_1R_2$  (ve kterém  $R_1$  a  $R_2$  každý znamená methylovou skupinu), který se připraví in situ pomocí 2,2-diethoxy-N,N-dimethylacetamidu postupem, který je popsán v patentové přihlášce EP-251859), v protickém rozpouštědle, jakým je kyselina octová, při teplotě 20 až 80 °C.

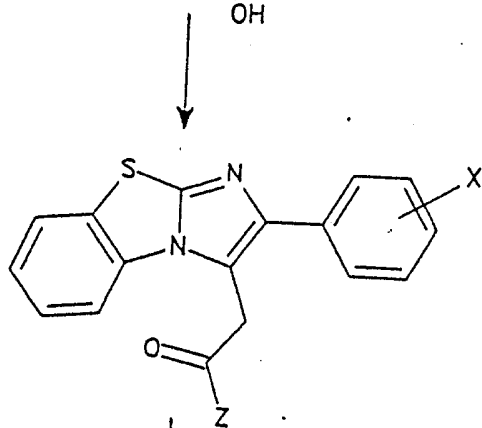
Sloučeniny obecných vzorců IV a V jsou novými sloučeninami a jako takové tvoří součást vynálezu jako meziprodukty použitelné při způsobu přípravy sloučenin podle vynálezu ilustrovaném v uvedeném reakčním schématu 1.

Další způsob přípravy sloučenin podle vynálezu je ilustrován v následujícím reakčním schématu 2.

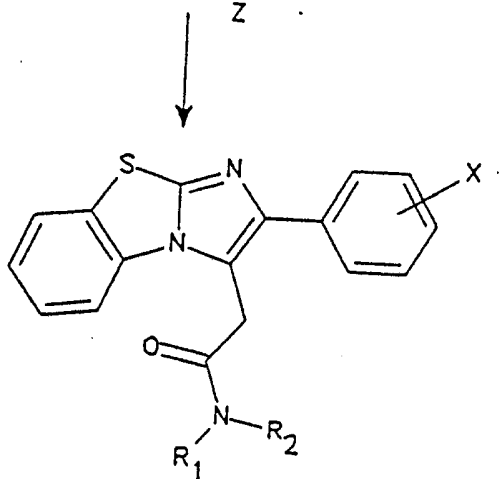
Reakční schema 2



(VI)



(VII)



(I)

Uvedený způsob spočívá v tom, že se nejdříve uvede v reakci derivát kyseliny imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octové obecného vzorce VI (ve kterém X má výše uvedený význam) s reakčním činidlem, jakým je N,N'-karbonyldiimidazol nebo thionylchlorid nebo libovolné jiné ekvivalentní činidlo, v inertním rozpouštědle, jakým je chlorované nebo etherové rozpouštědlo, například dichlormethan nebo tetrahydrofuran, při teplotě 20 až 50 °C za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII (ve kterém X má výše uvedený význam a Z znamená atom halogenu nebo imidazolylovou skupinu), a nakonec se uvedená sloučenina uvede v reakci s aminem obecného vzorce  $\text{HNR}_1\text{R}_2$ , ve kterém  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_2$  mají výše uvedený význam, při teplotě 0 až 25 °C.

Imidazo/2,1-b/benzothiazolové deriváty obecného vzorce II mohou být připraveny libovolnou vhodnou metodou popsanou v příslušné odborné literatuře, například metodou popsanou v Yakugaku Zasshi, 60, 132 (1940); Bull. Soc. Chim. Fr., 1277 (1966); J. Indian Chem. Soc., 51, 1031 (1974); J. Med. Chem., 29, 386 (1986).

Deriváty kyseliny imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octové obecného vzorce VI mohou být připraveny metodou, která je analogická s metodou popsanou v Chem. Pharm. Bull., 36, 4760 (1988).

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení. Tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků. Chemické struktury produktů, připravených postupy uvedenými v těchto příkladech, byly potvrzeny výsledky elementárních mikroanalýz a infračervenými a nukleárními magnetickorezonančními spektry.

Číslo uvedená v závorkách v záhlaví jednotlivých příkladů odpovídají číslům, pod kterými jsou jednotlivé sloučeniny uvedeny v prvním sloupci dále zařazené tabulky 1.

## Příklady provedení vynálezu

### Příklad 1

#### (sloučenina č.1)

N-Methyl-2-fenylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

#### Stupeň 1.1

Kyselina alfa-hydroxy-2-fenylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octová

Směs 36 g (0,14 molu) 2-fenylimidazo/2,1-b/benzothiazolu a 26,5 g (0,28 molu) kyseliny glyoxylové v 1 litru kyseliny octové se zahřívá po dobu 6 hodin na lázni o teplotě 120 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se ponechá vykrytalizovat ze směsi vody a dichlormethanu. Pevný podíl se oddělí filtrací, promyje vodou a vysuší. Tímto způsobem se získá 37,6 g požadované sloučeniny. Teplota tání: 140 až 143 °C.

#### Stupeň 1.2

alfa-Hydroxy-N-methyl-2-fenylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

37,6 g kyseliny alfa-hydroxy-2-fenylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octové v 750 ml směsi pyridinu a anhydridu kyseliny octové v objemovém poměru 50:50 se míchá přes noc při okolní teplotě, načež se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření se ponechá vykrytalizovat z ethanolu, krystalický produkt se promyje diethyletherem a vysuší. Potom se uvede v reakci 12,2 g (0,033 molu) takto získané kyseliny alfa-acetyloxyoctové s 8,1 g (0,05 molu) N,N'-karbonylimidazolu ve 160 ml tetrahydrofuranu (bezvodého), přičemž se reakční směs míchá po dobu 1,5 hodiny při okolní teplotě, načež se do ní zavede přebytek suchého plynného methyaminu. Reakční směs se míchá

ještě po dobu 16 hodin, načež se z ní odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření se vyjme dichlormethanem a vodou, načež se organická fáze oddělí, vysuší a zbaví rozpouštědla za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 9,9 g produktu, který se přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 98:2. Z odpovídající frakce eluátu se potom získá 9,3 g požadované sloučeniny.  
Teplota tání: 230-232 °C.

### Stupeň 1.3

alfa-Chlor-N-methyl-2-fenylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid, hydrochlorid

9,2 g (0,027 molu) alfa-hydroxy-N-methyl-2-fenylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamidu ve 200 ml bezvodého dichlormethanu se uvede v reakci s 50 ml thionylchloridu při teplotě okolí po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se nechá vykrystalizovat z diethyletheru, načež se vysuší. Tímto způsobem se získá 10,2 g hydrochloridu, který se jako takový použije v následujícím reakčním stupni.

### Stupeň 1.4

N-Methyl-2-fenylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

K 9,8 g (0,025 molu) alfa-chlor-N-methyl-2-fenylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamidhydrochloridu ve 200 ml dichlormethanu se přidá 11,6 g (0,075 molu) produktu Rongalite a směs se udržuje při okolní teplotě po dobu 24 hodin. Získaná suspenze se zfiltruje, filtrát se promyje hydrogenuhlíčitanovým roztokem, vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření se přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99:1. Získaný

produkt se potom rekrystalizuje z ethanolu. Nakonec se získá 4,1 g požadované sloučeniny.

Teplota tání: 260-263 °C.

#### Příklad 2

(sloučenina č.20)

2-(4-Methoxyfenyl)-N,N-dimethylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

#### Stupeň 2.1

Kyselina alfa-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octová

Směs 50 g (0,178 molu) 2-(4-methoxyfenyl)imidazo/2,1-b/-benzothiazolu, 32,8 g (0,356 molu) kyseliny glyoxylové a 1200 ml kyseliny octové se zahřívá po dobu 5,5 hodiny na teplotu 80 °C. Potom se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se nechá vykristalizovat ze směsi vody a dichlormethanu. Nerozpuštěný podíl se oddělí filtrací, promyje vodou, potom ethanolem a nakonec diethyletherem. Získá se 34,65 g požadované sloučeniny.

Teplota tání: 160-163 °C.

#### Stupeň 2.2

alfa-Hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-N,N-dimethylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

Ve 480 ml směsi pyridinu a anhydridu kyseliny octové v objemovém poměru 50:50 se rozpustí 34,65 g kyseliny alfa-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octové a získaný roztok se míchá přes noc při okolní teplotě. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se nechá vykristalizovat z ethanolu. Získaný krystalický produkt se promyje diethyletherem a vysuší.

Směs 7,5 g (0,019 molu) takto získané kyseliny alfa-acetyloxyoctové, 4,32 g (0,027 molu) N,N'-karbonyldiimidazolu a 90 ml bezvodého tetrahydrofuranu se míchá po dobu 1,5 hodiny při okolní teplotě. Reakční směs se potom ochladí na ledu, načež se do ní zavede přebytek vysušeného plynného dimethylaminu. Směs se potom míchá ještě po dobu 16 hodin při okolní teplotě, načež se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření se vyjme vodou a nerozpuštěný podíl se oddělí filtrací, promyje vodou, ethanolem a potom diethyletherem. Po rekrystalizaci z ethanolu se získá 3,08 g požadované sloučeniny. Teplota tání: 225-227 °C.

### Stupeň 2.3

alfa-Chlor-2-(4-methoxyfenyl)-N,N-dimethylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid, hydrochlorid

K 2,95 g alfa-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-N,N-dimethylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamidu v 60 ml bezvodého dichlormethanu se přidá 15 ml thionylchloridu a tato směs se udržuje při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se nechá vykrystalizovat z diethyletheru, přičemž se získá 3,13 g hydrochloridu, který se použije jako takový v následujícím reakčním stupni.

### Stupeň 2.4

2-(4-Methoxyfenyl)-N,N-dimethylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

Ke 3,0 g (0,007 molu) alfa-chlor-2-(4-methoxyfenyl)-N,N-dimethylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamidu se přidá 3,34 g (0,022 molu) produktu Rongalite v 50 ml dichlormethanu a 40 ml N,N-dimethylformamidu a tato směs se udržuje po dobu 24 hodin při okolní teplotě. Získaná suspenze se potom zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření se vyjme vodou a dichlormethanem, načež se organická fáze oddělí, promyje hy-

drogenuhličitanovým roztokem a potom vodou, vysuší a zbaví rozpouštědla za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření se rekrystalizuje z ethanolu, přičemž se nakonec izoluje 1,62 g požadované sloučeniny.

Teplota tání: 210-213 °C.

### Příklad 3

(sloučenina č.15)

N-Methyl-2-(3-methylfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

#### Stupeň 3.1

Kyselina alfa-hydroxy-2-(3-methylfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octová

Směs 19 g (0,072 molu) 2-(3-methylfenyl)imidazo/2,1-b/-benzothiazolu a 13,2 g (0,143 molu) kyseliny glyoxylové ve 450 ml kyseliny octové se míchá při okolní teplotě po dobu 2 dnů. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se ponechá vykrytalizovat ze směsi vody a dichlormethanu. Získaná suspenze se zfiltruje a pevný podíl se promyje vodou, ethanolem a nakonec diethyletherem. Po vysušení za vakua se získá 23,7 g požadované sloučeniny.

Teplota tání: 173-176 °C.

#### Stupeň 3.2

alfa-Hydroxy-N-methyl-2-(3-methylfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

23 g (0,068 molu) kyseliny alfa-hydroxy-2-(3-methylfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octové ve 440 ml směsi pyridinu a kyseliny octové v objemovém poměru 50:50 se míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin, načež se odpaří rozpouštědla za sníženého tlaku. Směs 9,33 g (0,024 molu) takto získané olejovité kyseliny alfa-acetyloxyoctové a 5,37 g (0,033 molu) N,N'-karbonyldiimidazolu ve 175 ml bezvodého tetrahydrofuranu se míchá při okolní teplotě po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs se ochladí na

lázni ledu a vody, načež se do ní zavede přebytek vysušeného plynného methyaminu. V míchání při okolní teplotě se potom pokračuje ještě po dobu 16 hodin, načež se odpaří rozpouštědlo za snížené tlaku. Zbytek po odpaření se vyjme vodou a dichlormethanem, načež se organická fáze oddělí, vysuší a zbaví rozpouštědla za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 7,3 produktu, který se potom přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99:1. Z odpovídající frakce eluátu se potom získá 5,3 g požadované sloučeniny.  
Teplota tání: 179-182 °C.

### Stupeň 3.3

alfa-Chlor-N-methyl-2-(3-methylfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid, hydrochlorid

Ke 4,6 g (0,013 molu) alfa-hydroxy-N-methyl-2-(3-methylfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamidu se přidá 24 ml thionylchloridu ve 100 ml dichlormethanu a tato směs se udržuje při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se nechá vykrystalizovat z diethyletheru. Získá se 5,17 g hydrochloridu, který se použije jako takový v následujícím reakčním stupni.

### Stupeň 3.4

N-Methyl-2-(3-methylfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

K 5,17 g (0,013 molu) alfa-chlor-N-methyl-2-(3-methylfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamidu se přidá 5,9 g (0,038 molu) produktu Rongalite v 90 ml dichlormethanu a 70 ml N,N-dimethylformamidu a tato směs se udržuje při okolní teplotě po dobu 24 hodin. Získání suspenze se zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření se vyjme vodou a dichlormethanem a organická fáze se oddělí, promyje hydrogenuhlitanovou vodou a potom vodou, vysuší a zbaví rozpouš-

tědla odpařením za sníženého tlaku. Po přečištění zbytku po odpaření rekrytalizací se nakonec izoluje 2,37 g požadované sloučeniny.

Teplota tání: 201-203 °C.

#### Příklad 4

(sloučenina č.6)

2-(2-Chlorfenyl)-N,N-dimethylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

#### Stupeň 4.1

Kyselina 2-(2-chlorfenyl)-alfa-hydroxyimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octová

Směs 27,7 g (0,097 molu) 2-(2-chlorfenyl)imidazo/2,1-b/-benzothiazolu a 14,4 g (0,194 molu) kyseliny glyoxylové v 500 ml kyseliny octové se zahřívá po dobu 3,5 hodiny na lázni o teplotě 80 °C. Získaný zbytek se odpaří za sníženého tlaku, zbytek po odpaření se vyjme vodou, izoluje filtrací, promyje vodou a rozpustí v ethanolu. Získaný roztok se potom zahustí za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření se promyje diethyletherem a vysuší za vakua. Tímto způsobem se získá 32,6 g požadované sloučeniny. Teplota tání: 180-184 °C.

#### Stupeň 4.2

2-(2-Chlorfenyl)-alfa-hydroxy-N,N-dimethylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

Směs 32,6 g (0,091 molu) kyseliny 2-(2-chlorfenyl)-alfa-hydroxyimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octové, 400 ml pyridinu a 400 ml kyseliny octové se míchá po dobu 16 hodin při okolní teplotě. Reakční směs se potom zahustí za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se vyjme diethyletherem. Pevný podíl se izoluje filtrací a vysuší za vakua. 11 g (0,027 molu) kyseliny alfa-acetyloxyoctové získané výše uvedeným způsobem se uvede

v reakci se 4,9 g (0,030 molu) N,N'-karbonyldiimidazolu ve 140 ml bezvodého tetrahydrofuranu, přičemž se reakční směs míchá po dobu 1 hodiny při okolní teplotě. Směs se potom ochladí na ledu a do ochlazené směsi se zavede přebytek vysušeného plynného dimethylaminu. V míchání reakční směsi při okolní teplotě se pokračuje po dobu 16 hodin, načež se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme dichlormethanem a vodou a organická fáze se oddělí, promyje vodou do neutrální reakce pH, vysuší nad síranem sodným a zbaví rozpouštědla za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření se promyje diethyletherem a vysuší. Získá se 6,7 požadované sloučeniny. Teplota tání: 203 °C.

#### Stupeň 4.3

alfa-Chlor-2-(2-chlorfenyl)-N,N-dimethylimidazo/2,1-b/-benzothiazol-3-acetamid, hydrochlorid

6,4 g (0,016 molu) 2-(2-chlorfenyl)-alfa-hydroxy-N,N-dimethylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamidu ve 340 ml dichlormethanu (bezvodého) se uvede v reakci se 34 ml thionylchloridu, přičemž se reakční směs udržuje při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo a přebytek thionylchloridu se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření se promyje bezvodým diethyletherem a vysuší za vakua. Tímto způsobem se získá 7,0 g požadované sloučeniny.

#### Stupeň 4.4

2-(2-Chlorfenyl)-N,N-dimethylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

K 7,0 g (0,016 molu) alfa-chlor-2-(2-chlorfenyl)-N,N-dimethylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamidu se přidá 7,3 g (0,047 molu) produktu Rongalite a 320 ml směsi dichlormethanu a N,N-dimethylformamidu v objemovém poměru 50:50 a tato směs se udržu-

je při okolní teplotě po dobu 40 hodin. Získaná suspenze se zfiltruje, filtrát se zahustí za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se vyjme vodou. Pevný podíl se izoluje filtrací, promyje hydrogenuhličitanovou vodou až do neutrální reakce pH a rozpustí v ethanolu. Ethanol se potom odpaří za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se rekrystalizuje z diethyletheru, vysuší za vakua a přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 98:2. Získaný produkt se potom rekrystalizuje z ethylacetátu, přičemž se získá 1,5 g požadované sloučeniny. Teplota tání: 159-162 °C.

#### Příklad 5

(sloučenina č.4)

2-(4-Fluorfenyl)-N,N-dimethylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

#### Stupeň 5.1

2-(4-Fluorfenyl)-alfa-hydroxy-N,N-dimethylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

Do baňky o obsahu 1000 ml se zavede 39,2 g (0,22 molu) 2,2-diethoxy-N,N-dimethylacetamidu a 55 ml 37% kyseliny chlorovodíkové zředěné 370 ml kyseliny octové a tato směs se potom zahřívá za míchání na vodní lázni o teplotě 60 °C po dobu 1,5 hodiny. Potom se přidá 18,3 g (0,22 molu) octanu sodného a potom ještě po malých porcích 20 g (0,074 molu) 2-(4-fluorfenyl)-imidazo/2,1-b/benzothiazolu a v zahřívání a míchání se pokračuje po dobu 2 hodin. Reakční směs se potom odpaří za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se vyjme vodou a dichlormethanem. Pevný nerozpuštěný podíl se oddělí filtrací. Oddělí se organická fáze, která se promyje hydrogenuhličitanovou vodou, vysuší nad síranem sodným a zbaví rozpouštědla odpařením k suchu. Zbytek po odpaření se přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a

methanolu v objemovém poměru 97:3, a potom krystalizací z diethyletheru. Tímto způsobem se získá 7,7 g požadované sloučeniny.

Teplota tání: 212-215 °C.

#### Stupeň 5.2

alfa-Chlor-2-(4-fluorfenyl)-N,N-dimethylimidazo/2,1-b/-benzothiazol-3-acetamid, hydrochlorid

Sloučí se 7,6 g (0,02 molu) 2-(4-fluorfenyl)-alfa-hydroxy-N,N-dimethylimidazo/2,1-b/-benzothiazol-3-acetamidu, 40 ml thionylchloridu a 400 ml dichlormethanu a tato směs se udržuje při okolní teplotě po dobu 16 hodin, načez se rozpouštědlo a přebytek thionylchloridu odpaří za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření se vyjme bezvodým diethyletherem, zfiltruje a vysuší. Tímto způsobem se získá 7,9 g požadované sloučeniny.

#### Stupeň 5.3

2-(4-Fluorfenyl)-N,N-dimethylimidazo/2,1-b/-benzothiazol-3-acetamid

K 7,9 g (0,019 molu) alfa-chlor-2-(4-fluorfenyl)-N,N-dimethylimidazo/2,1-b/-benzothiazol-3-acetamidu ve 360 ml směsi dichlormethanu a N,N-dimethylformamidu se přidá 8,6 g (0,056 molu) produktu Rongalite a tato směs se udržuje při okolní teplotě po dobu 18 hodin. Získaná suspenze se zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření se potom uvede do styku s vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného- Pevný podíl se oddělí filtrací, promyje vodou až do neutrální reakce pH, potom ethanolem a nakonec diethyletherem, a vysuší za vakua. Potom se přečistí chromatograficky na sloupci silikage-lu, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 98:2, a rekrystalizací z ethanolu. Získá se 3,0 g požadované sloučeniny.

Teplota tání: 230-231 °C.

Příklad 6

(sloučenina č.9)

2-(4-Chlorfenyl)-N-methylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

Smísí se 1 g (0,003 molu) kyseliny 2-(4-chlorfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octové, 0,54 g (0,0033 molu) N,N'-karbonyldiimidazolu a 15 ml tetrahydrofuranu a tato směs se udržuje při teplotě okolí po dobu 1 hodiny. Reakční směs se potom ochladí na ledu a k takto ochlazené směsi se potom zavede přebytek vysušeného plynného methylaminu. Reakční směs se míchá po dobu 15 při okolní teplotě, načež se zahustí za vakua a pevný podíl se oddělí filtrací, promyje vodou až do neutrální reakce pH, potom ethanolem a nakonec diethyletherem, vysuší a přečistí rekrytalizací z ethanolu. Tímto způsobem se získá 0,57 g požadované sloučeniny.

Teplota tání: 277-278 °C (za rozkladu).

Příklad 7

(sloučenina č.21)

2-Fenylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

Stupeň 7.1

Kyselina alfa-hydroxy-2-fenylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octová

Směs 36 g (0,144 molu) 2-fenylimidazo/2,1-b/benzothiazolu, 1000 ml kyseliny octové a 26,5 g (0,288 molu) kyseliny glyoxylové se zahřívá na lázni o teplotě 120 °C po dobu 6 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se vyjme diethyletherem, načež se krystaly oddělí filtrací a vysuší. Tímto způsobem se získá 37,63 g požadované sloučeniny.

## Stupeň 7.2

alfa-Hydroxy-2-fenylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

Směs 37,6 g (0,116 molu) kyseliny alfa-hydroxy-2-fenylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octové, 380 ml pyridinu a 380 ml anhydridu kyseliny octové se míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Rozpouštědla se potom odpaří za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se dvakrát vyjme toluenem, který se potom odpaří a zbytek se vyjme ethanolem, načež se pevný podíl oddělí filtrací, promyje diethyletherem a vysuší. Tímto způsobem se získá 31,17 g meziproduktu tvořeného alfa-acetyloxyoctovým derivátem, z něhož se 12,2 g (0,033 molu) rozpustí ve 160 ml tetrahydrofuranu a k získanému roztoku se po částech přidá 8,1 g (0,050 molu) N,N'-karbonyldiimidazolu, načež se získaná směs míchá po dobu 1,5 hodiny. Potom se do reakční směsi zavádí po dobu 1,5 hodiny proud bezvodého amoniaku. V míchání reakční směsi se pokračuje po dobu 16 hodin, načež se přidá voda a tetrahydrofuran se odpaří za sníženého tlaku, načež se zbytek po odpaření vyjme dichlormethanem a pevný podíl se izoluje filtrací, vysuší a uvede do styku se směsí 100 ml methanolu, 100 ml vody a 20 g uhlíčitánu draselného. Pevný podíl se potom izoluje filtrací a promyje vodou a potom diethyletherem. Po vysušení se získá 6,59 g požadované sloučeniny.

Teplota tání: 239-241 °C.

## Stupeň 7.3

alfa-Chlor-2-fenylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid,  
hydrochlorid

K roztoku 6,45 g (0,020 molu) alfa-hydroxy-2-fenylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamidu ve 150 ml dichlormethanu se po kapkách přidá 36 ml (0,5 molu) thionylchloridu a tato směs se míchá po dobu 16 hodin. Dichlormethan se potom odpaří za sníženého tlaku, přebytek thionylchloridu se odežene stržením s toluenem a získaný pevný podíl se promyje diethyletherem.

Tímto způsobem se získá 6,84 g požadovaného hydrochloridu.  
Výtěžek: 90 %.

#### Stupeň 7.4

##### 2-Fenylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

Směs 6,5 g (0,0159 molu) alfa-chlor-2-fenylimidazo/2,1-b/-benzothiazol-3-acetamidu, 150 ml dichlormethanu a 7,94 g (0,048 molu) produktu Rongalite se míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Přidá se vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, pevný podíl se oddělí filtrací, promyje vodou, potom ethanolem a nakonec diethyletherem a potom se rekrystalizuje z ethanolu a potom ještě dvakrát z methanolu. Nakonec se získá 0,81 g požadované sloučeniny.

Teplota tání: 246-248 °C.

#### Příklad 8

(sloučenina č.22)

##### 2-(4-Bromfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

#### Stupeň 8.1

##### Kyselina 2-(4-bromfenyl)-alfa-hydroxyimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octová

Směs 33 g (0,1 molu) 2-(4-bromfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazolu, 650 ml kyseliny octové a 18,45 g (0,2 molu) kyseliny glyoxylové se zahřívá na lázni o teplotě 80 °C po dobu 3,5 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek po odpaření se vyjme dichlormethanem a vodou, načež se pevný podíl izoluje filtrací a promyje vodou, potom ethanolem a nakonec diethyletherem. Po vysušení se získá 36,41 g požadované sloučeniny.  
Výtěžek: 90 %.

#### Stupeň 8.2

2-(4-Bromfenyl)-alfa-hydroxyimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

Směs 47 g (0,116 molu) kyseliny 2-(4-bromfenyl)-alfa-hydroxyimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octové, 380 ml pyridinu a 380 ml anhydridu kyseliny octové se míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se dvakrát vyjme toluenem, který se odpaří, načež se zbytek po odpaření vyjme ethanolem a pevný podíl se izoluje filtrací, promyje diethyletherem a vysuší. Získá se 46,69 g meziproductu tvořeného alfa-acetyloxyoctovým derivátem, z něhož se 15,3 g (0,034 molu) rozpustí ve 160 ml tetrahydrofuranu, načež se k získanému roztoku přidá po částech 8,36 (0,051 molu) N,N'-karbonyldiimidazolu a získaná směs se míchá po dobu 1,5 hodiny, načež se do ní zavádí po dobu 1,5 hodiny proud bezvodého amoniaku. V míchání se potom pokračuje po dobu 16 hodin, načež se ke směsi přidá voda a tetrahydrofuran se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření se vyjme vodou, pevný podíl se izoluje filtrací, promyje vodou, potom ethanolem a nakonec diethyletherem, vysuší, načež se k získanému produktu přidá směs 120 ml methanolu, 120 ml vody a 25 g uhličitanu draselného. Pevný podíl se izoluje filtrací, promyje vodou a potom diethyletherem. Po vysušení se získá 9,41 g požadované sloučeniny. Teplota tání: 254-257 °C.

Stupeň 8.3

2-(4-Bromfenyl)-alfa-chlorimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid, hydrochlorid

K roztoku 9 g (0,022 molu) 2-(3-bromfenyl)-alfa-hydroxyimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamidu ve 180 ml dichlormethanu se po kapkách přidá 55 ml (0,56 molu) thionylchloridu a získaná směs se míchá po dobu 16 hodin. Dichlormethan se odpaří za sníženého tlaku, přebytek thionylchloridu se odežene stržením s toluenem a získaný pevný podíl se promyje diethyletherem. Získá se 9,39 g hydrochloridu.

#### Stupeň 8.4

##### 2-(4-Bromfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

Směs 9 g (0,0197 molu) 2-(4-bromfenyl)-alfa-chlorimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamidhydrochloridu, 160 ml dichlormethanu, 160 ml N,N-dimethylformamidu a 9,1 g (0,059 molu) produktu Rongalite se míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Reakční směs se potom zfiltruje a pevný podíl se promyje vodným nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, potom ethanollem a nakonec diethyletherem. Získá se 4,15 g produktu. Získaný filtrát se odpaří, zbytek po odpaření se vyjme vodou a pevný podíl se izoluje filtrací, postupně promyje vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, znovu vodou, ethanollem a nakonec diethyletherem. Po vysušení se získá ještě 1,92 g produktu, který se přidá k předcházejícímu produktu, takže celkový výtěžek činí 6,07 g. Po rekrytalizaci z methanolu se nakonec izoluje 2,02 požadované sloučeniny.

Teplota tání: 287-290 °C.

#### Příklad 9

(sloučenina č.29)

##### N-(Prop-2-enyl)-2-fenylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

K suspenzi 2,5 g (0,008 molu) kyseliny 2-fenylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octové ve 40 ml bezvodého tetrahydrofuranu se pod atmosférou dusíku přidá 1,77 g (0,011 molu) N,N'-karbonyldiimidazolu. Směs se potom míchá 2,5 hodiny při okolní teplotě, načež se k ní přidá 0,69 ml (0,0089 molu) prop-2-enylaminu a v míchání se pokračuje po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se vyjme dichlormethanem. Organická fáze se promyje vodou a vysuší nad síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 2,33 g zbytku, který se přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99:1, a potom rekrytalizací z ethanolu. Tímto způsobem se získá 1,65 g požado-

vané sloučeniny. Teplota tání: 210-212 °C.

#### Příklad 10

(sloučenina č.42)

N-Ethyl-2-(4-methoxyfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

K suspenzi 2 g (0,0059 molu) kyseliny 2-(4-methoxyfenyl)-imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octové ve 45 ml bezvodého tetrahydrofuranu se pod atmosférou dusíku přidá 1,44 g (0,0088 molu) N,N'-karbonyldiimidazolu. Reakční směs se potom míchá po dobu 1,5 hodiny při okolní teplotě, načež se ochladí na ledu a k ochlazené reakční směsi se přidá 5 ml bezvodého kapalného ethylaminu a směs se míchá při okolní teplotě po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se vyjme vodou. Nerozpustný podíl se oddělí filtrací, promyje ethanolem a potom diethyletherem. Takto získaná sloučenina se přečistí rekrytalizací z ethanolu a potom chromatograficky na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99:1. Po rekrytalizaci z diethyletheru se získá 1,16 g požadované sloučeniny. Teplota tání: 224-225 °C.

#### Příklad 11

(sloučenina č.55)

1-(2-Fenylimidazo/2,1-b/benzothiazol-3-yl)acetyl/-4-methylpiperazin

K suspenzi 3 g (0,0097 molu) kyseliny 2-fenylimidazo/2,1-b/-benzothiazol-3-octové ve 100 ml bezvodého dichlormethanu se přidá 2,35 g (0,0146 molu) N,N-karbonyldiimidazolu a směs se míchá při okolní teplotě po dobu 10 minut. K získanému roztoku se přidá 0,97 g (0,0097 molu) N-methylpiperazinu v roztoku v 10 ml dichlormethanu. Reakční směs se potom míchá po dobu 6 hodin při okolní teplotě, načež se nalije do 100 ml vody. Organická fáze se dekantuje, promyje vodou a vysuší nad síranem sodným.

Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 2,73 g oleje, který krystalizuje z ethylacetátu. Tento produkt se přečistí převedením na hydrochlorid působením etherového roztoku kyseliny chlorovodíkové. Hydrochlorid se potom rozloží zředěným roztokem amoniaku a takto získaná báze se extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší a zbaví rozpouštědla odpařením. Získaný pevný zbytek se rekrystalizuje z ethylacetátu, přičemž se získá 2,2 g požadované sloučeniny.  
Teplota tání: 195-196 °C.

#### Příklad 12

(sloučenina č.59)

1-//2-(4-Chlorfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-yl/acetyl/pyrrolidin

K suspenzi 2 g (0,0059 molu) kyseliny 2-(4-chlorfenyl)-imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octové v 50 ml bezvodého dichlormethanu se přidá 1,4 g (0,0087 molu) N,N'-karbonyldiimidazolu a reakční směs se míchá po dobu 10 minut při okolní teplotě. K takto získanému roztoku se přidá 0,42 g (0,0058 molu) pyrrolidinu v roztoku v 5 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 6 hodin, načež se nalije do 50 ml vody. Organická fáze se dekantuje, promyje vodou a vysuší nad síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se zbytek po odpaření nechá vykristalizovat z 2-propanolu, přičemž se získá 1,9 g požadované sloučeniny.  
Teplota tání: 248-249 °C.

#### Příklad 13

(sloučenina č.72)

2-(3-methylfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

#### Stupeň 13.1

Kyselina alfa-hydroxy-2-(3-methylfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octová

Směs 19 g (0,072 molu) 2-(3-methylfenyl)imidazo/2,1-b/-benzothiazolu a 13,2 g (0,143 molu) kyseliny glyoxylové ve 450 ml kyseliny octové se míchá při okolní teplotě po dobu 2 dnů. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se nechá vykristalizovat ze směsi vody a dichlormethanu. Získaná suspenze se zfiltruje, pevný podíl se promyje vodou, potom ethanolem a nakonec diethyletherem. Po vysušení za vakua se získá 23,7 g požadované sloučeniny.

Teplota tání: 173-176 °C.

### Stupeň 13.2

alfa-Hydroxy-2-(3-methylfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

23 g (0,068 molu) kyseliny alfa-hydroxy-2-(3-methylfenyl)-imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octové ve 440 ml směsi pyridinu a kyseliny octové v objemovém poměru 50:50 a získaný roztok se potom míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin, načež se rozpouštědla odpaří za sníženého tlaku. Směs takto získané olejovité kyseliny alfa-acetyloxyoctové (9,33 g, 0,024 molu) a 5,37 g (0,033 molu) N,N'-karbonyldiimidazolu ve 175 ml tetrahydrofuranu (bezvodého) se míchá po dobu 1,5 hodiny při okolní teplotě. Reakční směs se potom ochladí na lázni ledu a vody a do takto ochlazené směsi se potom zavede přebytek bezvodého plynného amoniaku. Reakční směs se potom míchá po dobu 16 hodin, načež se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme vodou a dichlormethanem, získaná suspenze se zfiltruje a pevný podíl se promyje vodou, ethanolem a potom diethyletherem. Tímto způsobem se získá 6,1 g alfa-acetyloxy-2-(3-methylfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamidu, ke kterému se přidá 12 g uhlíčitanu draselného ve 300 ml směsi vody a methanolu v objemovém poměru 50:50 a tato směs se míchá po dobu 100 hodin při okolní teplotě. Pevný podíl se oddělí filtrací a několikrát promyje vodou, ethanolem a potom diethyletherem. Získá se 5,4 g požadované sloučeniny.

Teplota tání: 253-255 °C.

### Stupeň 13.3

alfa-Chlor-2-(3-methylfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid, hydrochlorid

Připraví se směs 5,2 g (0,015 molu) alfa-hydroxy-2-(3-methylfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamidu, 28 ml thio-nylchloridu a 110 ml dichlormethanu a tato směs se udržuje při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se ponechá vykristalizovat z diethyletheru. Získá se 5,7 g hydrochloridu, který se použije jako takový v následujícím reakčním stupni.

### Stupeň 13.4

2-(3-Methylfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

Směs 5,7 g (0,014 molu) alfa-chlor-2-(3-methylfenyl)-imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamidhydrochloridu a 6,7 g (0,044 molu) produktu Rongalite ve 100 ml dichlormethanu a 80 ml N,N-dimethylformamidu se udržuje při okolní teplotě po dobu 24 hodin. Získaná suspenze se zfiltruje, filtrát se odpaří a zbytek se vyjme vodou, načež se pevný zbytek odfiltruje, promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodou, ethanolem a nakonec diethyletherem. Tímto způsobem se získá 2,1 g sloučeniny, která se rekrystalizuje z ethanolu a potom z methanolu. Nakonec se izoluje 1,03 g čisté požadované sloučeniny. Teplota tání: 243-246 °C.

### Příklad 14

(sloučenina č.70)

2-(4-Chlorfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-acetamid

Směs 1 g (0,003 molu) kyseliny 2-(4-chlorfenyl)imidazo/2,1-b/benzothiazol-3-octové a 0,54 g (0,0033 molu) N,N'-karbo-nyldiimidazolu v 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu se udržuje

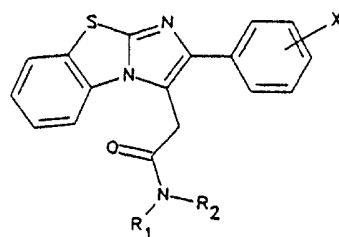
při okolní teplotě po dobu jedné hodiny. Reakční směs se potom ochladí na lázni tvořené ledem, načež se do ochlazené směsi zavede přebytek bezvodého plynného amoniaku. Směs se potom míchá při okolní teplotě po dobu 15 hodin, načež se zahustí za vakua a pevný podíl se izoluje filtrací, promyje vodou až do neutrální reakce pH a potom alkoholem a nakonec diethyletherem, vysuší a přečistí rekrystalizací z ethanolu. Získá se 0,63 g požadované sloučeniny.

Teplota tání: 288-290 °C (za rozkladu).

V následující tabulce 1 jsou uvedeny chemické struktury a fyzikální vlastnosti některých sloučenin obecného vzorce I. Všechny zde uvedené sloučeniny jsou ve formě báze s výjimkou sloučeniny č.32, která je ve formě hydrochloridu a sloučeniny č.90, která je ve formě hydrátu.

V této tabulce 1 ve sloupci "T.t. (°C)" "d" znamená, že látka taje za současného rozkladu.

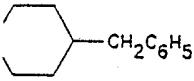
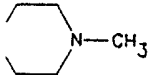
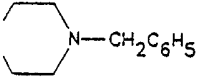
Tabulka 1



(I)

| Č. | X                  | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | T.t. (°C)   |
|----|--------------------|-----------------|-----------------|-------------|
| 1  | H                  | H               | CH <sub>3</sub> | 260-263     |
| 2  | H                  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 206-208     |
| 3  | 4-F                | H               | CH <sub>3</sub> | 170-172     |
| 4  | 4-F                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 230-231     |
| 5  | 2-Cl               | H               | CH <sub>3</sub> | 192-194     |
| 6  | 2-Cl               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 159-162     |
| 7  | 3-Cl               | H               | CH <sub>3</sub> | 234-234,5   |
| 8  | 3-Cl               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 156         |
| 9  | 4-Cl               | H               | CH <sub>3</sub> | 277-278 (d) |
| 10 | 4-Cl               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 237-238     |
| 11 | 4-Br               | H               | CH <sub>3</sub> | 288-291     |
| 12 | 4-Br               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 237-240     |
| 13 | 2-CH <sub>3</sub>  | H               | CH <sub>3</sub> | 162-165     |
| 14 | 2-CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 182-184     |
| 15 | 3-CH <sub>3</sub>  | H               | CH <sub>3</sub> | 201-203     |
| 16 | 3-CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 168-171     |
| 17 | 4-CH <sub>3</sub>  | H               | CH <sub>3</sub> | 259,5-261   |
| 18 | 4-CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 238-239     |
| 19 | 4-OCH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | 234-237     |
| 20 | 4-OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 210-213     |
| 21 | H                  | H               | H               | 246-248     |

| Č. | X                                 | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>                                                   | T.t. (°C)  |
|----|-----------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------|------------|
| 22 | 4-Br                              | H               | H                                                                | 287-290    |
| 23 | H                                 | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                  | 232-235    |
| 24 | H                                 | H               | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                  | 293-295    |
| 25 | H                                 | H               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | 200-202    |
| 26 | H                                 | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                | 274-275    |
| 27 | H                                 | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | 207-208    |
| 28 | H                                 | H               | cycloC <sub>3</sub> H <sub>9</sub>                               | 242-244    |
| 29 | H                                 | H               | CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>                              | 210-212    |
| 30 | H                                 | H               | CH <sub>2</sub> -C≡CH                                            | 246-248    |
| 31 | H                                 | H               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                 | 174-176, 5 |
| 32 | H                                 | H               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 132-135    |
| 33 | H                                 | H               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                    | 224-226    |
| 34 | H                                 | H               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | 236-238    |
| 35 | H                                 | H               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>    | 190-192    |
| 36 | 4-Cl                              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                  | 261-263    |
| 37 | 4-Cl                              | H               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | 249-251    |
| 38 | 2-CH <sub>3</sub>                 | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                  | 179-181    |
| 39 | 4-CH <sub>3</sub>                 | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                  | 246-248    |
| 40 | 4-CH <sub>3</sub>                 | H               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | 220-222    |
| 41 | 4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                  | 225-227    |
| 42 | 4-OCH <sub>3</sub>                | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                  | 224-225    |
| 43 | 4-OCH <sub>3</sub>                | H               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | 210-212    |
| 44 | H                                 | CH <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | 110-111    |
| 45 | H                                 | CH <sub>3</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                    | 156-157    |
| 46 | H                                 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | 155-156    |
| 47 | H                                 | CH <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>    | 147-148    |

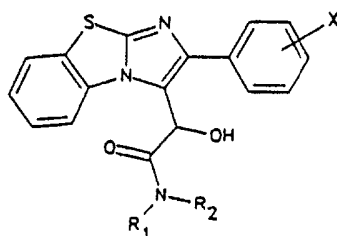
| Č. | X                  | R <sub>1</sub>                                  | R <sub>2</sub>                                                                      | T.t. (°C) |
|----|--------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 48 | H                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                     | 158-159   |
| 49 | H                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                     | 133-134   |
| 50 | H                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>                                     | 174-175   |
| 51 | H                  |                                                 |    | 205-206   |
| 52 | H                  |                                                 |    | 151-152   |
| 53 | H                  |                                                 |    | 174-175   |
| 54 | H                  |                                                 |    | 154-155   |
| 55 | H                  |                                                 |    | 195-196   |
| 56 | H                  |                                                 |   | 193-194   |
| 57 | H                  |                                                 |  | 207-208   |
| 58 | H                  |                                                 |  | 177-178   |
| 59 | 4-Cl               |                                                 |  | 248-249   |
| 60 | 4-Cl               |                                                 |  | 183-184   |
| 61 | 2-CH <sub>3</sub>  |                                                 |  | 246-247   |
| 62 | 2-CH <sub>3</sub>  |                                                 |  | 165-166   |
| 63 | 4-CH <sub>3</sub>  |                                                 |  | 215-216   |
| 64 | 4-CH <sub>3</sub>  |                                                 |  | 156-157   |
| 65 | 4-OCH <sub>3</sub> |                                                 |  | 236-237   |
| 66 | 4-OCH <sub>3</sub> |                                                 |  | 198-199   |

| Č. | X                                 | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | T.t. (°C)   |
|----|-----------------------------------|-----------------|-----------------|-------------|
| 67 | 4-F                               | H               | H               | 268-270 (d) |
| 68 | 2-Cl                              | H               | H               | 203-206     |
| 69 | 3-Cl                              | H               | H               | 242-245     |
| 70 | 4-Cl                              | H               | H               | 288-290 (d) |
| 71 | 2-CH <sub>3</sub>                 | H               | H               | 203-206     |
| 72 | 3-CH <sub>3</sub>                 | H               | H               | 243-246     |
| 73 | 4-CH <sub>3</sub>                 | H               | H               | 253-254     |
| 74 | 4-OCH <sub>3</sub>                | H               | H               | 285-289 (d) |
| 75 | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H               | CH <sub>3</sub> | 218-220     |
| 76 | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 170-172     |
| 77 | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H               | H               | >250        |
| 78 | 4-SCH <sub>3</sub>                | H               | H               | >250        |
| 79 | 4-SCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 160-162     |
| 80 | 4-SCH <sub>3</sub>                | H               | CH <sub>3</sub> | 250-252     |
| 81 | 4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 174-176     |
| 82 | 4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H               | H               | 265-266     |
| 83 | 4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H               | CH <sub>3</sub> | 238-240     |
| 84 | 4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 136-138     |
| 85 | 4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | H               | CH <sub>3</sub> | 214-216     |
| 86 | 4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | H               | H               | 250-252     |
| 87 | 4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | 232-234     |
| 88 | 4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H               | H               | 317-319     |
| 89 | 4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 202-204     |
| 90 | 4-CN                              | H               | CH <sub>3</sub> | 278-286 (d) |
| 91 | 4-CN                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 278-283     |
| 92 | 4-CONH <sub>2</sub>               | H               | CH <sub>3</sub> | 281-292     |
| 93 | 4-CONH <sub>2</sub>               | H               | H               | >290        |
| 94 | 4-CONH <sub>2</sub>               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 215-217     |

V následující tabulce 2 jsou uvedeny chemické struktury a fyzikální vlastnosti některých sloučenin obecného vzorce IV, které tvoří meziprodukty použité při způsobu ilustrovaném v ve výše uvedeném reakčním schématu 1. Všechny sloučeniny jsou ve formě báze.

V uvedené tabulce ve sloupci "T.t. ( $^{\circ}\text{C}$ )" "d" znamená, že látka taje za současného rozkladu.

Tabulka 2



(IV)

| Č.  | X    | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | T.t. (°C)   |
|-----|------|-----------------|-----------------|-------------|
| 1'  | H    | H               | H               | 239-241     |
| 2'  | H    | H               | CH <sub>3</sub> | 230-232     |
| 3'  | H    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 191-193     |
| 4'  | 4-F  | H               | H               | 267-269     |
| 5'  | 4-F  | H               | CH <sub>3</sub> | 234-235 (d) |
| 6'  | 4-F  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 212-215     |
| 7'  | 2-Cl | H               | H               | 244-246     |
| 8'  | 2-Cl | H               | CH <sub>3</sub> | 232-233     |
| 9'  | 2-Cl | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 203-204     |
| 10' | 3-Cl | H               | H               | 265-266     |
| 11' | 3-Cl | H               | CH <sub>3</sub> | 228-229     |
| 12' | 3-Cl | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 169-170     |
| 13' | 4-Cl | H               | H               | 263-266     |
| 14' | 4-Cl | H               | CH <sub>3</sub> | 246-249 (d) |
| 15' | 4-Cl | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 227-229     |
| 16' | 4-Br | H               | H               | 254-257     |

Tabulka 2 (pokračování)

| Č.  | X                  | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | T.t. (°C)   |
|-----|--------------------|-----------------|-----------------|-------------|
| 17' | 4-Br               | H               | CH <sub>3</sub> | 261-264     |
| 18' | 4-Br               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 222-225     |
| 19' | 2-CH <sub>3</sub>  | H               | H               | 225-228     |
| 20' | 2-CH <sub>3</sub>  | H               | CH <sub>3</sub> | 221-224     |
| 21' | 2-CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 199-202     |
| 22' | 3-CH <sub>3</sub>  | H               | H               | 253-255     |
| 23' | 3-CH <sub>3</sub>  | H               | CH <sub>3</sub> | 179-182     |
| 24' | 3-CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 177-181     |
| 25' | 4-CH <sub>3</sub>  | H               | H               | 249-250 (d) |
| 26' | 4-CH <sub>3</sub>  | H               | CH <sub>3</sub> | 188-190     |
| 27' | 4-CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 205-206     |
| 28' | 4-OCH <sub>3</sub> | H               | H               | 234-237     |
| 29' | 4-OCH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | 229-231     |
| 30' | 4-OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 225-227     |

Sloučeniny podle vynálezu byly podrobeny farmakologickým testům, které prokázaly jejich použitelnost ve funkci terapeuticky účinných látek.

Studium membránových vazeb receptorů  $\omega_1$  (benzodiazepinové receptory typu 1) a  $\omega_2$  (benzodiazepinové receptory typu 2).

Afinita sloučenin vůči receptorům  $\omega_1$  mozečku a receptorům  $\omega_2$  míchy byla stanovena za použití metody, která je variantou metody popsané S. Z. Langer-em a S. Arbilla-em ve Fund. Clin. Pharmacol., 2, 159-170 (1988), přičemž se jako radioligandu použije  $^3\text{H}$ -flumazenil na místo  $^3\text{H}$ -diazepamu. Tkáň mozečku nebo míchy se homogenizuje po dobu 60 sekund ve 120 resp. 30 objemech ledově chladného pufru (50 mM Tris/HCl, pH 7,4, 120 mM NaCl, 5 mM KCl), načež se získaná suspenze po zředění 1:3 inkubuje s  $^3\text{H}$ -flumazenilem (specifická aktivita 78 Ci/mmol, New England Nuclear) o koncentraci 1 nM a s různými koncentracemi sloučenin podle vynálezu ve finálním objemu 525  $\mu\text{l}$ . Po 30 minutách inkubace při teplotě 0 °C se vzorky podtlakově zfiltrují přes filtry Whatman CF/B a bezprostředně se promyjí ledově chladným pufrem. Specifická vazba  $^3\text{H}$ -flumazenilu se stanoví v přítomnosti 1  $\mu\text{M}$  nezařazeného diazepamu. Získané výsledky se analyzují obvyklými metodami a vypočte se koncentrace  $\text{CI}_{50}$ , což je koncentrace, která z 50 % inhibuje vazbu  $^3\text{H}$ -flumazenilu. Pro sloučeniny podle vynálezu byly při tomto testu stanoveny  $\text{CI}_{50}$  v rozmezí od 0,1 do 1000 nM.

Studium antikonvulzivní účinnosti

Antikonvulzivní účinnost při maximálních konvulzích indukovaných u myši elektrošokem nebo injekcí pentetrazolu

Metodika tohoto testu je popsána E. A. Swinyard-em a J.H. Woodhead-em v Antiepileptic Drugs, Raven Press, New York, 111-126 (1982).

30 minut po intraperitoneálním podání testované sloučeniny se

zaznamená počet myší, u kterých dochází ke konvulzím (extenze zadních běhů) a to buď bezprostředně po aplikaci elektrického proudu (0,4 s, 60 mA, 50 Hz) pomocí transkorneálních elektrod, nebo v průběhu 30 minut, které následují po subkutánní injekci pentetrazolu (125 mg/kg). Získané výsledky jsou vyjádřeny jako  $DA_{50}$  (dávka, která chrání 50 % zvířat), vypočtená metodou J.T. Lichtfield-a a F. Wilcoxon-a (J. Pharm. Exp. Ther., 96,99-113 (1949)) ze 3 nebo 4 dávek podaných vždy skupinám 8 a 10 myší. Pro sloučeniny podle vynálezu byly při tomto testu při intraperitoneálním podání stanoveny dávky  $DA_{50}$  mezi 1 a 100 mg/kg.

#### Antikonvulzivní účinnost při konvulzích indukovaných u myší isoniazidem

Vnitřní účinnost sloučenin byla stanovena dobou latence, která uplyne než u pokusných zvířat dojde ke konvulzím po subkutánním podání isoniazidu (800 mg/kg), který je podán současně s testovanou sloučeninou injikovanou intraperitoneálně. Metodika tohoto testu je popsána G. Perrault-em, E. Morel-em, D. Danger-em a B. Zivkovic-em v Eur. J. Pharmacol., 156, 189-196 (1988). Výsledky jsou vyjádřeny jako  $DA_{50}$ , což je dávka, která produkuje 50 % maximálního účinku vzhledem ke kontrolním pokusným zvířatům a která je stanovena ze 3 nebo 4 dávek podaných vždy skupině pokusných zvířat po 8 až 10 myších.

Při tomto testu byly pro sloučeniny podle vynálezu při intraperitoneálním podání zjištěny dávky  $DA_{50}$  1 až 50 mg/kg, přičemž se u některých sloučenin může dosáhnout až 350% maximálního účinku.

#### Studium anxiolytické účinnosti

Anxiolytická účinnost sloučenin podle vynálezu se vyhodnotí při testu, při kterém je krysám znesnadňováno přijímání vody elektrickými šoky. Metodika tohoto testu je popisována J.R.Vogel-em, B.Beer-em a D.E.Clody-m v Psychopharmacologia (Berl.), 21, 1-7 (1971). Kryse se 48 hodin nepodává voda, načež se umístí

do komůrky izolované od hluku a vybavené pipetou s přívodem vody spojenou s anxiometrem, který vždy po 20 locích udělí kryse mírný elektrický šok. Počet přijatých elektrických šoků se automaticky počítá v průběhu 3 minut, přičemž tento počet umožňuje vyhodnotit anxiolytickou účinnost testovaných sloučenin. Získané výsledky jsou vyjádřeny jako minimální účinná dávka (DEM - dose efficace minimale), která produkuje významné zvýšení počtu přijatých elektrických šoků vzhledem k počtu elektrických šoků přijatých kontrolními pokusnými zvířaty.

Pro sloučeniny podle vynálezu byly při tomto testu při intraperitoneální nebo perorální aplikaci zjištěny dávky DEM mezi 10 a 100 mg/kg.

Výše uvedené testy provedené se sloučeninami podle vynálezu ukazují, že tyto sloučeniny in vitro vytěsňují  $^3\text{H}$ -flumazenil z jeho specifických vazebných míst v úrovni mozečku a míchy. V důsledku toho mají tyto sloučeniny afinitu k místům  $\omega_1$  a  $\omega_2$  (benzodiazepinové receptory typu 1 a typu 2) lokalizované v sestavě makromolekulárního komplexu  $\text{GABA}_A$ -místa  $\omega$ -chloridový kanál.

In vivo se sloučeniny podle vynálezu chovají vůči uvedeným receptorům jako částečná nebo úplná agonizující čindla nebo jako antagonizující činidla.

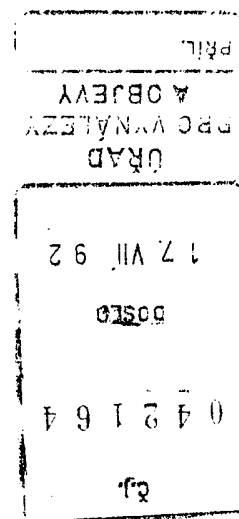
Sloučeniny podle vynálezu mají antikonvulzivní a anxiolytické vlastnosti a v důsledku toho mohou být použity pro léčení nemocí spojených s poruchami  $\text{GABA}$ -ergického přenosu, jakými jsou stavy úzkosti, poruchy spánku, epilepsie, spasticita, svalové kontrakce, poruchy poznání, poruchy spojené s odvykáním alkoholu atd..

Za tímto účelem mohou být sloučeniny podle vynálezu v kombinaci s vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami formulovány do libovolné galenické formy umožňující enterální nebo parenterální podání, například do formy tablet, dražé, želatinných tobolek, kapslí, pitných nebo injikovatelných roztoků nebo suspenzí a čípků, přičemž tyto galenické formy obsahují účinnou látku v množství umožňujícím denní podání 1 až 1000 mg účinné látky.

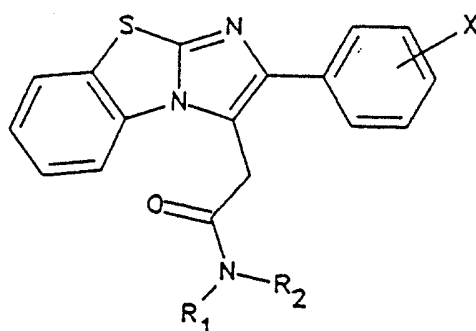
*J. S. Kunt*  
UDr. Jarmila Traplová

## P A T E N T O V É

## N Á R O K Y



## 1. Sloučenina obecného vzorce I



(I)

ve kterém

- X znamená atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, methylthio-skupinu, methylsulfonylovou skupinu, kyano-skupinu nebo aminokarbonylovou skupinu,
- R<sub>1</sub> znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,
- R<sub>2</sub> znamená buď atom vodíku, nebo lineární, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy, která je případně substituována jedním nebo několika ato-

my fluoru, methoxylovou skupinou, dimethylaminovou skupinou nebo fenylovou skupinou, nebo prop-2-enylovou skupinu nebo prop-2-inylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

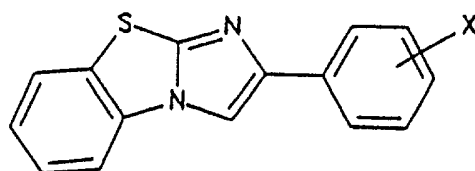
nebo také

$R_1$  a  $R_2$  tvoří dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, pyrrolidin-1-ylovou skupinu, piperidin-1-ylovou skupinu, hexahydroazepin-1-ylovou skupinu, 4-(fenylmethyl)piperidin-1-ylovou skupinu, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinu, 4-(fenylmethyl)piperazin-1-ylovou skupinu, morfolin-1-ylovou skupinu nebo thiomorfolin-1-ylovou skupinu,

s výjimkou dvou sloučenin, v jejichž obecném vzorci X znamená atom vodíku nebo atom bromu v poloze 4 a  $R_1$  a  $R_2$  každý znamená atom vodíku,

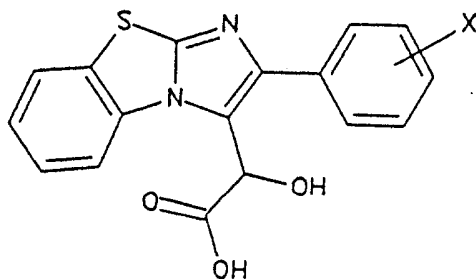
ve formě volné báze nebo adiční soli s kyselinou.

2. Způsob přípravy sloučenin podle nároku 1, v y z n a č e - n ý t í m , že se imidazo/2,1-b/benzothiazolový derivát obecného vzorce II



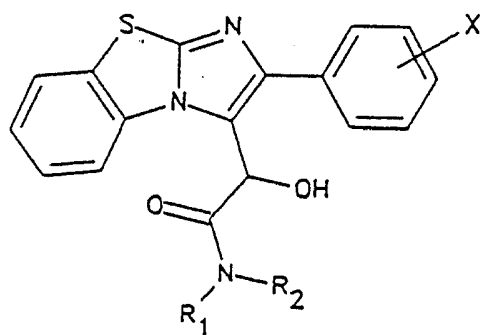
(II)

ve kterém X má význam uvedený v nároku 1, uvede v reakci s kyselinou glyoxylovou v protickém rozpouštědle za vzniku derivátu kyseliny alfa-hydroxyoctové obecného vzorce III



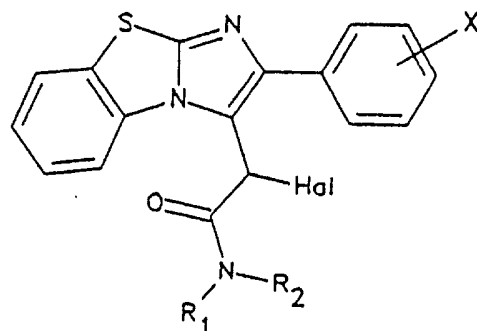
(III)

načež se tento produkt uvede v reakci s anhydridem kyseliny octové v přítomnosti organické báze za vzniku odpovídajícího derivátu kyseliny alfa-acetyloxyoctové, na který se zase působí N,N'-karbonyldiimidazolem v inertním rozpouštědle a na takto získaný imidazolidový meziprodukt se in situ působí aminem obecného vzorce  $\text{HNR}_1\text{R}_2$ , ve kterém  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_2$  mají výše uvedený význam, za vzniku alfa-hydroxyacetamidového derivátu obecného vzorce IV



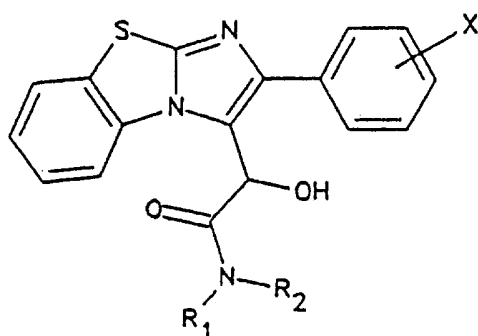
(IV)

který se potom uvede v reakci s polyhalogenidem kyseliny sírové nebo kyseliny fosforečné v inertním rozpouštědle za vzniku alfa-halogenacetamidového derivátu obecného vzorce V



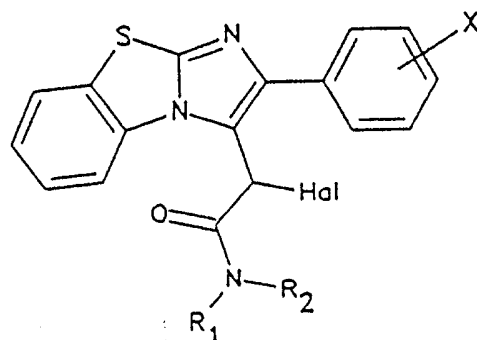
ve kterém  $X$ ,  $R_1$  a  $R_2$  mají výše uvedený význam a Hal znamená atom halogenu, a nakonec se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce V buď s redukčním činidlem, jakým je jednoduchý nebo komplexní hydrid alkalického kovu, v protickém rozpouštědle nebo v inertním rozpouštědle mísitelném s vodou, nebo s redukčním činidlem, jakým je sirnatan nebo dithioničitan alkalického kovu, nebo také s hydroxymethylsulfoxylátem sodným (Rongalite) v inertním chlorovaném rozpouštědle, případně v přítomnosti inertního korozpouštědla mísitelného s vodou.

3. Sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém  $X$ ,  $R_1$  a  $R_2$  mají význam uvedený v nároku 1, jako mezi-produkt nezbytný při způsobu podle nároku 2.

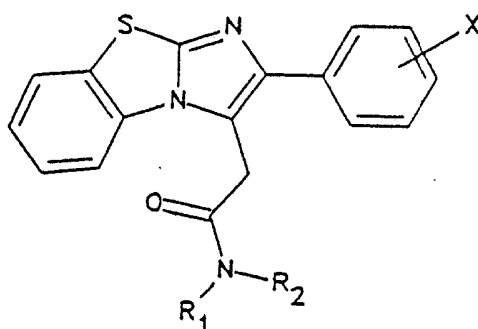
4. Sloučenina obecného vzorce V



(V)

ve kterém X, R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> mají význam uvedený v nároku 1 a Hal znamená atom halogenu, jako meziprodukt nezbytný při způsobu podle nároku 2.

5. Léčivo, v y z n a č e n é t í m , že je tvořeno sloučeninou obecného vzorce I



(I)

ve kterém

- X znamená atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, methylthio-skupinu, methylsulfonylovou skupinu, kyano-skupinu nebo aminokarbonylovou skupinu,
- R<sub>1</sub> znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,
- R<sub>2</sub> znamená buď atom vodíku, nebo lineární, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy, která je případně substituována jedním nebo několika ato-

my fluoru, methoxylovou skupinou, dimethylaminovou skupinou nebo fenylovou skupinou, nebo prop-2-enylovou skupinu nebo prop-2-inylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,  
nebo také

$R_1$  a  $R_2$  tvoří dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, pyrrolidin-1-ylovou skupinu, piperidin-1-ylovou skupinu, hexahydroazepin-1-ylovou skupinu, 4-(fenylmethyl)piperidin-1-ylovou skupinu, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinu, 4-(fenylmethyl)piperazin-1-ylovou skupinu, morfolin-1-ylovou skupinu nebo thiomorfolin-1-ylovou skupinu, ve formě volné báze nebo ve formě adiční soli s kyselinou.

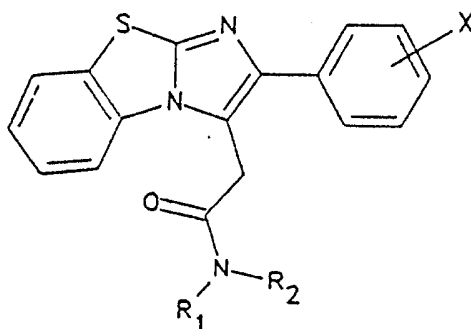
6. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje sloučeninu definovanou v nároku 5 v kombinaci s farmaceutickou pomocnou látkou.

*J. J. Kulová*  
UDr. Jarmila Traplová  
Zastupuje:

2244-92

- VIII -

Vzorec pro anotaci (I)



(I)

|                          |
|--------------------------|
| PRIL                     |
| PRO VYNALEZY<br>A OBJEVY |
| URAD                     |
| 17 VII 92                |
| DOŠLO                    |
| 042164                   |
| 21                       |

Key