SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(21) Číslo prihlášky: 6277-90

(22) Dátum podania: 14.12.90

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 89 17 491

(32) Dátum priority: 29.12.89

(33) Krajina priority: FR

(40) Dátum zverejnenia: 04.03.98

(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: 04.03.98

(86) Číslo PCT:

(11) Číslo dokumentu:

278 810

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl [6]:

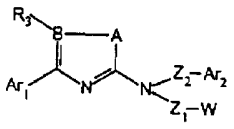
C 07D 417/14
C 07D 413/12
A 61K 31/425
A 61K 31/44

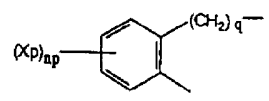
(73) Majiteľ patentu: SANOFI, Paris, FR;

(72) Pôvodca vynálezu: Bernat André, Cugnaux, FR;
Herbert Jean-Marc, Plaisance du Touch, FR;
Valette Gérard, Lacroix, FR;

(54) Názov vynálezu: **Derivát 2-aminotiazolu alebo 2-aminooxazolu a 5-amino-1,2,4-oxadiazolu alebo 5-amino-1,2,4--oxatiazolu, spôsob jeho prípravy a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje**

(57) Anotácia:
Derivát 2-aminotiazolu alebo 2-aminooxazolu a 5-amino--1,2,4-oxadiazolu alebo 5-amino-1,2,4-oxatiazolu všeobecného vzorca (I), kde A znamená atóm O alebo S, B znamená atóm C alebo N, Z_1 znamená C_{1-4} alkylén alebo fenylén a Z_2 znamená C_{14} alkylén, W znamená skupinu $-NR_1R_2$, kde R_1 znamená H alebo C_{1-4} alkyl a R_2 znamená H alebo C_{1-4} alkyl, alebo znamená skupiny $-CONQ_1Q_2$, alebo $CSNQ_1Q_2$, v ktorých Q_1 a Q_2 znamenajú nezávisle od seba H alebo C_{1-4} alkyl, alebo znamená skupiny $-SO_2Q_3$, alebo $-COQ_3$, v ktorých Q_3 znamená H alebo C_{1-4} alkyl, skupinu $COOQ_4$, v ktorej Q_4 znamená H alebo C_{1-4} alkyl, alebo benzyl, alebo R_1 a R_2 spoločne tvoria s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, nasýtený heterocyklický zvyšok ako morfolínový, pyrolidínový, piperidínový, piperazínový alebo 4-alkylpiperazínový zvyšok s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo W znamená N-oxid amínu vzorca NR_1R_2 alebo C_{1-4} alkoxy, alebo C_{1-4} tioalkoxy skupinu, skupinu $CONQ_1Q_2$ alebo $CSN-Q_1Q_2$, pyridyl, imidazolyl alebo $COOQ_5$, kde Q_5 znamená C_{1-5} alkyl, R_3 chýba, ak B znamená N, v prípade, že B znamená C, znamená R_3 H alebo C_{1-8} alkyl, alebo halogén, Ar_1 znamená fenyl, prípadne substituovaný atómom halogénu, alkylom, alkoxyskupinou alebo tioalkoxyskupinou vždy C_{1-4} atómami uhlíka, hydroxyskupinou, karboxyskupinou, skupinou $COOQ_6$ alebo $COSQ_6$, kde znamená Q_6 C_{1-4} alkyl, skupinu karboxamido, kyano, amino, acetamido, nitro alebo trifluórmetylovú skupinu, alebo znamená Ar_1 tienylový zvyšok, furylový, indolylový, naftylový, benzylový alebo cyklohexylový zvyšok, alebo Ar_1 a R_3 spoločne tvoria skupinu vzorca (a), kde X_p rovnaké alebo rôzne znamenajú atóm H, alebo C_{1-3} alkyl alebo atóm halogénu, q znamená 2 až 4 a np znamená 1 až 3, pričom atóm uhlíka fenylového zvyšku je viazaný v polohe 4 heterocyklického zvyšku, Ar_2 znamená pyrimidinyl, chinolyl, izochinolyl, indolyl, izoindolyl, alebo pyridyl, vždy prípadne substituované C_{1-3} alkylom alebo alkoxylom, alebo atómom halogénu, a ich farmaceuticky vhodné soli sú antagonistami faktora aktivujúceho krvné doštičky a vo forme farmaceutických prostriedkov použiteľné na liečbu rôznych ochorení, ako astmy, niektorých zápalových a alergických stavov kardiovaskulárnych a obličkových ochorení, ako aj antikoncepčné látky.



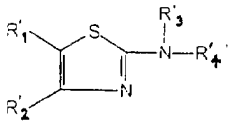


Oblasť techniky

Vynález sa týka nových derivátov 2-aminotiazolu alebo 2-aminooxazolu a 5-amino-1,2,4-oxadiazolu alebo 5-amino-1,2,4-oxatiazolu, spôsobu ich prípravy a farmaceutických prostriedkov s antagonistickým účinkom proti faktoru aktivujúcemu krvné doštičky, ktoré ho obsahujú ako účinnú látku.

Doterajší stav techniky

V európskom patentovom spise č. 283390 sú opísané amino-2-tiazolové deriváty všeobecného vzorca,



kde znamená

R_2' napríklad aromatický zvyšok,

R_3' atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a

R_4' aminoalkylovú skupinu, v ktorej atóm dusíka aminoskupiny môže tvoriť časť heterocyklického zvyšku ako pyridínového, pyrolidínového, piperidínového alebo piperazínového zvyšku.

Tieto látky sú agonisty centrálnych muskarínových receptorov a majú stimulačný účinok pri cholínergnom prenose v centrálnom nervovom systéme.

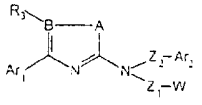
Vo francúzskom patentovom spise č. 1 538 009 sú opísané 2-amino-4,5-difenyloxazolové deriváty, ktoré sú na aminoskupine disubstituované hydroxyalkylovou alebo alkylovou skupinou a majú antitrombotickú účinnosť. Tiež deriváty, substituované alkylovou a hydroxyalkylovou skupinou, sú opísané v DE-2 518 882 ako látky s protizápalovým účinkom.

Z derivátov 2-amino-4-fenyl-1,2,4-tiazolu je možné uviesť antimalarické látky, ktoré boli opísané v publikácii J. Het. Chem. 10, 611 (1973). V týchto látkach je aminoskupina substituovaná dialkylaminoalkylovým zvyškom alebo tiadiazolylovým zvyškom. Podobné deriváty sú opísané v CH-497453; ide o anestetické látky, ktoré sú na aminoskupine substituované alkylovým alebo aminoalkylovým zvyškom.

Z 2-amino-4-fenyl-1,2,4-oxadiazolových derivátov je možné uviesť anestetické a vazodilatačné látky, opísané vo FR-2 148 430. Tieto zlúčeniny sú disubstituované na aminoskupinu dialkylaminoalkylovými skupinami.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú zlúčeniny, ktoré nemajú žiaden z uvedených účinkov, sú však antagonisty faktoru, aktivujúceho krvné doštičky (PAF-acéter). Sú to nové 2-aminotiazolové alebo 2-aminooxazolové a 5-amino-1,2,4-oxadiazolové alebo 5-amino-1,2,4-oxatiazolové deriváty všeobecného vzorca (I)



(I),

kde

A znamená atóm kyslíka alebo síry,

B znamená atóm uhlíka alebo dusíka,

Z_1 znamená alkylénový zvyšok s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylénový zvyšok,

Z_2 znamená alkylénový zvyšok s 1 až 4 atómami uhlíka,

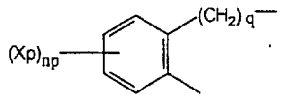
W znamená skupinu $-NR_1R_2$, kde R_1 znamená atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka a R_2 znamená atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo znamená skupiny $-CONQ_1Q_2$ alebo $-CSNQ_1Q_2$, v ktorých Q_1 a Q_2 znamenajú nezávisle od seba atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, ďalej skupiny $-SO_2Q_3$ alebo $-COQ_3$, v ktorých Q_3 znamená alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu $COOQ_4$, v ktorej Q_4 znamená alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka alebo benzyl alebo

R_1 a R_2 spoločne tvoria s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, nasýtený heterocyklický zvyšok ako morfolínový, pyrolidínový, piperidínový, piperazínový alebo 4-alkylpiperazínový zvyšok s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo W znamená N-oxid amínu vzorca NR_1R_2 alebo znamená W alkyloxyskupinu alebo tioalkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu $CONQ_1Q_2$ alebo $CSN-Q_1Q_2$, pyridyl, imidazolyl alebo $COOQ_5$, kde Q_5 znamená alkyl s 1 až 5 atómami uhlíka,

R_3 chýba, ak B znamená atóm dusíka, v prípade, že B znamená atóm uhlíka, znamená R_3 atóm vodíka, alkyl s 1 až 8 atómami uhlíka alebo atóm halogénu,

Ar_1 znamená fenyl, prípadne substituovaný atómom halogénu, alkylovým zvyškom, alkoxyskupinou alebo tioalkoxyskupinou vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupinou, karboxyskupinou, skupinou $COOQ_6$ alebo $COSQ_6$, kde znamená Q_6 alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, karboxamidoskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, acetamidoskupinu, nitroskupinu alebo trifluórmetylovú skupinu alebo znamená Ar_1 tienylový zvyšok, furylový, indolylový, naftylový, benzylový alebo cyklohexylový zvyšok alebo

Ar_1 a R_3 spoločne tvoria skupinu,



kde

Xp rovnaké alebo rôzne znamenajú atóm vodíka, alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka alebo atóm halogénu,

q znamená číslo 2 až 4 a

np znamená číslo 1 až 3,

pričom atóm uhlíka fenylového zvyšku je viazaný v polohe 4 heterocyklického zvyšku,

Ar_2 znamená zvyšok dusíkatého aromatického heterocyklického kruhu, pyrimidinyl, chinolyl, izochinolyl, indolyl, izoindolyl, alebo pyridyl, vždy prípadne substituované alkylovým alebo alkoxylovým zvyškom vždy s 1 až 3 atómami uhlíka alebo atómom halogénu,

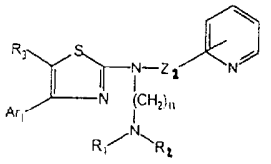
vynález sa týka tiež solí týchto zlúčenín s kyselinami alebo zásadami.

Alkylové, alkylénové, alkoxylové a tioalkoxylové zvyšky môžu byť priame alebo rozvetvené.

Výhodné sú soli s kyselinami a zásadami, prijateľné z farmaceutického hľadiska, ale i ďalšie soli, ktoré umožňujú izoláciu zlúčenín všeobecného vzorca (I) a hlavne ich čistenie.

Z výhodných zlúčenín je možné uviesť tie látky, v ktorých B znamená atóm uhlíka a obzvlášť tiazolové deriváty, v ktorých Ar_1 znamená fenylový zvyšok, substituovaný aspoň v polohe orto- alebo tie zlúčeniny, v ktorých Ar_1 znamená fenylový zvyšok bez substituentu v polohe orto a R_3 znamená atóm halogénu alebo alkylový zvyšok s 1 až 3 atómami uhlíka. W znamená výhodne alkoxyskupinu alebo tioalkoxyskupinu vždy s 1 až 2 atómami uhlíka alebo skupinu $-NR_1R_2$, kde R_1 a R_2 znamenajú nezávisle od seba atóm vodíka alebo alkylový zvyšok s 1 až 4 atómami uhlíka alebo tvorí uvedená skupina nasýtený heterocyklický zvyšok, Z_1 znamená výhodne etylénový alebo propylénový zvyšok.

Výhodnú skupinu zlúčenín všeobecného vzorca (I) je možno vyjadriť všeobecným vzorcom (II)



(II).

kde

R_1 a R_2 znamenajú atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka alebo tvoria s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, pyrolidinylový alebo piperidínový zvyšok,

Z_2 znamená skupinu $-CH_2$ alebo $CHCH_3$,

R_3 znamená atóm vodíka a

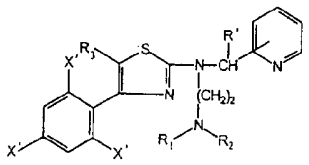
Ar_1 znamená fenylový zvyšok s aspoň jedným substituentom v polohe orto alebo

R_3 znamená atóm chlóru alebo brómu alebo alkylový zvyšok s 1 až 6 atómami uhlíka a

Ar_1 znamená fenyl, prípadne substituovaný atómom halogénu alebo alkylovou skupinou alebo alkoxyskupinou, vždy s 1 až 4 atómami uhlíka a

n znamená celé číslo 2 alebo 3.

Obzvlášť výhodné zlúčeniny je možné vyjadriť všeobecným vzorcom (III)



(III).

kde

R_3 znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu ako chlóru alebo brómu,

R' znamená atóm vodíka alebo metyl,

X' znamená alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka a

R_1 a R_2 znamenajú nezávisle od seba atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka alebo tvoria spoločne s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, pyrolidinylový alebo piperidínový zvyšok alebo pyridylový zvyšok, substituovaný v polohe 2 alebo 3.

Z výhodných zlúčenín je možné uviesť najmä nasledujúce zlúčeniny:

N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2-amino-4-(2,4,6-triizopropyl-fenyl)tiazol,

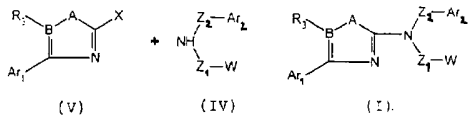
N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2-amino-4-(2,4,6-trimetylfenyl)-tiazol,

N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2-amino-4-(2,4-dichlórfenyl)-5-metyltiazol a -oxazol a

N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2-amino-4-(2,4,6-triizopropylfenyl)-5-chlór (alebo bróm)tiazol.

Ďalším predmetom vynálezu je spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca (I).

Tieto látky je možné získať reakciou sekundárneho amínu všeobecného vzorca (IV), v ktorom jednotlivé symboly majú uvedený význam s heterocyklickou zlúčeninou všeobecného vzorca (V), v ktorom jednotlivé symboly majú uvedený význam až na substituent X, ktorý má nukleofóbnu povahu, ako halogén alebo sulfonát podľa schémy a)



(V) (IV) (I).

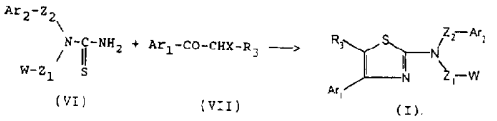
Výhodným významom pre R_3 je atóm halogénu, Ar_1, Ar_2 a W môžu byť v prípade reaktívnych funkčných skupín chránené bežným spôsobom. V prípade, že A znamená atóm kyslíka alebo síry a B znamená atóm uhlíka, znamená X výhodne atóm brómu a reakcia sa vykonáva v aprotickom rozpúšťadle, zvyčajne nepolárnej povahy, napríklad alifatickom alebo aromatickom uhľovodíku, výhodne za prítomnosti bázy na neutralizáciu vznikajúcej kyseliny. V prípade, že A znamená atóm kyslíka alebo síry a B znamená atóm dusíka, je výhodným významom pre X atóm chlóru a reakcia sa vykonáva v inertnom rozpúšťadle, napríklad alkohole, alifatickom alebo aromatickom uhľovodíku, ketóne alebo v chlórovanom rozpúšťadle, ako metylénchloride.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je tiež možné pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca (V) v dvoch stupňoch tak, že sa najprv nechá reagovať primárny amín všeobecného vzorca Ar_2-Z_2NH_2 alebo W-Z_1-NH_2 a potom zodpovedajúci halogenid alebo sulfonát všeobecného vzorca W-Z_1-Y alebo Ar_2-Z_2-Y so sekundárnym amínom, výhodne za prítomnosti bázy. V prípade, že A znamená atóm kyslíka a B znamená atóm dusíka, môže v prvom stupni v zlúčenine V znamenať X skupinu $-CCl_3$.

V prípade, že zlúčenina všeobecného vzorca (I) obsahuje ako heterocyklický zvyšok tiazolový zvyšok, je tiež možné priamo pripraviť vhodne substituovaný aminotiazolový derivát

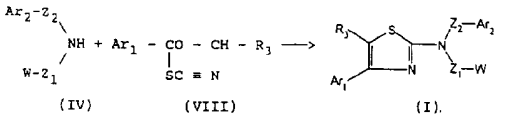
- reakciou vhodne substituovanej tiomočoviny a α-halogenovaným ketónom, alebo
- reakciou sekundárneho amínu s α-tiokyanátketónom

podľa reakčnej schémy b)



(VI) (VII) (I).

kde
W, R_3, Z_1, Z_2, Ar_1 a Ar_2 majú rovnaký význam ako vo všeobecnom vzorci (I), s výnimkou atómu halogénu v prípade R_3 alebo W, pričom v prípade, že Ar_1 a Ar_2 znamenajú reaktívnu skupinu, sú tieto skupiny chránené,
X znamená atóm halogénu, hlavne chlóru alebo brómu, výhodne brómu,
alebo podľa reakčnej schémy c)



(IV) (VIII) (I).

kde
W, R_3, Z_1, Z_2, Ar_1 a Ar_2 majú význam uvedený vo vzorci (I) s výnimkou atómu halogénu pre R_3 alebo W a v prípade, že Ar_1 a Ar_2 znamenajú reaktívne skupiny, sú tieto skupiny chránené zvyčajným spôsobom.

Pri reakcii b) je možné použiť zlúčeniny všeobecného vzorca (VII) po zavedení ochrannej skupiny na karbonylovú skupinu vo forme acetalovej skupiny, táto skupina sa po kondenzácii opäť odstráni. Reakčné podmienky pre tento typ reakcie boli všeobecne opísané v publikácii G. Vernin, Heterocyclic compounds 34, (1), 165 až 269 (1979), J. V. Metzger Ed. J. Wiley and Sons.

Reakcia sa obzvlášť výhodne vykonáva v polárnom rozpúšťadle pri teplote 40 až 100 °C. Z vhodných rozpúšťadiel je možné uviesť alkoholy, ako etanol, metanol alebo izopropanol, alifatické kyseliny, ako kyselinu octovú, nitrily ako acetonitril, étery ako dioxan alebo tetrahydrofurán. Výhodne sa do reakčného prostredia pridáva silná kyselina na urýchlenie priebehu reakcie vzhľadom na to, že v kyslom prostredí nedochádza k degradácii tiomočoviny všeobecného vzorca (VI).

V prípade reakcie c) sa reakcia zlúčenín všeobecných vzorcov (IV) a (VIII) vykonáva za miešania v inertnom rozpúšťadle, napríklad alifatickom alebo aromatickom uhľovodíku niekoľko hodín pri teplote miestnosti, napríklad 20 °C až teplote varu zvoleného rozpúšťadla pod spätným chladičom, výhodne sa reakcia vykonáva pri teplote v rozmedzí 60 až 110 °C.

V prípade, že zlúčeniny všeobecných vzorcov (IV) až (VIII) obsahujú funkcie, ktoré môžu reagovať za reakčných podmienok, použitých na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca (I), je potrebné ich predbežne chrániť. Napríklad v prípade, že W znamená skupinu $-NR_1R_2$ a R_1 a/alebo R_2 znamená atóm vodíka, je možné amínovú funkciu blokovať prevedením na karbamát, hlavne naviazaním terc.-butoxykarbonylovej skupiny, ktorú je možné po skončení reakcie ľahko odstrániť pôsobením bezvodej kyseliny, napríklad kyseliny trifluóroctovej alebo chlorovodíkovej. V prípade, že Ar_1, Ar_2 alebo W obsahujú kyslú skupinu, je možné previesť túto skupinu na ester naviazaním alkylového zvyšku s 1 až 4 atómami uhlíka, ktorý sa potom hydrolyzuje zvyčajným spôsobom v zásaditom alebo kyslom prostredí. V prípade, že Ar_1 alebo Ar_2 obsahujú primárnu aminoskupinu, je možné túto skupinu previesť na acetamidovú skupinu, ktorá sa potom hydrolyzuje v kyslom alebo zásaditom prostredí.

Okrem toho v prípade, že W znamená skupinu $-NR_1R_2$, v ktorej R_2 znamená niektorú zo skupín $CONQ_1Q_2$, $CSNQ_1Q_2$, SO_2Q_3 alebo COQ_3, je možné zlúčeniny všeobecného vzorca (I) pripraviť zo zodpovedajúcich zlúčenín, v ktorých R_2 znamená atóm vodíka.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom R_3 znamená atóm halogénu, je možné pripraviť pôsobením halogénu, napríklad Cl_2, Br_2 alebo Cl na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca (I), v ktorom R_3 znamená atóm vodíka, hlavne sa použije postup, ktorý bol pre tiazolové deriváty opísaný v publikácii J. Am. Chem. Soc. 68, 453 až 458 (1946).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je možné izolovať z reakčného prostredia a čistiť zvyčajným spôsobom s využitím ich fyzikálno - chemických vlastností, hlavne ich bázickej povahy. Niektoré z výsledných látok majú olejovitú povahu a je teda výhodné ich izolovať vo forme adičnej soli s anorganickou alebo organickou kyselinou, prípadne ako hydráty alebo solváty. Soli je možné pripraviť tak, že sa pôsobí kyselinou na zlúčeninu všeobecného vzorca (I) v roztoku v rozpúšťadle, napríklad v alkohole alebo v éteri a vzniknutá soľ sa izoluje vyzrážaním alebo odparením rozpúšťadla. Na soľ je možné previesť všetky aminoskupiny v molekule alebo iba niektoré, čo závisí od použitej kyseliny a od reakčných podmienok.

Aminoskupinu je možné previesť na N-oxid pôsobením vhodného oxidačného činidla, hlavne pôsobením 2-(fenylsulfonyl)-3-fenyl-oxaziridínu spôsobom podľa publikácie J. Org. Chem. 53, str. 5856 (1988).

Za uvedených podmienok nedochádza k oxidácii dusíkového atómu v heterocyklickom zvyšku a atómu dusíka, ktorý tvorí časť substituentu Ar_2.

Väčšina zlúčenín všeobecných vzorcov (IV) až (VIII) sa bežne nedodáva a niektoré z týchto zlúčenín sú nové, je však možné ich pripraviť známymi postupmi alebo postupmi analogickými na výrobu známych zlúčenín.

Sekundárne amíny všeobecného vzorca (IV) je možné pripraviť z primárnych amínov všeobecných vzorcov Ar_2-Z_2-NH_2 alebo W-Z_1-NH_2, v ktorých sú reaktívne skupiny prípadne chránené

- reakciou s nukleofilným substituentom tak, že sa s primárnym amínom vzorca Ar_2-Z_2-Y alebo W-Z_1-Y, v ktorom Y znamená sulfonátovú skupinu $-ZSO_3-$ v ktorej Z znamená alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenyl, prípadne substituovaný,
- kondenzáciou primárneho amínu s ketónom alebo aldehydom za prítomnosti dehydratačného prostredia s následnou redukciou vytvoreného amínu zvyčajne tak, že sa pôsobí hydridom kovu alebo vodíkom za prítomnosti katalyzátora, napríklad paládia podľa reakčnej schémy d)

$$R_4NH_2 + R_5COR_6 > R_4\text{-}N = CR_5R_6 > R_4\text{-}NH\text{-}CHR_5R_6 \quad (IV),$$

kde buď

R_4	znamená $-Z_2Ar_2$ a
$-CHR_5R_6$	znamená $-Z_1W$, alebo
R_4	znamená $-Z_1W$ a
$-CHR_5R_6$	znamená $-Z_2Ar_2$,

spôsobom podľa publikácie Methoden Org. Chemie IV (1d) 355 - 363 (1981).

Ketóny všeobecného vzorca (VII) je možné pripraviť halogenáciou ketónov všeobecného vzorca $Ar_1COCH_2R_3$, z ktorých rad sa bežne dodáva alebo ich možno pripraviť Friedel - Craftsovou reakciou medzi Ar_1H a R_3CH_2COCl za prítomnosti Lewisovej kyseliny.

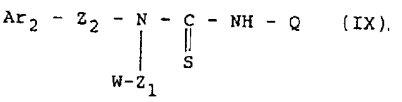
Je napríklad možné pripraviť α-brómované ketóny zo zlúčeniny všeobecného vzorca $Ar_1COCH_2R_3$, obzvlášť pôsobením brómu v rozpúšťadle, napríklad v ky-

seline octovej, tetrachlórmetáne alebo éteri, napríklad etyléteri alebo pôsobením bromidu meďnatého spôsobom podľa publikácie J. Org. Chem. 29, str. 3459 až 3461 (1964), ďalej pôsobením kvartérneho amóniumbromidu spôsobom podľa publikácie Bull. Chem. Soc. Japan 60, 1159 až 1160 a 2667 až 2668 (1987), α-chlórované ketóny je možné získať pôsobením dichlórjodičnanu amónneho spôsobom podľa publikácie Synthesis, str. 545 až 546 (1988).

V niektorých prípadoch je výhodné pripraviť α-brómované ketóny Friedel - Craftsovou reakciou medzi aromatickým derivátom všeobecného vzorca Ar_1H a chloridom kyseliny R_3-CHBr-COCl spôsobom podľa publikácie Methoden der Org. Chemie VII (2a), str. 110 až 132 (1977).

Konečne v prípade, že R_3 znamená atóm vodíka, je možné vychádzať z chloridu kyseliny Ar_1COCl, na tento chlorid sa pôsobí diazometánom, reakčný produkt, ktorým je diazoketón, sa hydrolyzuje pôsobením vodíkatej kyseliny spôsobom podľa Org. Synth. Coll. zv. 3, str. 119 až 120.

Tiomočoviny všeobecného vzorca (VI) je možné pripraviť cez zlúčeninu všeobecného vzorca (IX)



(IX),

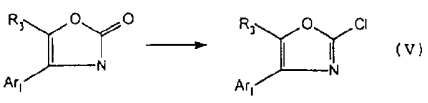
kde jednotlivé symboly majú význam, uvedený vo vzorci (I), táto látka je výsledkom reakcie medzi sekundárnym amínom všeobecného vzorca (IV) a izotiokyanátom všeobecného vzorca Q-N=C=S, kde Q znamená acylový zvyšok, ľahko odštiepiteľný v kyslom prostredí, hlavne acetyl, benzoyl alebo pivaloyl, výhodne pivaloyl. Zlúčeninu všeobecného vzorca Q-N=C=S je možné pripraviť pôsobením chloridu karboxylovej kyseliny na tiokyanát kovu v bezvodom rozpúšťadle, napríklad acetónu alebo metyletylketónu.

Získa sa zlúčenina vzorca (VI), napríklad pôsobením silnej kyseliny na zlúčeninu vzorca (IX), je možné postupovať tak, že sa použije vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej pri teplote 10 až 100 °C, výhodne sa použije 12 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej.

Tiokyanátketóny všeobecného vzorca (VIII) je možné získať pôsobením tiokyanátu kovu na zodpovedajúci α-halogenovaný keton všeobecného vzorca (VII) v bezvodom rozpúšťadle podľa publikácie Tcherniac, Heterocyclic compounds 34 (1), str. 271 až 273 (1979).

2-Halogéntiazoly všeobecného vzorca (V), v ktorom A znamená atóm síry a B znamená atóm uhlíka, je možné pripraviť tak, že sa v bezvodom prostredí pôsobí kyselinou halogenovodíkovou na roztok tiokyanátketónu všeobecného vzorca (VIII) spôsobom podľa publikácie Heterocyclic Compounds 34 (1), str. 273 až 276 (1979).

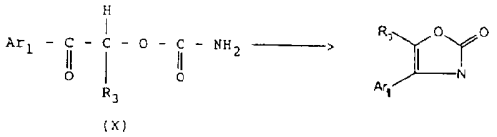
2-Halogenoxazoly všeobecného vzorca (V), v ktorom A znamená atóm kyslíka a B znamená atóm uhlíka, je možné pripraviť z oxazolín-2-ónu, hlavne pôsobením fosforylchloridu za prítomnosti terciárneho amínu podľa reakčnej schémy e)



(V)

spôsobom, opísaným v publikácii Chem. Ber. 92, 1928 (1959).

Oxazolinóny je možné získať spôsobom podľa súhrnnej publikácie Y. S. Rao a R. Filler, Heterocyclic Compounds 45, str. 660 až 665 (1986), I. U. Turchi, Ed. J. Wiley and Sons. Tieto látky je hlavne možné získať cyklodehydratáciou karbamátov všeobecného vzorca (X), podľa reakčnej schémy f),



(X)

karbamáty je možné tiež získať tak, že sa vychádza z α-hydroxylovaných ketónov všeobecného vzorca Ar_1-COCHCOH-R_3.

5-Chlór-1,2,4-tiadiazol je možné získať pôsobením perchlórmetylmerkaptanu na amidín $Ar_1C(NH)NH_2$, tento postup bol opísaný hlavne v publikácii Chem. Ber., 90, 182 až 187 (1957).

5-Chlór-1,2,4-oxadiazol je možné získať pôsobením chloračného činidla na 1,2,4-oxazolín-5-ón, hlavne pôsobením oxychloridu fosforečného za prítomnosti amínu, hlavne podľa publikácie Yakugaku Zasshi 84, 1061 až 1064 (Chem. Abs. 62, 5270d).

Konečne 5-trichlórmetyl-1,2,4-oxadiazolu je možné pripraviť pôsobením anhydridu kyseliny trichlóroctovej na amidoxim $Ar_1C(NOH)NH_2$ podľa publikácie Helv. Chem. Acta 46, 1067 až 1073 (1963).

Spôsob výroby medziproduktov i zlúčenín všeobecného vzorca (I) a tiež fyzikálno - chemické vlastnosti týchto látok budú uvedené v príkladovej časti.

Odborník môže ľahko zvoliť najvhodnejší spôsob výroby určitej zlúčeniny všeobecného vzorca (I) tak, že berie ohľad na dostupnosť východiskových látok, na reaktivitu medziproduktov a ich stálosť.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich soli sú antagonisty PAF- acéteru. Tento fosfolipid je biologický mediátor, ktorého chemická štruktúra bola stanovená v roku 1979. Ide o 1-0-hexadecyl-2-0-acetyl-sn-glycero-3-fosforylcholín. Uvoľňovanie tejto látky bazofilnými bunkami v priebehu anafylaktických reakcií však bolo preukázané už v roku 1972. Tento mediátor má celý rad fyziologických účinkov, niektorými z nich je zvýšené zhlukovanie krvných doštičiek, konstrikčný účinok na hladké svaly a na priedušky, zápalové účinky a zníženie krvného tlaku.

V publikácii ISI Atlas of Science: Pharmacology 1 (3), str. 187 až 198 (1987) sa uvádzajú fyziologické účinky PAF a liečebné použitie antagonistov tohto fosfolipidu pri rôznych patologických stavoch, kde uvedená látka zvyčajne zhoršuje celkový stav.

Sú známe rôzne metódy na preukázanie účinku, antagonizujúceho účinok PAF.

In vitro je možné študovať inhibíciu zhlukovania krvných doštičiek králika, ktoré bolo vyvolané PAF-acéterom spôsobom, ktorý bol opísaný v publikácii Thrombosis Research 41, 211 až 226 (1986). Pri vykonávaní tejto skúšky bolo možné preukázať hodnotu IC_{50} (koncentrácie, spôsobujúce inhibíciu zhlukovania doštičiek, ktoré bolo vyvolané PAF v koncentrácii $4x10^{-10}$ M, a to na 50 %) pre zlúčeniny z príkladov 2, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 25, 26, 27, 34, 35, 41, 43, 47, 48, 50, 51, 53, 56, 58, 59, 68, 72, 74, 76, 77, 79, 81, 89, 90, 91, 93, 94

a 97 približne 10^{-9} M a pre zlúčeniny z príkladov 1, 6, 9, 12, 18, 19, 20, 22, 23, 28, 29, 30, 32, 36, 38, 39, 52, 55, 57, 60, 61, 62, 64, 70, 71, 78, 80, 82, 83, 92 a 96 nižšie alebo rovné 10^{-6} M.

Za rovnakých podmienok má účinná látka, označovaná WEB 2086, opísaná v publikácii J. Pharmacol. Exper. Therap. 241, 974 - 981 (1987) hodnotu CI_{50} veľkosti $5x10^{-8}$. Z najúčinnejších látok, ktorých CI_{50} je rádu 10^{-9} M a ktoré súčasne majú dlhotrvajúci účinok ako zlúčenina WEB 2086, je možné uviesť opísanú zlúčeninu všeobecného vzorca (II).

Za rovnakých podmienok sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v koncentrácii 10^{-4} M neúčinné proti zhlukovaniu doštičiek, ktoré bolo vyvolané kyselinou arachidónovou v koncentrácii 10^{-4} M alebo 5'-adenozíndifosfátom v koncentrácii 10^{-5} M.

Účinnosť antagonistov je možné preukázať tiež na zvierati, napríklad pri kŕčoch priedušiek u morčaťa spôsobom podľa publikácie Thromb. Haemostas. 56 (1) 40 až 44 (1986) a tiež pri ochrane proti smrteľnému systemickému šoku u myši podľa publikácie J. Pharmacol. Exp. Ther. 247 (2), 617 až 623 (1988).

Ako príklad je možné uviesť, že zlúčeniny všeobecného vzorca (III) spôsobia úplnú inhibíciu kŕča priedušiek, ktorá bola vyvolaná podaním vnútrožilnej injekcie 100 ng/kg PAF, pokiaľ sú podané jednu hodinu pred injekciou alebo vnútrožilne v dávke 1 mg/kg alebo perorálne v dávke 3 mg/kg. Tieto látky znižujú na 50 % mortalitu myší, a to v prípade, že sú podané hodinu pred vnútrožilným podaním 100 µg/kg PAF, dávka inhibítora je rádu 0,5 mg/kg vnútrožilne a 10 mg/kg perorálne. Tieto látky, najmä N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2-amino-4-(2,4-6 -triizopropylfenyl)tiazol spôsobia úplnú inhibíciu kŕča priedušiek u morčaťa v dávke 1 mg/kg vnútrožilne alebo 3 mg/kg perorálne, účinok trvá dlhšie ako 96 hodín.

Nasledujúce látky sú schopné v dávke 5 mg/kg perorálne uchrániť myš pred smrteľným systemickým šokom, ktorý bol vyvolaný PAF v dávke 100 µg/kg.
N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2-amino-4-(2,4-6-trimetylfenyl)-tiazol,
N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2-amino-4-(2,4,6-triizopropylfenyl)-5-chlór (alebo 5-bróm)tiazol a
N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2-amino-4-(2,4-dichlórfenyl)-5-metyltiazol alebo -oxazol.

Vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov, ktoré ako svoju účinnú zložku obsahujú aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca (I) alebo jej soľ, prijateľnú z farmaceutického hľadiska spolu s bežnými pomocnými látkami, ktoré sa zvyčajne používajú na perorálne, rektálne alebo parenterálne podanie alebo na podanie sliznicou. Dávky závisia od typu a zlúčeniny, povahy a závažnosti ochorenia, od spôsobu podania a od stavu chorého. Zvyčajne sa pri perorálnom podaní u dospelého pohybuje jednotlivá dávka v rozmedzí 5 až 50 mg, pri vnútrožilnom podaní 0,05 až 10 mg, tieto dávky sa volia v závislosti od farmakologického účinku, ktorý bol preukázaný na zvierati bez toxických prejavov.

Farmaceutické prostriedky s obsahom zlúčenín všeobecného vzorca (I) je možné použiť na liečenie astmy, niektorých alergických alebo zápalových stavov, kardiovaskulárnych ochorení, ako sú arterioskleróza, trombózy, znížený krvný tlak a arytmia, nedostatočné krvné zásobovanie mozgu a srdečného svalu a u rôznych ľadvinových ochorení, napríklad pri zápale ľadvín. Okrem toho je tieto zlúčeniny možno použiť ako antikoncepčné látky.

Ďalej budú najprv opísané spôsoby výroby medziproduktov všeobecných vzorcov (IV) až (VIII). Uvedené teploty topenia sú zistené okamžité teploty. Teploty varu boli zvyčajne merané v priebehu destilácie, ktorá bola vykonávaná za zníženého tlaku.
Amíny všeobecného vzorca (IV)

A.) N,N-diizopropyl-N'-(3-pyridylmetyl)-etándiamín
($R_1 = R_2 = CH(CH_3)_2$, $Z_1 = (CH_2)_2$, $Z_2 = CH_2$, $Ar_2 =$ = 3-pyridyl)

V inertnej atmosfére sa pridá 16,9 g, 3-pyridylkarboxaldehydu k roztoku 25 g N,N,-diizopropyletándiamínu v 150 ml toluénu za prítomnosti molekulového sita 4A.

Po jednej hodine státia pri teplote miestnosti sa molekulové sito odfiltruje a rozpúšťadlo sa odparí pri teplote 30 °C za zníženého tlaku. Olejovitý odparok sa rozpustí v 150 ml bezvodého metanolu a roztok sa ochladí na teplotu 0 až 10 °C. Potom sa po častiach pridá 6 g hydroborátu sodného a zmes sa nechá otepliť na teplotu miestnosti. Po niekoľkých hodinách miešania sa do reakčnej zmesi pridá 10 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej a potom sa pridáva vodný roztok hydroxidu sodného s koncentráciou 10N až do pH 8, potom sa výsledný produkt extrahuje metyléndichloridom. Organická fáza sa vysuší síranom sodným, sfiltruje a odparí do sucha za zníženého tlaku pri teplote 70 °C. Získaný olej sa destiluje vo vákuu. Týmto spôsobom sa získa 30,1 g výsledného produktu, teplota varu tohto produktu je 115 °C pri tlaku 5 Pa.

B.) N,N-dimetyl-N'-(pyridyl-3-metyl)-etándiamín
($R_1 = R_2 = CH_3$, $Z_1 = (CH_2)_2$, $Z_2 = CH_2$, $Ar_2 =$ 3-pyridyl)

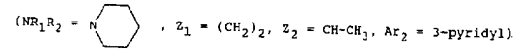
V inertnej atmosfére sa pridajú 4 g N,N-dimetyletándiamínu k ochladenému roztoku 4,7 g 3-pyridín-karboxaldehydu v 40 ml absolútneho etanolu v prítomnosti molekulového sita 4A.

Po 1 hodine státia pri teplote miestnosti sa molekulové sito odfiltruje a k roztoku, ochladenému na teplotu 0 až 10 °C sa pridá 1,82 g hydroborátu sodného. Po 12 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa reakčná zmes zahustí za zníženého tlaku a k odparku sa pridá 10 ml 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej, potom sa pridáva ešte koncentrovaný roztok hydroxidu draselného až do pH vyššieho ako 8, potom sa reakčná zmes extrahuje dietyléterom. Organická fáza sa vysuší a rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku. Získaný olej sa destiluje vo vákuu. Získa sa 5,4 g očakávaného produktu s teplotou varu 84 °C pri tlaku 40 Pa.

C.) N,N-dimetyl-N'-[1-(3-pyridyl)-etyl]-etándiamín
($R_1 = R_2 = CH_3$, $Z_1 = (CH_2)_2$, $Z_2 = CHCH_3$, $Ar_2 =$ 3-pyridyl)

Na teplotu varu pod spätným chladičom sa 5 hodín zahrieva v banke, opatrenej Dean Starkovým prístrojom 30 g 3-acetylpyridínu, 28,4 g N,N-dimetyletándiamínu a 20 mg kyseliny p-toluénsulfónovej v 300 ml bezvodého benzénu. Zmes sa odparí za zníženého tlaku pri teplote 50 °C a olejovitý zvyšok sa rozpustí v 300 ml bezvodého metanolu, potom sa pri teplote nižšej ako 10 °C pridá 10 g hydroborátu sodného a reakčná zmes sa spracováva rovnakým spôsobom ako v odstavci A. Po destilácii sa získa 38 g výsledného produktu s teplotou varu 96 °C pri tlaku 60 Pa.

D.) N-(piperidínetyl)-N-[1-(3-pyridyl)etyl]amín



Na teplotu varu pod spätným chladičom sa v banke, opatrenej Dean Starkovým prístrojom, 3 hodiny zahrieva 7,26 g 3-acetylpyridínu, 8 g piperidínetylamínu, 0,2 g kyseliny p-toluénsulfónovej v 100 ml toluénu. Zmes sa odparí do sucha za zníženého tlaku pri teplote 60 °C a olejovitý zvyšok sa rozpustí v 100 ml bezvodého metanolu. Potom sa pri teplote 5 °C pridá po častiach 2,3 g hydroborátu sodného. Zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti, potom sa pridá 10 ml acetónu na rozloženie prebytku borohydridu a po 15 minútach sa pridá 15 ml 5N roztoku hydroxidu sodného. Zmes sa odparí za zníženého tlaku a odparok sa extrahuje 3 x 50 ml metyléndichloridu. Organická fáza sa vysuší síranom horečnatým, sfiltruje a odparí za zníženého tlaku. Týmto spôsobom sa po destilácii získa 11,5 g očakávaného výsledného produktu s teplotou varu 115 °C pri tlaku 42 Pa.

E.) N,N-[di-1-(3-pyridyl)-etyl]-amín

(W = 3-pyridyl, $Z_1 = Z_2 = CHCH_3$, Ar_2 = 3-pyridyl)

Pri teplote 5 °C sa po častiach pridá 8,8 g kyánhydroborátu sodného k roztoku 24,3 g 3-acetylpyridínu a 157 g octanu amónneho v 600 ml metanolu a zmes sa nechá otepliť na 20 °C. Približne po 14 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa do prostredia pridá 50 g 3-acetylpyridínu a po ďalších niekoľkých hodinách micšania sa pri teplote 5 °C pridá ešte 5 g kyánhydroborátu sodného. Zmes sa nechá otepliť na teplotu miestnosti a po približne 14 hodinách miešania sa zmes odparí do sucha pri teplote 50 °C. Odparok sa za horúca okyslí až na pH približne 2, pridaním 12 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej, roztok sa sfiltruje a pH filtrátu sa upraví na približne 8, pridaním 10N vodného roztoku hydroxidu sodného. Vodná fáza sa extrahuje etylacetátom a po vysušení sa organická fáza oddelí, rozpúšťadlo sa odparí a olejovitý zvyšok sa destiluje vo vákuu pri teplote 140 °C a tlaku 21 Pa. Získa sa 32 g amínu. Hydrochlorid sa pripraví pôsobením kyseliny chlorovodíkovej na tento amín v 400 ml izopropanolu a topí sa pri 250 °C. Obidva diastereoizoméry je možné oddeliť frakčným zrážaním z vodného metanolu.

F.) N,N-dimetyl-N'-[2-(3-pyridyl)-etyl]-etándiamín

($R_1 = R_2 = CH_3$, $Z_1 = (CH_2)_2$, $Z_2 = (CH_2)_2$, Ar_2 = 3-pyridyl)

30 hodín sa na teplotu 60 °C zahrieva 11 g 2-chlóretyl-3-pyridínhydrochloridu, 16,3 g N,N-dimetyletándiamínu, 18,5 g hydrogenuhličitanu sodného a 13 g jodidu draselného v 150 ml etanolu. Rozpúšťadlo sa odparí, odparok sa rozpustí v 100 ml vody a potom sa pridáva 10N roztok hydroxidu sodného až do pH 8. Potom sa vodná fáza extrahuje 3 x 80 ml etylacetátu. Organické fázy sa spoja, vysušia sa síranom horečnatým, sfiltrujú a odparia za zníženého tlaku. Olejovitý zvyšok sa destiluje, čím sa získa 6,7 g očakávaného produktu s teplotou varu 100 až 107 °C pri tlaku 10 Pa.

G.) N-(terc.-butylkarbonyl)-N-metyl-N'-(3-pyridylmetyl]--etándiamín

($R_1 = CH_3$, R_2 = terc. C_4H_9OCO, $Z_1 = (CH_2)_2$, Z_2 = $= CH_2$, Ar_2 = 3-pyridyl)

Za miešania sa k zmesi 6 g N-metyl-N'-(3-pyridylmetyl)-etándiamínu, 95 ml dioxanu, 20 ml vody a 1,74 g oxidu horečnatého veľmi pomaly pri teplote 3 °C pridá 5,9 g di-terc.-butyldikarbonátu v 60 ml dioxanu. Po 15 minútach sa pridá 15 ml 2N roztoku hydroxidu sodného, vzniknutá zrazenina sa oddelí a filtrát sa odparí do sucha za zníženého tlaku. Odparok sa rozpustí v 200 ml etylacetátu, vysuší sa uhličitanom draselným a rozpúšťadlo sa po odfiltrovaní pevného podielu odparí do sucha. Olejovitý zvyšok sa čistí chromatografiou na oxide kremičitom, materiál sa vymýva etyléterom a potom zmesou metyléndichloridu a metanolu v objemovom pomere 95 : 5. N,N'-dikarbamát sa vymyje ako prvý, potom sa vymýva približne 3,9 g výsledného produktu a nakoniec karbamát, vytvorený na dusíkovom atóme, ktorý nesie metylpyridylovú skupinu.

H.) N-(3-pyridylmetyl]-N'-(terc.-butylkarbonyl)etándiamín

(R_1 = H, R_2 = terc.-C_4H_9OCO, $Z_1 = (CH_2)_2$, Z_2 = $= CH_2$, Ar_2 = 3-pyridyl)

2,92 g 3-pyridylkarboxaldehydu sa pridá k roztoku 4,82 g N-(terc.-butoxykarbonyl)etándiamínu v 50 ml toluénu, ochladenému na 5 °C za prítomnosti dehydratačného činidla (molekulové sito 4A).

Diamín je možné pripraviť spôsobom, opísaným v publikácii J. Med. Chem. 31, 898 (1988). Po 4 hodinách státia pri teplote miestnosti sa molekulové sito odstráni a rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku. Olejovitý zvyšok sa potom rozpustí v 30 ml bezvodého metanolu, roztok sa ochladí na teplotu v rozmedzí 0 až 5 °C a pridá sa 0,68 g borohydridu sodíka. Po 2 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa do prostredia pridá 10 ml acetónu a potom sa rozpúšťadlo odparí za zníženého tlaku. Odparok sa rozpustí v 50 ml metyléndichloridu nasýteného vodou s 0,5 g hydroxidu draselného. Organická fáza sa vysuší, rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku a odparok sa chromatografuje na oxide kremičitom. Stĺpec sa vymýva zmesou metylénchloridu a metanolu v objemovom pomere 90 : 10.

Týmto spôsobom sa izoluje 5,1 g amínu v olejovitej forme.

Podobným spôsobom, je možné pripraviť tiež amíny, ktorých zloženie a fyzikálno-chemické vlastnosti sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 1.

Tabuľka 1

Amíny vzorca (IV) bis: $R_4NHCHR_5R_6$			
R_4	R_5	R_6	Teplota varu °C/Pa
N,N-2-dimetylaminoetyl	2-pyridyl	H	99 až 101/70
N,N-2-dimetylaminoetyl	4-pyridyl	H	110/70
N,N-2-dimetylaminoetyl	4-pyridyl	CH_3	80/40
N,N-4-dimetylaminobutyl	3-pyridyl	H	137/50
N,N-1-dimetylamino-2-propyl	3-pyridyl	H	113/40
N,N-3-dimetylaminopropyl	3-pyridyl	H	103 až 108/10
N,N-3-dimetylaminopropyl	3-pyridyl	CH_3	107 až 110/20
3-morfolinopropyl	3-pyridyl	H	140/2
3-(1-imidazolyl)propyl	3-pyridyl	H	175/5
3-(1-imidazolyl)propyl	3-pyridyl	CH_3	169/10
N,N-2-dimetylaminoetyl	3-pyridyl	H	104/10
N,N-2-dimetylaminoetyl	3-pyridyl	CH_3	103/6
N,N-2-diizopropylaminoetyl	3-pyridyl	CH_3	116/7
N,N-2-dibutylaminoetyl	3-pyridyl	CH_3	143/2
2-(1-pyrolidinyl)etyl	3-pyridyl	H	115 až 117/80
2-(1-pyrolidinyl)etyl	3-pyridyl	CH_3	127/70
2-morfolínetyl	3-pyridyl	H	123/5
2-morfolínetyl	3-pyridyl	CH_3	130/4
2-piperidínetyl	3-pyridyl	H	114/52
4-metyl-2-piperazinyletyl	3-pyridyl	H	170 až 175/3
N-metyl-N-fenyl-2-aminoetyl	3-pyridyl	H	135/4
(1-etyl)-2-pyrolidinyletyl	3-pyridyl	CH_3	115/70
2-pyridylmetyl	3-pyridyl	H	135/4

Tabuľka 1 - pokračovanie

Amíny vzorca (IV) bis: $R_4NHCHR_5R_6$			
R_4	R_5	R_6	Teplota varu °C/Pa
3-pyridylmetyl	3-pyridyl	H	142/5
N,N-4-dimetylaminofenyl	3-pyridyl	H	160 až 166/40
N,N-2-dimetylaminoetyl	3-chinolyl	H	165 až 170/40
N,N-2-dimetylaminoetyl	(N-metyl)--3-indolyl	H	140/5
N,N-2-dimetylaminoetyl	(2-chlór)--3-pyridyl)	H	126/120
2-metoxyetyl	3-pyridyl	H	78/94
2-etyltioetyl	3-pyridyl	H	70/13
N,N-dimetylkarbamoylmetyl	3-pyridyl	H	142/4

Tiomočoviny vzorca (VI)

I.) N-(N',N'-2-dimetylaminoetyl)-N-(3-pyridylmetyl)tiomočovina
($R_1 = R_2 = CH_3$, $Z_1 = (CH_2)_2$, $Z_2 = CH_2$, Ar_2 = 3--pyridyl)

i) pivaloylizotiokyanát

18,7 g pivaloylchloridu sa pomaly pridá k suspenzii 15,1 g tiokyanátu draselného v 150 ml bezvodého acetónu, ochladeného na 4 °C. Zmes sa nechá stáť 3 hodiny pri tej istej teplote.

ii)- Do prostredia z predchádzajúceho stupňa sa pomaly pridá 20 g N-(2-dimetylaminoetyl)-N-(3-pyridylmetyl)amínu, pričom teplota sa udržiava pod 10 °C. Potom sa zmes 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti, potom sa odparí do sucha za zníženého tlaku pri teplote 60 °C a odparok sa rozpustí v metyléndichloride, potom sa roztok premyje zriedeným roztokom amoniaku a potom sa rozpúšťadlo odparí za zníženého tlaku. Olejový zvyšok sa rozpustí v 100 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej, ktorá sa 1 hodinu zahrieva na 80 °C. Po ochladení sa roztok upraví na pH 8, pridaním ľadového roztoku amoniaku a potom sa extrahuje troma podielmi metyléndichloridu. Podiely sa spoja, vysušia sa síranom horečnatým, pevný podiel sa oddelí a roztok sa odparí za zníženého tlaku pri teplote 60 °C. Získa sa 41 g oleja, ktorý je možné použiť samotný v nasledujúcom stupni. Tento olej bol čistený chromatografiou na oxide kremičitom pri použití metyléndichloridu a metanolu v objemovom pomere 8 : 2. Čistý produkt bol získaný kryštalizáciou etylacetátu, jeho teplota topenia je 104 °C.

Tiomočoviny, ktoré sú medziproduktmi na syntézu výsledných látok, je možné pripraviť rovnakým spôsobom. Tieto látky sú spolu s teplotou topenia uvedené v nasledujúcej tabuľke 2.

Tabuľka 2

Tiomočoviny

WZ_1	Ar_2-Z_2	Teplota topenia °C
2-pyridylmetyl	3-pyridylmetyl	143
3-pyridylmetyl	3-pyridylmetyl	140
N,N-2-dimetylaminoetyl	2-(3-pyridyl)etyl	89
N,N-2-dietylaminoetyl	3-pyridylmetyl	78
N,N-2-diizopropylaminoetyl	3-pyridylmetyl	86
N,N-2-diizopropylaminoetyl	1-(3-pyridyl)etyl	122
2-(1-piperidinyl)etyl	3-pyridylmetyl	107
2-morfolínetyl	3-pyridylmetyl	136 až 137
2-morfolínetyl	1-(3-pyridyl)etyl	145 až 146
N,N-3-dimetylaminopropyl	3-pyridylmetyl	70
N,N-3-dimetylaminopropyl	1-(3-pyridyl)etyl	90
3-morfolínpropyl	3-pyridylmetyl	146

Tabuľka 2 - pokračovanie

Tiomočoviny

WZ_1	Ar_2-Z_2	Teplota topenia °C
3-(1-imidazolyl)propyl	3-pyridylmetyl	136 až 138
N,N-4-dimetylaminofenyl	3-pyridylmetyl	180
N,N-4-dimetylaminobutyl	3-pyridylmetyl	82
N,N-2-dimetylaminoetyl	(2-chlór)-3--pyridylmetyl	162

Alfa-brómketóny vzorca (VII)

J.) (2,4,6-Trimetyl)-7-(2-bróm)etanón
(VII: $Ar_1 = 2,4,6\text{-}(CH_3)_3C_6H_2$, R_3 = H, X = Br)

52 g brómu sa pri teplote 10 °C pomaly pridáva k roztoku 50 g (2,4,6-trimetylfenyletyl)etanónu v 100 ml kyseliny octovej. Po 1 hodine miešania pri teplote 10 °C a 2 hodinách pri teplote 20 °C sa reakčná zmes vleje do toho istého objemu zmesi vody a ľadovej drviny a extrahuje sa etyléterom. Organická fáza sa zleje, premyje sa 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a potom vodou, vysuší sa síranom horečnatým a odparí do sucha za zníženého tlaku pri teplote 60 °C. Získa sa 66 g oleja, ktorý sa čistí destiláciou alebo sa nechá prekryštalizovať z pentánu pri teplote -20 °C. Teplota topenia je nižšia ako 50 °C.

K.) (2-Trifluórmetyl)-fenyl-(2-bróm)etanón
(VII: $Ar_1 = (CF_3)\text{-}2C_6H_4$, R_3 = H, X = Br)

V atmosfére inertného plynu sa pridá 28,2 g jemne drvcného bromidu meďnatého pri teplote varu pod spätným chladičom k roztoku 8,5 g (2-trifluórmetyl)fenyletanónu v 25 ml etylacetátu a 25 ml chloroformu. Reakčná zmes sa 3 hodiny udržiava na teplote varu pod spätným chladičom, potom sa pevný podiel oddelí a filtrát sa zahustí a potom sa destiluje za zníženého tlaku. Týmto spôsobom sa získa 10,7 g ketónu. Teplota varu je 80 °C/3 Pa.

L.) (2,4,6-triizopropyl)-fenyl-(2-bróm)etanón
(VII: $Ar_1 = 2,4,6\text{-}[(CH_3)_2CH]\text{-}C_6H_2$, R_3 = H, X = Br)

V atmosfére inertného plynu sa pri teplote 0 °C pridá k suspenzii 16,5 g bezvodého chloridu hlinitého v 200 ml 1,2-dichlóretánu, roztoku 1,3,5-triizopropylbenzénu, a to 25 g tejto látky v 50 ml 1,2-dichlóretánu.

Po 30 minútach miešania pri tejto teplote sa do reakčného prostredia pomaly pridá 20,7 g brómacetylchloridu a potom sa zmes nechá otepliť na teplotu miestnosti. Po 5 hodinách miešania sa reakčná zmes vleje do dvoch objemov zmesi vody a ľadovej drviny v pomere 50 : 50. Po 15 minútach sa pridá jeden objem metyléndichloridu, organická fáza sa zleje, premyje sa 6 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, potom premyje vodou a vysuší síranom horečnatým. Po odparení rozpúšťadla pri teplote 70 °C sa olejový zvyšok čistí destiláciou za zníženého tlaku. Teplota varu je 116 až 124 °C pri tlaku 1 Pa. Týmto spôsobom sa získa 29,8 g ketónu s teplotou topenia v rozmedzí 56 až 58 °C.

M.) (2,4-Dimetyl-6-metoxy)-fenyl-(2-bróm)etanón
(VII: $Ar_1 = 2,4\text{-}(CH_3)_2(OCH_3)\text{-}C_6H_2$, R_3 = H, X = = Br)

i) Pri teplote nižšej ako 10 °C sa pridá 2,9 g acetylchloridu k zmesi 3,5-dimetylanizolu a 4,9 g bezvodého chloridu hlinitého v 50 ml 1,2-dichlóretánu. Po 3 až 4 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa reakčná zmes vleje do 2 objemov zmesi vody a ľadovej drviny. Potom sa pridá 1 objem metylénchloridu a organická fáza sa

oddelí, vysuší a odparí za zníženého tlaku pri teplote 60 °C. Olejovitý zvyšok sa čistí destiláciou za zníženého tlaku. Teplota varu je 81 °C pri tlaku 50 Pa.
ii) Získaný keton sa brómuje bromidom meďnatým spôsobom podľa stupňa K. Teplota topenia je 68 °C.

N.) (3,5-Di-terc.butyl-4-hydroxy)-fenyl-3-metyl-(2--bróm)-1-butanón

Tento keton sa získa spôsobom podľa odstavca M, východiskovou látkou je izovalerylchlorid. Teplota topenia produktu je 110 °C. Hydroxylovaný keton, ktorý je medziproduktom, sa topí pri teplote 109 °C.

O.) 3,5-Dimetyl-4-(2-bróm-1-oxoetyl)-acetanilid (VII: Ar_1 = 3,5$(CH_3)_2$-4-(NH-$COCH_3$)-C_6H_2, R_3 = H, X = Br)

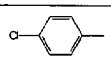
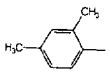
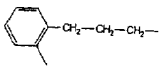
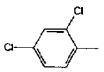
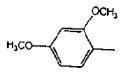
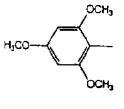
Pri teplote -5 °C sa pomaly pridá k roztoku 3,4 g 3,5--dimetyl-4-acetylacetanilidu pripraveného podľa publikácie J. Org. Chem. 18, 496 až 500 (1963) v 40 ml tetrahydrofuránu, celkom 6,24 g fenyltrimetylamóniumtribromidu v roztoku v 40 ml tetrahydrofuránu.

Po 30 minútach pri teplote 5 °C sa pri 20 °C pridajú 3 ml vodného roztoku hydrogensiričitanu sodného s koncentráciou 0 až 5 % a 30 ml vody. Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa extrahuje 30 ml etyléteru. Rozpúšťadlo sa odparí, čím sa izolujú 3 g produktu s teplotou topenia 142 °C.

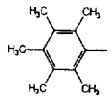
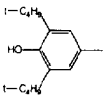
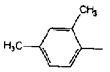
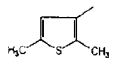
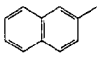
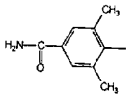
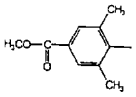
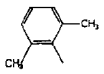
P.) 3,5-Dimetyl-4-(2-bróm-1-oxoetyl)-benzonitril (VII: Ar_1 = 3,5$(CH_3)_2$-4-(CN)-C_6H_2, R_3 = H, X = Br)

Pri -5 °C sa pomaly pridá 4,6 g brómu k roztoku 4 g 4-acetyl-3,5-dimetylbenzonitrilu (J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, str. 943 až 949 (1988) v 10 ml etyléteru a 5 ml dioxanu. Zmes sa nechá otepliť, 1 hodinu sa mieša a pridá sa 15 ml nasýteného roztoku chloridu amónneho. Rozpúšťadlo z organickej fázy sa odparí za zníženého tlaku, získa sa 4,8 g produktu, teplota topenia je 76 °C. Podobne je možné získať i α-brómketón z tabuľky 3, ktorý je možné použiť i v surovom stave.

Tabuľka 3 Ar_1-CO-CHBr-R_3

Ar_1	R_3	Postup	Fyzikálna konštanta
	CH_3	I	F = 77 °C
	CH_3	I	Eb = 74 °C/35 Pa
		I	Eb = 120 °C/45 Pa
	$n\text{-}C_6H_{13}$	J	Eb = 110 °C/1Pa
	H	J	F < 50 °C
	H	J	F = 80 °C
	H	J	F = 76 °C

Tabuľka 3 - pokračovanie

Ar_1	R_3	Postup	Fyzikálna konštanta
	H	J	F = 110 °C
	H	J	F = 140 °C
	H	K	Eb = 60 °C/15 Pa
	H	J	F = 65 °C
	H	O	F = 80 °C
	H	P	F = 145 °C
	H	P	F = 117 °C
	H	P	F < 30 °C

F = teplota topenia
Eb = teplota varu pri udanom tlaku
Alfa-tiokyanát ketóny vzorca (VIII)

Q.) (2,4,6-Trimetyl)fenyl-(2-tiokyanát)etanón

Na teplote 50 °C sa 3 hodiny udržiava zmes 7 g bezvodého tiokyanátu draselného, 16 g (2,4,6-trimetyl)-fenyl(2-bróm)-etanónu a 180 ml acetonitrilu. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje pri 15 °C a filtrát sa odparí za zníženého tlaku. Odparok sa zmieša s 250 ml etyléteru, pevný podiel sa oddelí a éter sa odparí. Olejovitý zvyšok sa rozpustí v izopropylétere a roztok sa ochladí na 0 °C. Vzniknutá zrazenina sa oddelí. Týmto spôsobom sa získa 13,1 g produktu s teplotou topenia 73 °C.

V prípade, že sa postupuje rovnakým spôsobom, ale ako východisková látka sa použije (2,4,6-triizopropyl)fenyl(2-bróm)-etanón, je možné získať (2,4,6--triizopropyl)fenyl-2-tiokyanát-etanón s teplotou topenia 86 °C.

2-Halogéntiazoly vzorca (V)

R.) 2-Bróm-4-(2,4,6-triizopropylfenyl)tiazol

Na 0 °C sa ochladí roztok 2 g (2,4,6-triizopropyl)fenyl-2-tiokyanátetanónu v 80 ml acetonitrilu a roztok sa nasýti pri tej istej teplote prebublávaním kyselinou bromovodíkovou. Potom sa zmes zahreje na 50 °C a na tejto teplote sa udržiava 2 hodiny v nasýtenej atmosfére bromovodíka, potom sa zmes ochladí na 10 °C a vzniknutá zrazenina sa odfiltruje v prúde dusíka. Získa sa 2,2 g hydrobromidu výsledného produktu, teplota topenia je 236 °C.

Podobným spôsobom sa pri použití (2,4,6-trimetyl) fenyl-2-tiokyanátetanónu ako východiskového produktu získa hydrobromid 2-bróm-4-(2,4,6-trimetylfenyl)tiazolu s teplotou topenia 270 °C.

V prípade, že sa do reakčného prostredia pridáva namiesto bromovodíka plynný chlorovodík, získa sa hydrochlorid 2-chlór-4-(2,4,6-trimetylfenyl)tiazolu s teplotou topenia 216 °C.

2-Halogenoxazolid vzorca (V)

S.) 2-Chlór-4-(2,4-dichlórfenyl)-5-metyloxazol

i) 2-Hydroxy-1-(2,4-dichlórfenyl)-1-propanón

26,1 g fenyljódacetátu v 150 ml roztoku 15 g 2,4-dichlór-propiofenónu v bezvodom metanole sa v inertnej atmosfére ochladí na 0 °C a potom sa pridá 12,4 g hydroxidu draselného v 60 ml metanolu. Reakčná zmes sa nechá stáť 16 hodín za miešania pri teplote miestnosti, potom sa rozpúšťadlo odparí za zníženého tlaku. Odparok sa rozpustí v zmesi 100 ml vody a 150 ml metyléndichloridu. Organická fáza sa oddelí, premyje sa vodou a rozpúšťadlo sa odparí. Odparok sa rozpustí v 100 ml 5 % vodného roztoku kyseliny sírovej a po 20 minútach státia sa pridá ešte 100 ml dichlórmetánu. Organická fáza sa oddelí a rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku. Odparok sa chromatografuje na oxide kremičitom, ako eluačné činidlo sa použije najprv heptán a potom zmes heptánu a etylacetátu v objemovom pomere 99 : 1. Týmto spôsobom sa získa 7 g výsledného produktu.

ii) 4-(2,4-Dichlórfenyl)-5-metyl-2-oxazolinón

V atmosfére inertného plynu sa pri teplote -50 °C k roztoku 6 g hydroxyketónu zo stupňa i) a 8,2 ml dimetylanilínu v 80 ml bezvodého toluénu pridá roztok 3,6 ml trichlórmetylchlórmravčanu v 20 ml bezvodého toluénu. Zmes sa 1 hodinu mieša pri tej istej teplote, potom sa nechá otepliť na teplotu miestnosti a pri tejto teplote sa nechá stáť 5 hodín. Potom sa nechá zmesou 1 hodinu prebublávať plynný amoniak, potom sa zmes mieša ešte 2 hodiny a potom sa vzniknutá zrazenina odparí. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší a odparí za zníženého tlaku až na objem 20 ml. Vzniknutá zrazenina sa oddelí a čistí sa na oxide kremičitom, ako eluačné činidlo sa použije zmes izopropyléteru a heptánu v objemovom pomere 8 : 2. Získa sa 3,1 g výsledného produktu s teplotu topenia 170 °C.

iii) 2-Chlór-4-(2,4-dichlórfenyl)-5-metyloxazol

3 g oxazolinónu, získaného v stupni ii) sa rozpustia v 15 ml oxychloridu fosforečného. Potom sa pri teplote 0 °C do tohto roztoku privádza 1,75 ml trietylamínu, zmes sa udržiava 6 hodín na teplote varu pod spätným chladičom. Prchavé podiely sa oddestilujú za zníženého tlaku a odparok sa neutralizuje pridaním nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného pri teplote 10 °C. Vodná fáza sa extrahuje 3 x 80 ml etylacetátu, organická fáza sa spojí a odparí, čím sa získa 2,8 g výsledného produktu s teplotou topenia 78 °C.

Podobným spôsobom je možné získať 4-(4-metylfenyl)-5-metyl-2-oxazolinón s teplotou topenia 169 °C a 2-chlór-4-(4-metylfenyl)-5-metyloxazol s teplotou topenia nižšou ako 50 °C.

5-Chlórtiadiazoly vzorca (V)

T.) 5-Chlór-3-(2,4,6-trimetylfenyl)-1,2,4-tiadiazol

i) 2,4,6-Trimetylbenzamidín

Na teplotu 100 °C sa v atmosfére inertného plynu pomaly zahrieva 5 g 2,4,6-trimetylbenzonitrilu a 2,68 g amidu sodíka v 80 ml toluénu, potom sa zmes nechá ochladnúť na teplotu miestnosti a pri tejto teplote sa nechá stáť 16 hodín. Potom sa reakčná zmes ochladí na 10 °C, pridá sa 10 ml etanolu, 100 ml vody a 200 ml etylacetátu.

Organická fáza sa oddelí, rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku a odparok sa čistí chromatografiou na oxide kremičitom, ako eluačné činidlo sa použije najprv metylénchlorid a potom zmes 25 % vodného roztoku amoniaku a metanolu v objemovom pomere 2 : 8. Týmto spôsobom sa získajú 2 g amidínu s teplotou topenia 178 °C.

ii) 5-Chlór-3-(2,4,6-trimetylfenyl)-1,2,4-tiadiazol

K roztoku 2 g 2,4,6-trimetylbenzamidínu v 16 ml dichlórmetánu sa pri teplote -20 °C v atmosfére inertného plynu pridá 2,2 g trichlórmetánsulfenylchloridu a potom pomaly pri teplote -10 °C ešte 2 g hydroxidu sodného v 3,2 ml vody. Zmes sa nechá 1 hodinu stáť pri teplote -5 °C, potom sa zrazenina oddelí, organická fáza sa premyje 6 ml vody, vysuší uhličitanom draselným, odparí za zníženého tlaku, čím sa získa 2,8 g výsledného produktu ako olejovitá kvapalina, ktorú je možné použiť bez ďalšieho čistenia.

5-Chloroxadiazoly vzorca (V)

U.) 5-Chlór-3-(2,4-dimetylfenyl)-1,2,4-oxadiazol

i) 2,4-Dimetylbenzamidoxim

Na teplotu varu pod spätným chladičom sa 16 hodín zahrieva 25 g, 2,4-dimetylbenzonitrilu, 14,6 g hydroxylamínhydrochloridu, 29 g uhličitanu draselného v 150 ml etanolu a 35 ml vody. Potom sa pridá ešte 7,3 g hydroxylamínhydrochloridu a 14,5 g uhličitanu draselného a zmes sa zahrieva ešte 5 hodín na teplotu varu pod spätným chladičom.

Potom sa reakčná zmes odparí za zníženého tlaku až na 70 ml a pridá sa 100 ml vody a 100 ml metyldichloridu. Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa znovu extrahuje 2 x 100 ml metyléndichloridu. Organické roztoky sa spoja, rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku a odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého, ako eluačné činidlo sa použije zmes cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere najprv 95 : 5 a potom 50 : 50. Získa sa 17 g pevnej látky, ktorá sa po prekryštalizovaní z etylacetátu topí pri teplote 150 °C.

ii) 3-(2,4-Dimetylfenyl)-1,2,4-oxadiazolín-5-ón

V atmosfére inertného plynu sa rozpustí 10,5 g 2,4-dimetylbenzamidoximu v 40 ml bezvodého toluénu. Potom sa pridá 6,5 ml pyridínu a 7,6 g etylchlórmravčanu.

Reakčná zmes sa udržiava 5 hodín na teplote varu pod spätným chladičom, potom sa vzniknutá zrazenina izoluje pri teplote miestnosti a znova sa rozpustí v zmesi 100 ml vody a 100 ml etylacetátu. Po miešaní a zliatí sa organická fáza odparí za zníženého tlaku. Týmto spôsobom sa získa 7,6 g produktu s teplotou topenia 170 °C.

iii) 5-Chlór-3-(2,4-dimetylfenyl)-1,2,4-oxadiazol

24 hodín sa udržiava na teplote 100 °C 2 g produktu, získaného v stupni ii) s 0,5 ml pyridínu, 0,5 ml dimetylformamidu a 15 ml oxychloridu fosforečného. Ochladená reakčná zmes sa vleje na 50 g ľadu a vzniknutá vodná fáza sa extrahuje 3 x 50 ml etyléteru. Organické fázy sa spoja, premyjú sa vodou, vysušia a odparia za zníženého tlaku. Odparok sa rozpustí v zmesi heptánu a etylacetátu v objemovom pomere 90 : 10 a roztok sa ne-

chá prejsť stĺpcom oxidu kremičitého. Po odparení rozpúšťadla sa izoluje 1,3 g produktu s teplotou topenia 54 °C.

Vynález bude ďalej vysvetlený príkladovou časťou. NMR spektrá boli vykonávané pri 250 MHz, ak nie je uvedené inak. Chemické posuny sú vyjadrené v ppm v porovnaní s tetrametylsilánom (substitučná metóda). Teploty topenia sú okamžité.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

N-[2-(1-pyrolidinyl)etyl]-N-[1-(3-pyridyl)etyl]-2-amino--4-(2,4,6-trimetylfenyl)tiazol

(vzorec (I): A = S, B = C, Ar_1 = 2,4,6-$(CH_3)_3$-C_6H_2, R_3 = = H, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH-CH_3, W = 1--pyrolidinyl)

15 hodín sa udržiava v inertnej atmosfére na teplote 70 °C zmes 2,4 g N-[2-(1-pyrolidinyl)etyl]-N-[1-(3-pyridyl)-etyl]-tiomočoviny, 2,04 g 1-(2,4,6-trimetylfenyl)-2--brómetanolu a 0,3 ml 12N roztoku kyseliny chlorovodíkovej vo vode a 60 ml etanolu. Reakčná zmes sa potom destiluje za zníženého tlaku a zvyšok sa rozpustí v 50 ml 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej; vodná fáza sa premyje 2 x 20 ml metylén dichloridu, pridá sa 4N vodný roztok hydroxidu sodného až do hodnoty pH 8 a zmes sa extrahuje 3 x 50 ml metylén dichloridu. Organická fáza sa vysuší a odparí sa.

Získa sa 3,7 g olejovitého zvyšku, ktorý sa čistí na stĺpci oxidu kremičitého pod stredným tlakom, stĺpec sa vymýva zmesou etylacetátu a metanolu najprv v objemovom pomere 50 : 50 a potom 30 : 70. Týmto spôsobom sa získa 3,05 g výsledného produktu vo forme olejovitej kvapaliny.

NMR^{1}H (DMSOd_6) amín: δ 8,58 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,40 (q, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,37 (m, 5H), 2,23 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,63 (m, 7H).

Hydrochlorid tejto zlúčeniny sa pripraví tak, že sa roztok 2,85 g tejto olejovitej kvapaliny v 2 ml bezvodého metanolu pridá k 11 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte. Soľ sa izoluje po odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku. Po vysušení pri teplote 50 °C pri tlaku 0,1 Pa sa získa monohydrát trihydrochloridu v množstve 3,57 g pri teplote topenia 155 °C.

Príklad 2

N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2-amino-4-(2,4,6-triizopropylfenyl)tiazol

(vzorec (I): A = S, B = C, Ar_1 = 2,4,6-$[CH(CH_3)_3]_3$-C_6H_2, R_3 = H, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = = $N(CH_3)_2$)

Približne 20 hodín sa v inertnej atmosfére zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom 9,8 g 1-(2,4,6-triizopropyl-fenyl)-2-brómetanónu, 5 g N-[3-pyridylmetyl]-N--[N',N'-2-dimetyl-aminoetyl]tiomočoviny v 100 ml bezvodého etanolu. Potom sa prchavé produkty oddestilujú za zníženého tlaku a odparok sa zmieša so 100 ml 2N vodného roztoku hydroxidu sodného. Vodná fáza sa extrahuje 3 x 100 ml metylén dichloridu, organické fázy sa zlejú, premyjú vodou, vysušia a odparia do sucha za zníženého tlaku. Olejovitý odparok sa rozpustí v 50 ml zmesi metylén dichloridu a metanolu v objemovom pomere 9 : 1 a nechá sa prejsť stĺpcom oxidu kremičitého. Filtrát sa odparí do sucha, odparok sa rozpustí v 30 ml acetónu a roztok sa zmieša s 50 ml 1M roztoku kyseliny šťaveľovej v acetóne. Po 30 minútach sa vzniknutá zrazenina oddelí. Týmto spôsobom sa získa dioxalát výsledného produktu, ktorý má teplotu topenia 156 až 158 °C.

Aminoskupiny sa uvoľnia tak, že sa na vodný roztok dioxalátu pôsobí roztokom hydroxidu sodného. Výsledný produkt má po kryštalizácii z petroléteru teplotu topenia 84 °C.

NMR^{1}H (DMSO-d_6) amín: δ 8,55 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,22 (d, 6H), 1,06 (12H).

Monofumarát je možné pripraviť pôsobením 12 ekvivalentov kyseliny fumarovej na 10 % roztok voľnej výslednej látky v izopropanole. Monofumarát má teplotu topenia 195 °C.

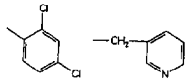
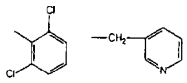
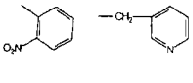
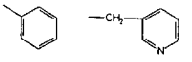
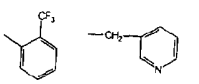
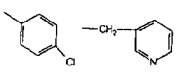
Monometánsulfonát, ktorý kryštalizuje s 2 molekulami vody, je možné pripraviť tak, že sa produkt na túto soľ prevádza v zmesi etyléteru a izopropanolu v objemovom pomere 10 : 1. Teplota topenia monometánsulfonátu je 180 °C.

Trimaleát je možné pripraviť v zmesi etyléteru a acetónu v objemovom pomere 2 : 7. Produkt sa topí pri teplote 115 °C.

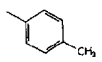
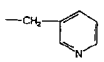
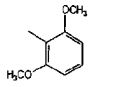
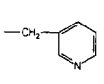
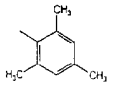
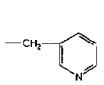
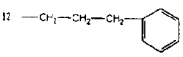
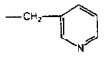
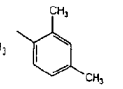
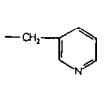
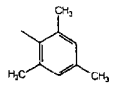
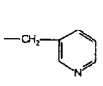
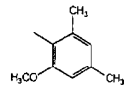
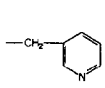
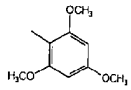
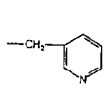
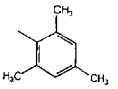
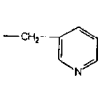
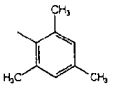
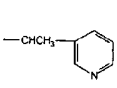
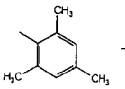
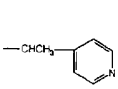
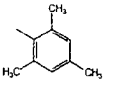
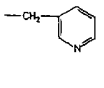
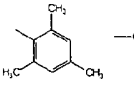
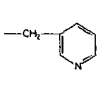
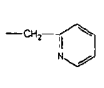
Trihydrochlorid, ktorý kryštalizuje s 3 molekulami vody, je možné pripraviť v etylétere. Teplota topenia je 140 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom A znamená atóm síry, B znamená atóm uhlíka, sú opísané v príkladoch 3 až 63, ktoré sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 4. Tieto látky je možné pripraviť podobným spomínaným spôsobom. NMR týchto zlúčenín bude ďalej uvedené v tabuľke 6.

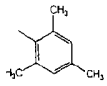
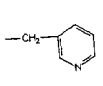
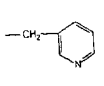
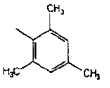
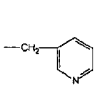
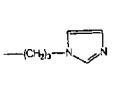
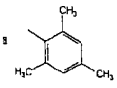
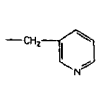
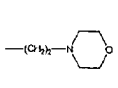
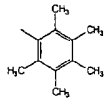
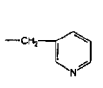
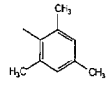
Tabuľka 4

Pr. č.	R_3	Ar_1	$-Z_1-Z_2-$	$-Z_1-W$	amín alebo soľ	t °C
3	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$	182 °C
4	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$	155 °C
5	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$	182 °C
6	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$1,5(COOH)_2$ $2H_2O$	150 °C
7	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$	131 °C
8	CH_3			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$3(COOH)_2$	175 °C

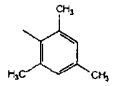
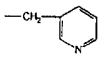
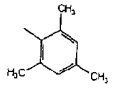
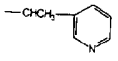
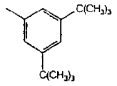
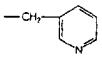
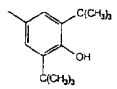
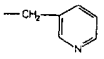
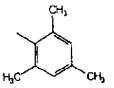
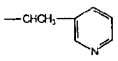
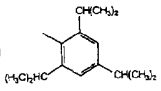
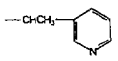
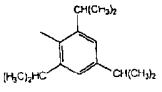
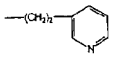
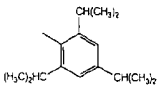
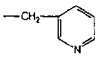
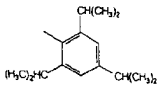
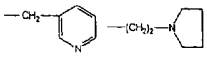
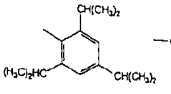
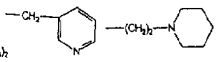
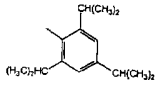
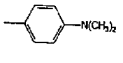
Tabuľka 4 - pokračovanie

Pr. č.	R_3	Ar_1	$-L_2-Ar_2$	$-L_1-N$	amín alebo soľ	F °C
9	CH_3			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$1(COOH)_2$ H_2O	170 °C
10	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	kyselina fumarová	128 °C
11	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$(COOH)_2$ H_2O	138 °C
12				$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	kyselina fumarová $0,5H_2O$	162 °C
13	CH_3			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$1,5(COOH)_2$	154 °C
14	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$3HCl,3H_2O$	215 až 220 °C
15	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	kyselina fumarová	178 °C
16	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	kyselina fumarová	147 °C
17	H			$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$3HCl$, $2,5H_2O$	130 až 135 °C
18	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$3HCl$, $2H_2O$	190 až 195 °C
19	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$3HCl$, $3H_2O$	188 až 190 °C
20	H			$-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ CH_3	2(kyselina fumarová)	168 °C
21	H		 		$3HCl,H_2O$	138 °C

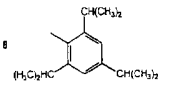
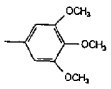
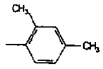
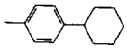
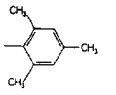
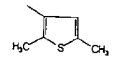
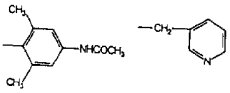
Tabuľka 4 - pokračovanie

Pr. č.	R_3	Ar_1	$-L_2-Ar_2$	$-L_1-N$	amín alebo soľ	F °C
22	H				$3HCl,2H_2O$	210 °C
23	H				$3HCl$, $2,5H_2O$	140 až 150 °C
24	H				1,5(kyselina fumarová)	151 °C
25	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	kyselina fumarová H_2O	166 °C
26	H			$-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$	$3HCl$, $2,5H_2O$	170 až 180 °C
27	H			$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	HCl, $1,5H_2O$	135 °C
28	H				1,5(t) kyselina vínová $5H_2O$	90 °C
29	H				1,5(kyselina fumarová $0,5H_2O$	81 °C
30	H			$-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$	$3HCl$, $2H_2O$	182 až 186 °C
31	$-C_6H_{13}$			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$3HCl$, $2H_2O$	
32	H				amin	161 °C
33	H				1,5(kyselina fumarová; H_2O	145 °C
34	H				$2HCl$, H_2O	89 °C
35	H				$3HCl$, $2H_2O$	100 až 110 °C

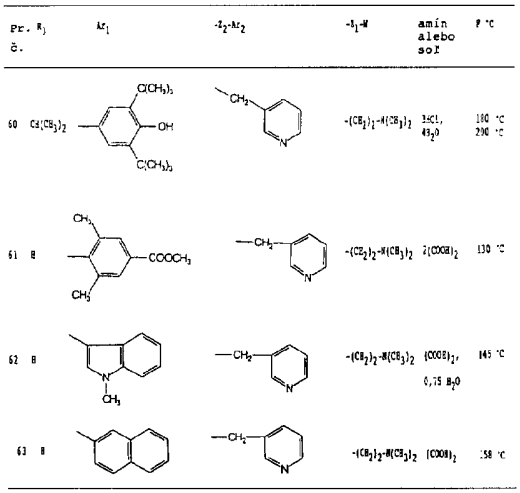
Tabuľka 4 - pokračovanie

Pr. č.	R_3	Ar_1	$-L_2-Ar_2$	$-L_1-N$	amín alebo soľ	P °C
36	H			$-(CH_2)_2-N(i\text{-}C_3H_7)_2$	3HCl, $1,5H_2O$	120 °C
37	H			$-(CH_2)_2-N(i\text{-}C_3H_7)_2$	3HCl, $2H_2O$	
38	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	xylenan fumarová	164 °C
39	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	amín	140 °C
40	H			$-(CH_2)_2-N(C_4H_9)_2$	3HBr, $1,5H_2O$	151 °C
41	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	3HCl, $2H_2O$	140 °C
42	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	amín	110 °C
43	H			$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	2(COOH)$_2$ $0,5H_2O$	144 °C
44	H				amín $0,5H_2O$	97 °C
45	H				2(COOH)$_2$, $0,5H_2O$	110 °C
46	H				2(COOH)$_2$, $1H_2O$	156 °C 158 °C

Tabuľka 4 - pokračovanie

Pr. č.	R_3	Ar_1	$-L_2-Ar_2$	$-L_1-N$	amín alebo soľ	P °C
47	H			$-(CH_2)_4-N(CH_3)_2$	2(COOH)$_2$,	148 °C
48	H			$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	2(COOH)$_2$, H_2O	122 °C
49	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	2(COOH)$_2$,	152 °C
50	CH_3			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	(COOH)$_2$, $0,5H_2O$	186 °C
51	$CH(CH_3)_2$			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	2(COOH)$_2$, H_2O	86 °C
52	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	-	72 °C
53	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	1.5(COOH)$_2$, $0,75H_2O$	121 °C
54	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	(COOH)$_2$, $0,5H_2O$	173 °C
55	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	2(COOH)$_2$, $1,5H_2O$	98 °C
56	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	(COOH)$_2$, $1H_2O$	200 °C
57	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	2(COOH)$_2$, $0,5C_3H_7OH$	145 °C
58	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	2(COOH)$_2$	152 °C
59	-			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	2(COOH)$_2$ $1,5H_2O$	135 °C

Tabuľka 4 - pokračovanie



F = teplota topenia

Príklad 64

N-[2-piperidínetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2-amino-4-(2,4,6-trimetylfenyl)tiazol

(vzorec (I): A = S, B = C, Ar_1 = 2,4,6-$(CH_3)_3$-C_6H_2, R_3 = = H, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = piperidinyl)

Roztok 2,3 g 1-(2,4,6-trimetylfenyl)-2-tiokyanátetanónu a 2,1 g N-piperidinyl-N'-[3-pyridínmetyl]etándiamínu v 40 ml bezvodého toluénu sa udržiava 48 hodín na teplote 50 °C. Potom sa pri teplote miestnosti organická fáza extrahuje 50 ml 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej, vodná fáza sa premyje 2 x 20 ml metylénchloridu, upraví sa na pH 8 pridaním 10 N roztoku hydroxidu sodného a potom sa extrahuje 3 x 30 ml metylénchloridu. Po vysušení sa organická fáza odparí a olejovitý odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého stĺpec sa vymýva najprv etyléterom a potom zmesou metylénchloridu a metanolu v objemovom pomere 96 : 4.

Výsledným produktom je olej, z ktorého sa pripraví oxalát pôsobením 0,65 g dihydratovanej kyseliny šťaveľovej pri použití 1,88 g oleja v 35 ml acetónu. Monohydratovaná soľ s dvoma molekulami kyseliny na 1 molekulu produktu vzorca (I) sa izoluje, jej teplota topenia je 100 °C.

NMR^{1}H (DMSO-d_6) pre soľ: δ 8,53 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,73 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,61 (m, 4H), 1,46 (m, 2H).

Príklad 65

N-[N'-terc.-butyloxykarbonyl-N'-metyl)-2-aminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2-amino-4-(2,4,6-triizopropylfenyl)tiazol

(vzorec (I): A = S, B = C, Ar_1 = 2,4,6-[$CH(CH_3)_2$]$_3$$C_6H_2$, R_3 = H, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = = $N(CH_3)COOC(CH_3)_2$

Na teplote 65 °C sa 72 hodín udržiava roztok 4,2 g N-(terc.-butyloxykarbonyl-N-metyl)-N'-[3-pyridylmetyl]-etándiamínu a 4,8 g (2,4,6-triizopropyl)-1-fenyl-2-tiokyanátetanónu v 50 toluénu. Potom sa rozpúšťadlo odparí za zníženého tlaku a olejovitý odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého, ktorý sa najprv vymýva zmesou etyléteru a metylénchloridu v objemovom pomere 50 : 50 a potom metylénchloridom. Týmto spôsobom sa získa 4,53 g očakávaného výsledného produktu vo forme olejovitej kvapaliny.

NMR^{1}H ($CDCl_3$) amín: δ 8,59 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,50 (m, 4H), 2,87 (m, 3H), 2,9 - 2,74 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (d, 6H), 1,14 (d, 12H).

Príklad 66

N-(N'-metylamino-2-etyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2-amino-(2,4,6-triizopropylfenyl)-tiazol

(vzorec (I): A = S, B = C, Ar_1 = 2,4,6-[$CH(CH_3)_2$]$_3$$C_6H_2$, R_3 = H, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = = $NHCH_3$)

V atmosfére inertného plynu sa rozpustí 1,9 g zlúčeniny z predchádzajúceho príkladu v 20 ml bezvodého etylacetátu s 5 ml anizolu a pri teplote 5 °C sa pomaly pridá 20 ml 5N roztoku kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte. Zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti a potom sa ochladí na 5 °C, potom sa pridá 5N roztok hydroxidu sodného až do alkalického pH. Organická fáza sa zleje, vysuší a odparí za zníženého tlaku pri teplote 70 °C. Zvyšný olej sa rozpustí v 60 ml izopropanolu a odfarbí 50 aktívneho uhlia, potom sa pridá 50 ml 0,5 M roztoku dihydratovanej kyseliny šťaveľovej v izopropanole. Vyzrážaná soľ sa odfiltruje. Získa sa 1,5 g hemihydratovanej soli kyseliny šťaveľovej s obsahom 2 molekuly tejto kyseliny, teplota topenia je 130 °C.

NMR^{1}H (DMSO-d_6) soľ: δ 8,53 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,75 (m, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,71 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,21 (d, 6H), 1,08 (d, 12H).

Príklad 67

N-[(N'-terc.-butyloxykarbonyl)-2-aminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-amino-4-(2,4,6-triizopropylfenyl)tiazol

(vzorec (I): A = S, B = C, Ar_1 = 2,4,6-[$CH(CH_3)_2$]$_3$$C_6H_2$, R_3 = H, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = = $NHCOOC(CH_3)_3$)

Tento produkt je možné získať spôsobom podľa príkladu z N-[terc.-butyloxykarbonyl)-N'-[3-pyridylmetyl]-etándiamínu s teplotou topenia 55 °C.

NMR^{1}H (DMSO-d_6) amín: δ 8,50 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,00 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,21 (d, 6H), 1,05 (d, 12H).

Príklad 68

N-[2-aminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2-amino-4-(2,4,6-triizopropylfenyl)tiazol

(vzorec (I): A = S, B = Cu, Ar_1 = 2,4,6-[$CH(CH_3)_2$]$_3$$C_6H_2$, R_3 = H, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = NH_2)

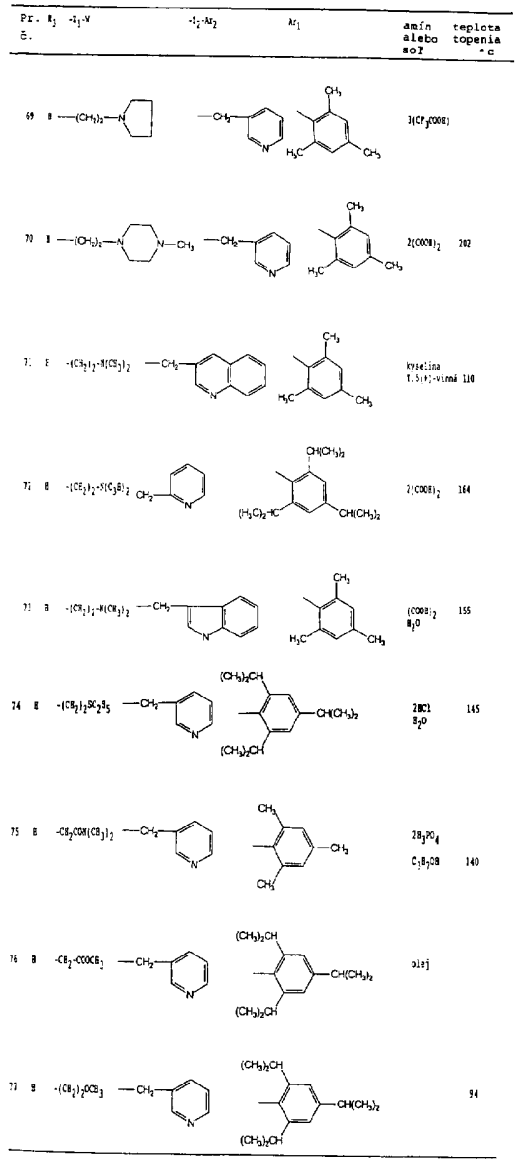
Túto zlúčeninu je možné získať zo zlúčeniny z príkladu 67 spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 66. Hemihydrátdioxalát má teplotu topenia 187 °C.

NMR^{1}H (DMSO-d_6) soľ: δ 8,53 (m, 2H), 8,2 (s, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 1,21 (d, 6H), 1,08 (d, 12H).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) z príkladov 69 až 77, opísané v tabuľke 5, v ktorých A = S a B = C, je

možné pripraviť spôsobom, ktorý bol opísaný v príkladoch 64 až 66. NMR-spektrá týchto zlúčenín sú uvedené ďalej v tabuľke 5.

Tabuľka 5



Príklad 78

N-[2-(N'-metyl-N'-fenylamino)etyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2-amino-(2,4,6-trimetyl)-4-fenyltiazol

(vzorec (I): A = S, B = C, Ar_1 = 2,4,6-$(CH_3)_3C_6H_2$, R_3 = = H, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = = $NCH_3C_6H_5$)

Na teplote 60 °C sa 96 hodín v atmosfére inertného plynu udržiava roztok 1 g N-fenyl-N-metyl-N'-(3-pyridylmetyl]-etándiamínu a 1,5 g 2-bróm-4-(2,4,6-trimetylfenyl)triazolhydrobromidu v 50 ml toluénu. Potom sa roztok odparí za zníženého tlaku a odparok sa zmieša s 20 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a roztok sa extrahuje 3 x 20 ml metylénchloridu. Organické fázy sa premyjú, vysušia a odparia do sucha za zníženého tlaku a olejovitý zvyšok sa čistí chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého, stĺpec sa vymýva zmesou metylénchloridu a metanolu v objemovom pomere 99 : 1. Týmto spôsobom sa získa 1,1 g výsledného olejovitého produktu.

Trihydrochlorid, ktorý sa pripraví pôsobením kyseliny chlorovodíkovej v etylétere, kryštalizuje s 1,5 molekulami vody a topí sa pri 160 °C.

NMR^{1}H (DMSO-d_6) soľ: δ 8,84 (m, 2H), 8,45 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,85 (m, 5H), 6,67 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,98 (s, 6H).

Príklad 79

N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2--amino-4-(2,4-dichlórfenyl)-5-metyloxazol

(vzorec (I): A = O, B = C, Ar_1 = 2,4-$(Cl)_2C_6H_3$, R_3 = = CH_3, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = = $N(CH_3)_2$)

Roztok 0,7 g 2-chlór-4-(2,4-dichlórfenyl)-5-metyloxazolu a 1,4 g N-[dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-amínu v 40 ml bezvodého toluénu sa udržiava 80 hodín na teplote 95 °C v atmosfére inertného plynu. Potom sa rozpúšťadlo odparí za zníženého tlaku, odparok sa rozpustí v 3 ml metanolu a pridá sa nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného až do alkalického pH na uvoľnenie amínu. Potom sa zmes odparí za zníženého tlaku a odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého, ktorý sa postupne premýva etyléterom, metylénchloridom a zmesou metylénchloridu a metanolu v objemovom pomere 98 : 2.

Týmto spôsobom sa izoluje 0,45 g očakávaného produktu vo forme oleja.

Trihemioxalát tejto látky [1,5-$(COOH_2]$, pripravený pôsobením hydratovanej kyseliny šťaveľovej v izopropanole, kryštalizuje s 3 molekulami vody. Teplota topenia je 130 °C.

NMR^{1}H (DMSO-d_6) soľ: δ 8,60 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 4,64 (s, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,2 (s, 3H).

Príklad 80

N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2--amino-4-(4-metylfenyl)-5-metyloxazol

(vzorec (I): A = O, B = C, Ar_1 = 4-$(CH_3)C_6H_4$, R_3 = CH_3, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = $N(CH_3)_2$)

Túto zlúčeninu je možné pripraviť spôsobom podľa príkladu 70.

Dioxalát $[2(COOH)_2]$ kryštalizuje s 1,5 molekulami vody a topí sa pri 180 až 190 °C.

NMR^{1}H (DMSO-d_6) báza: δ 8,55 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,86 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Príklad 81

N-[2-pyrolidínetylén]-N-[3-pyridylmetyl]-2-amino-4--(2,4-dichlórfenyl)-5-metyloxazol

(vzorec I: A = O, B = C, Ar_1 = $(2,4(Cl)_2C_6H_3$, R_3 = CH_3, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = )

Túto zlúčeninu je možné pripraviť spôsobom podľa príkladu 79.

Oxalát, ktorý kryštalizuje so 4 molekulami vody, má teplotu topenia 145 °C.

NMR^{1}H (DMSO-d_6) soľ: δ 8,5 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 7,4 (m, 3H), 4,6 (s, 2H), 4,3 (m, 8H), 2,2 (s, 3H), 1,9 (m, 4H).

Príklad 82

N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[2-(3-pyridyl)etyl]-5-amino-3-(2,4,6-trimetylfenyl)-1,2,4-tiadiazol

(vzorec (I): A = S, B = N, Ar_1 = 2,4,6-$(CH_3)_3C_6H_2$, R_3 = = nie je, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = = $N(CH_3)_2$

Na teplote 55 °C sa 7 hodín udržiava v atmosfére inertného plynu 0,45 g 5-chlór-3-(2,4,6-trimetylfenyl)--1,2,4-tiadiazolu a 1,2 g N,N-dimetyl-N'-(2-(3-pyridyl)etyl]-etándiamínu v roztoku v 10 ml etanolu, po ochladení na teplotu miestnosti sa pridá 0,5 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a 2 g oxidu kremičitého. Zmes sa odparí do sucha a odparok sa chromatografuje na stĺpci oxidu kremičitého, ktorý sa postupne premýva čistým dichlórmetánom a potom zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 98 : 2. Týmto spôsobom sa získa 0,52 g výsledného produktu vo forme oleja.

Dioxalát, pripravený v acetóne, kryštalizuje s jednou molekulou vody a topí sa pri teplote 131 °C.

NMR^{1}H (DMSO-d_6) soľ: δ 8,45 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 6,9 (s, 2H), 3,9 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3 (m, 2H), 2,8 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,09 (m, 6H).

Zlúčeniny z príkladu 83 až 86 boli pripravené spôsobom podľa príkladu 82.

Príklad 83

N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-5-amino-3-(2,4,6-trimetylfenyl)-1,2,4-tiadiazol

(vzorec (I): A = S, B = N, Ar_1 = 2,4,6-$(CH_3)_3C_6H_2$, R_3 = = nie je, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = = $N(CH_3)_2$)

Soľ s 1,5 molekulami kyseliny šťaveľovej kryštalizuje s 0,5 molekulami vody a 0,5 molekulami acetónu a topí sa pri teplote 145 °C.

Príklad 84

N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-5-amino-3-fenyl-1,2,4-tiadiazol

(vzorec (I): A = S, B = N, Ar_1 = C_6H_5, R_3 = nie je, Ar_2 = = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = $N(CH_3)_2$)

Dioxalát tejto zlúčeniny má teplotu topenia 173 °C.

Príklad 85

N-[metoxyetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-5-amino-3-(2,4,6-trimetylfenyl)-1,2,4-tiadiazol

(vzorec (I): A = S, B = N, Ar_1 = 2,4,6-$(CH_3)_3C_6H_2$, R_3 = = nie je, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = = OCH_3)

Dioxalát tejto látky kryštalizuje s 1,5 molekulami vody a topí sa pri teplote 145 °C.

Príklad 86

N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-5-amino-3-(2,4-dimetylfenyl)-1,2,4-oxadiazol

(vzorec (I): A = O, B = N, Ar_1 = 2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$, R_3 = nie je, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = $N(CH_3)_2$)

Na teplote miestnosti sa udržiava 16 hodín za stáleho miešania v inertnej atmosfére 0,5 g 5-chlór-(2,4-dimetylfenyl)-1,2,4-oxadiazolu a 1,3 g N,N-dimetyl-N'-[3-pyridylmetyl]-etándiamínu v 20 ml bezvodého toluénu. Zrazenina sa odfiltruje a k filtrátu sa pridá 10 ml amoniakového roztoku s koncentráciou 5 g amoniaku v 100 ml vody. Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa znova extrahuje 2 x 15 ml etylacetátu. Organická fáza sa spojí a odparí za zníženého tlaku a odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého, stĺpec sa premýva zmesou metylénchloridu a metanolu v objemovom pomere 98 : 2. Týmto spôsobom sa získa 0,6 g očakávaného produktu vo forme oleja.

Dioxalát tejto látky, pripravený v acetóne, má teplotu topenia 166 °C.

NMR^{1}H (DMSO-d_6) soľ: δ 8,62 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,9 (t, 2H), 3,4 (t, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Príklad 87

N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[2-pyridylmetyl]-5-amino-3-(2,4-dimetylfenyl)-1,2,4-oxadiazol

(vzorec (I): A = O, B = N, Ar_1 = $(CH_3)_2$-C_6H_3, R_3 = nie je, Ar_2 = 2-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = = $N(CH_3)_2$)

Zlúčeninu je možné získať spôsobom podľa príkladu 86.

Soľ s kyselinou šťaveľovou s obsahom 2,5 molekúl tejto kyseliny sa topí pri teplote 148 °C.

NMR^{1}H (DMSO-d_6) soľ: δ 8,57 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,0 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 2,9 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,3 (s, 3H).

Príklad 88

N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-5-amino-3-fenyl-1,2,4-oxadiol

(vzorec (I): A = O, B = N, Ar_1 = C_6H_5, R_3 = nie je, Ar_2 = = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = $N(CH_3)_2$)

i) N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-5-amino-3-fenyl--1,2,4-oxadiol

Na teplote 35 °C sa približne 65 hodín udržiava zmes 1,5 g 5-trichlórmetyl-3-fenyl-1,2,4-oxadiazolylu, pripravenej podľa publikácie Helv. Chem. Acta 46, 1067 až 1073 (1963) a 2,2 g N,N-dimetyletándiamínu. Prebytok amínu sa oddestiluje za zníženého tlaku a zvyšok sa vleje do 10 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáza sa extrahuje 3 x 10 ml etylacetátu, organické fázy sa spoja, odparia do sucha po premytí vodou a potom sa usušia.

Týmto spôsobom sa získa 1,32 g očakávaného produktu vo forme oleja.

ii) N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-5-amino-3-fenyl-1,2,4-oxadiol

Zmes 1 g produktu zo stupňa i), 0,78 g 3-chlórmetylpyridínu, 25 ml metylénchloridu a 20 ml 50 % roztoku hydroxidu sodného vo vode sa 16 hodín mieša.

Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa extrahuje rovnakým objemom metylénchloridu. Organické fázy sa spoja, premyjú s vodou, vysušia a odparia. Odparok sa chromatografuje na stĺpci oxidu kremičitého, ktorý sa postupne vymýva etyléterom, metylénchloridom a zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 97 : 3. Ide o objemový pomer. Získa sa 0,8 g produktu.

Dioxalát (2$(COOH)_2$), pripravený v acetóne, kryštalizuje s 0,5 molekulami vody a má teplotu topenia 125 °C.

NMR^{1}H (DMSO-d_6) soľ: δ 8,65 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 7,9 (m, 3H), 7,5 (m, 4H), 4,80 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,86 (s, 6H).

Príklad 89

N-oxid zlúčeniny z príkladu 2 (vzorec (I): A = S, B = C, Ar_1 = 2,4,6-$[CH(CH_3)_2]_3C_6H_2$, R_3 = H, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = $N(O)(CH_3)_2$)

0,5 g zlúčeniny z príkladu 2 sa rozpustí v 5 ml chloroformu s obsahom 0,56 g 2-(fenylsulfonyl)-3-fenyloxaziridínu, pripraveného podľa publikácie Org. Synth. 66, 203 až 210 (1987). Po 1 hodine miešania pri teplote miestnosti sa v inertnej atmosfére za zníženého tlaku prostredia odparí a odparok sa chromatografuje na stĺpci oxidu kremičitého, ktorý sa postupne premýva zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 95 : 5, potom 90 : 10 a potom ešte zmesou metylénchloridu, metanolu a 25 % vodného roztoku amoniaku v objemovom pomere 80 : 15 : 5.

Získa sa 0,35 g N-oxidu, ktorý kryštalizuje s 2 molekulami vody, teplota topenia je 115 °C.

NMR^{1}H (DMSO-d_6) báza: δ 8,56 (d, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,05 (s, 6H), 2,87 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 1,21 (d, 6H), 1,07 (d, 12H).

Príklad 90

N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2-amino-5-bróm-4-(2,4,6-triizopropylfenyl)tiazol

(vzorec (I): A = S, B = C, Ar_1 = 2,4,6-$[CH(CH_3)_2]_3C_6H_2$, R_3 = Br, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = = $N(CH_3)_2$)

2,3 g zlúčeniny z príkladu 2 sa rozpustí v 100 ml 0,05 N vodného roztoku kyseliny bromovodíkovej, pomaly sa pridá 0,8 g brómu a zmes sa zahreje na 30 minút na teplotu varu pod spätným chladičom, potom sa odparí do sucha za zníženého tlaku. Odparok sa rozpustí v zmesi metylénchloridu a metanolu v objemovom pomere 95 : 5, nechá sa prejsť vrstvou oxidu kremičitého a potom sa odparí.

Výsledná pevná látka sa vyzráža z etanolu pridaním etyléteru.

Týmto spôsobom sa získa 1,2 g monohydratovaného dihydrobromidu výsledného produktu, ktorý sublimuje pri teplote 250 °C.

NMR^{1}H (DMSO-d_6) soľ: δ 8,84 (m, 2H), 8,30 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,05 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 2,86 (s, 6H), 2,52 (m, 3H), 1,24 (d, 6H), 1,13 (d, 6H), 1,01 (d, 6H).

Príklad 91

N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2-amino-5-chlór-4-(2,4,6-triizopropylfenyl)tiazol

(vzorec (I): A = S, B = C, Ar_1 = 2,4,6-$[CH(CH_3)_2]_3C_6H_2$, R_3 = Cl, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = = $N(CH_3)_2$)

2,3 g zlúčeniny z príkladu 2 sa rozpustí v zmesi 80 ml vody a 10 ml 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej a potom sa do roztoku privedie 0,36 g plynného chlóru. Zmes sa nechá stáť cez noc pri teplote miestnosti, potom sa odparí do sucha a odparok sa zmieša s 20 ml 2N roztoku hydroxidu sodného v zmesi vody a ľadovej drviny až do slabo bázického pH. Potom sa vodná fáza extrahuje metylénchloridom, vodná fáza sa po premytí a vysušení odparí a odparok sa čistí chromatografiou na oxide kremičitom, ktorý sa vymýva zmesou metylénchloridu a metanolu v objemovom pomere 98 : 2.

Dioxalát, pripravený v acetóne, má teplotu topenia 178 °C.

NMR^{1}H (DMSO-d_6) soľ: δ 8,54 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,06 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,61 (m, 3H), 1,24 (d, 6H), 1,13 (d, 6H), 1,04 (d, 6H).

Príklad 92

N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2-amino-4-(4-karboxy-2,6-dimetylfenyl)tiazol

(vzorec (I): A = S, B = C, Ar_1 = 4-(COOH)-2,6-$(CH_3)_2$--C_6H_2, R_3 = H, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = $N(CH_3)_2$)

Na teplotu varu pod spätným chladičom sa 3 hodiny zahrieva roztok 1,6 g zlúčeniny z príkladu 61 v 50 ml metanolu a roztok 2,13 g hydroxidu draselného v 50 ml vody. Po ochladení na 15 °C sa zmes neutralizuje pridaním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkovej vo vode a potom sa metanol odparí za zníženého tlaku. Vodná fáza sa extrahuje metylénchloridom, čím sa získa 1,4 g výsledného produktu, ktorý kryštalizuje s 0,5 molekulami vody, teplota topenia je 125 °C.

NMR^{1}H (DMSO-d_6-D_2O) báza: δ 8,53 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,55 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,10 (s, 6H).

Príklad 93

N-metyl-N-[N'-[3-pyridylmetyl]-N'-[4-(2,4,6-triizopropylfenyl)-2-tiazolyl]-2-amino-etyl]acetamid

(vzorec (I): A = S, B = C, Ar_1 = 2,4,6-$[CH(CH_3)_2]_3C_6H_2$, R_3 = H, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = = NCH_3COCH_3)

Pri teplote 10 °C sa do roztoku 0,35 g zlúčeniny z príkladu 1 a 0,2 ml trietylamínu v 20 ml dichlórmetánu pridá 0,06 g acetylchloridu. Po 1 hodine pri teplote miestnosti sa pridá 20 ml vody a organická fáza sa oddelí a extrahuje sa z nej 0,32 g výsledného produktu vo forme oleja. Difosfát, pripravený v izopropanole, kryštalizuje s 1,5 molekulami vody a topí sa pri 165 °C.

NMR^{1}H (DMSO-d_6) báza: δ 8,5 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,0 (s, 2H), 6,55 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,0 - 2,65 (m, 6H), 1,90 (s, 3H), 1,22 (d, 6H), 1,05 (d, 12H).

Príklad 94

N-metyl-N-[N'-[3-pyridylmetyl]-N'-[4-(2,4,6-triizopropylfenyl)-2-tiazolyl]-2-amino-etyl]metánsulfónamid

(vzorec (I): A = S, B = C, Ar_1 = 2,4,6-$[CH(CH_3)_2]_3C_6H_2$, R_3 = H, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = = $NCH_3SO_2CH_3$)

Zlúčeninu je možné pripraviť spôsobom podľa príkladu 93 pri použití metánsulfonylchloridu namiesto acetylchloridu.

Výsledný produkt kryštalizuje s 1/3 molekuly vody a topí sa pri teplote 120 °C.

NMR^{1}H (DMSO-d_6) báza: δ 8,55 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,80 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,26 (d, 6H), 1,14 (d, 12H).

Príklad 95

N-metyl-N'-metyl-N'-[N''-[3-pyridylmetyl]-N''-[4-(2,4,6--triizopropylfenyl)-2-tiazolyl]-2-aminoetyl] tiomočovina

(vzorec (I): A = S, B = C, Ar_1 = 2,4,6-$[CH(CH_3)_2]_3C_6H_2$, R_3 = H, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = = $NCH_3CSNHCH_3$)

0,08 g metylizotiokyanátu v 5 ml roztoku s obsahom 0,5 g zlúčeniny z príkladu 66 sa rozpustí v dichlórmetáne. Po 1 hodine miešania pri teplote miestnosti sa zmes odparí do sucha a k odparku sa pridá 10 ml izopropyléteru. Zrazenina sa oddelí a nechá sa prekryštalizovať z

etylacetátu, čím sa získa 0,26 g výsledného produktu s teplotou topenia 160 °C.
NMR^{1}H ($CDCl_3$) báza: δ 0,63 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,55 (s, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,22 (d, 6H), 1,11 (d, 12H).

Príklad 96

N-metyl-N'-metyl-N'-[N"-[3-pyridylmetyl]-N"-[4-(2,4,6--triizopropylfenyl)-2-tiazolyl]-2-aminoetyl] močovina (vzorec (I): A = S, B = C, Ar_1 = 2,4,6-[CH-$(CH_3)_2$]$_3C_6H_2$, R_3 = H, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = = $NCH_3CONHCH_3$)

Túto zlúčeninu je možné získať spôsobom podľa príkladu 95 tak, že sa namiesto metylizotiokyanátu použije metylizokyanát. Produkt sa topí pri teplote 138 °C.
NMR^{1}H (DMSO-d_6) báza: δ 8,51 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,72 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,15 (d, 3H), 1,18 (d, 6H), 1,05 (d, 12H).

Príklad 97

N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2-amino-4-(4-amino-2,6-dimetylfenyl)tiazol
(vzorec (I): A = S, B = C, Ar_1 = (4-NH_2-2,6-(CH_3))C_6H_2, R_3 = H, Ar_2 = 3-pyridyl, Z_1 = $(CH_2)_2$, Z_2 = CH_2, W = = $N(CH_3)_2$)

Na teplotu varu pod spätným chladičom sa 4 hodiny zahrieva roztok 0,8 g zlúčeniny z príkladu 55 v zmesi 5 ml etanolu a 2 ml 12N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa alkalizuje pridaním 2N ľadového vodného roztoku hydroxidu sodného a vzniknutý roztok sa extrahuje etylacetátom. Olej, získaný odparením organického rozpúšťadla, sa rozpustí v acetóne a tioxalát produktu sa získa vyzrážaním pomocou 0,3 g kyseliny šťaveľovej (dihydrát). Týmto spôsobom sa získa 0,6 g produktu s teplotou topenia 157 °C.
NMR^{1}H (DMSO-d_6) soľ: δ 8,55 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,81 (s, 6H), 1,96 (s, 6H).

Tabuľka 6: RMN^{1}H - 250 Mhz

Príklad č. (amín alebo soľ)	δ (ppm)
3 soľ	DMSO: 8,6 (s, 1H); 8,55 (m, 1H); 7,97 (m, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,55-7,36 (m, 3H); 4,74 (s, 2H); 3,98 (m, 2H); 3,41 (m, 2H); 2,84 (s, 6H).
4 soľ	DMSOd6: 8,6 (s,1H); 8,52 (m, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,53 (m, 2H); 7,43 (m, 2H); 6,92 (s, 1H); 4,74 (s, 2H); 3,90 (t, 2H); 3,39 (t, 2H); 2,62 (s, 6H).
5 soľ	DMSOd6: 8,63 (m, 2H); 7,8-7,4 (m, 6H); 7,31 (s, 1H); 4,69 (s, 2H); 3,86 (t, 2H); 3,34 (t, 2H); 2,83 (s, 6H).
6 soľ	DMSOd6: 8,5 (m, 2H); 7,8 (m, 3H); 7,3 (m, 5H); 4,7 (s, 2H); 4 (t,2H); 3,45 (t, 2H); 2,9 (s, 6H).
7 soľ	DMSOd6: 8,54 (m, 2H); 7,82-7,58 (m,5H); 7,43 (m, 1H); 6,94 (s, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,93 (t, 2H); 3,40 (t, 2H); 2,82 (s, 6H).
8 soľ	DMSOd6: 8,53 (m, 2H); 7,75 (m, 1H); 7,64 (m, 2H); 7,41 (m, 3H); 4,67 (s, 2H); 3,91 (t, 2H); 3,93 (t, 2H); 2,84 (s, 6H); 2,36 (s, 3H).
9 soľ	DMSOd6: 8,59 (m, 1H); 8,52 (m, 1H); 7,74 (m, 1H); 7,51 (m, 2H); 7,42 (m, 1H); 7,22 (m, 2H); 4,67 (s, 2H); 3,89 (t, 2H); 3,39 (t, 2H); 2,84 (s, 6H); 2,35 (s, 3H); 2,33 (s, 3H).
10 amín	DMSOd6: 8,6 (m,2H); 7,83 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,28 (t, 1H); 6,67 (d, 2H); 6,48 (s, 1H); 4,70 (s, 2H); 3,68 (s, 6H); 3,48 (t, 2H); 2,49 (m, 2H); 2,16 (s, 6H).
11 soľ	DMSOd6: 8,5 (m, 2H); 7,25 (m, 2H); 6,85 (s, 2H); 6,6 (s, 1H); 4,7 (s, 2H); 3,9 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 2,7 (s, 6H); 2,2 (s, 3H); 2 (s, 6H).
12 amín	DMSOd$_6$: 8,6 (s, 1H); 8,47 (m, 1H); 7,96 (m, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,25-7,1 (m, 3H); 4,72 (s, 2H); 3,55 (m, 2H); 2,9-2,7 (m, 4H); 2,48 (m, 2H); 2,17 (s, 6H); 1,95 (m, 2H).

Tabuľka 6 - pokračovanie

príklad č. (amín alebo soľ)	δ (ppm)
13 soľ	DMSOd6: 8,56 (s, 1H); 8,51 (m, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,05 (m, 3H); 4,67 (s, 2H); 3,84 (m, 2H); 3,32 (m, 2H); 2,77 (s, 6H); 2,28 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,08 (s, 3H).
14 amín	DMSOd6: 8,55 (s, 1H); 8,47 (m, 1H); 7,71 (m, 1H); 7,33 (m, 1H); 6,85 (s, 2H); 6,48 (s, 1H); 4,73 (s, 2H); 3,54 (m, 2H); 2,47 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 2,15 (s, 6H); 2,03 (s, 6H).
15 soľ	DMSOd6: 8,56 (s, 1H); 8,48 (m, 1H); 7,73 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,63 (s, 1H); 6,58 (s, 2H); 6,51 (s, 1H); 4,70 (s, 2H); 3,56 (s, 3H); 3,63 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 2,34 (s, 6H); 2,27 (s, 3H); 2,24 (s, 3H).
16 soľ	DMSOd6: 8,63 (s, 1H); 8,50 (m, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 6,57 (s, 2H); 6,46 (s, 1H); 6,26 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,58 (s, 6H); 3,63 (m, 2H); 2,80 (m, 2H); 2,40 (s, 6H).
17 soľ	DMSOd6: 8,95 (s, 1H); 8,90 (m, 1H); 8,55 (m, 1H); 8,05 (m, 1H); 6,88 (s, 2H); 6,77 (s, 1H); 5,07 (s, 2H); 3,75 (t, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,72 (s, 6H); 2,23 (s, 3H); 2,15 (m, 2H); 2,02 (s, 6H).
18 soľ	DMSOd6: 8,9 (m, 2H); 8,6 (m, 1H); 8,1 (m, 1H); 6,9 (s, 2H); 6,7 (s, 1H); 5,45 (q, 1H); 3,9 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 2,8 (s, 6H); 2,25 (s, 3H); 2,0 (s, 6H); 1,8 (d, 3H).
19 soľ	DMSOd6: 9 (m, 2H); 8,1 (m, 2H); 6,9 (s, 2H); 6,8 (s, 1H); 5,6 (m, 1H); 4,1 (t, 2H); 3,5 (m, 2H); 2,9 (s, 6H); 2,3 (s, 3H); 2 (s, 6H); 1,9 (d, 3H).
20 soľ	DMSOd6: 8,57 (s, 1H); 8,44 (m, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,33 (m, 1H); 6,84 (s, 2H); 6,61 (s, 4H); 6,49 (s, 1H); 4,63 (s, 2H); 4,36 (q, 1H); 2,83 (m, 1H); 2,47 (m, 1H); 2,29 (s, 6H); 2,22 (s, 3H); 1,99 (s, 6H); 1,20 (d, 3H).
21 soľ	DMSOd6: 9,03 (s, 1H); 8,90 (m, 1H); 8,81 (m, 1H); 8,63 (m, 1H); 8,42 (m, 1H); 8,10 (m, 1H); 7,85 (m, 2H); 6,84 (s, 2H); 6,77 (s, 1H); 5,29 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 2,20 (s, 3H); 1,91 (s, 6H).
22 soľ	DMSOd6: 9 (m, 4H); 8,6 (m, 2H); 8,3 (m, 2H); 6,9 (s, 2H); 6,8 (s, 1H); 5,2 (s, 4H); 2,3 (s, 3H); 2,06 (s, 6H).
23 soľ	DMSOd6: 9,30 (s, 1H); 8,67 (m, 2H); 8,47 (m, 1H); 8,04 (m, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 6,85 (s, 2H); 6,71 (s, 1H); 5,01 (s, 2H); 4,35 (tm 2H); 3,61 (t, 2H); 2,28 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 1,99 (s, 6H).
24 soľ	DMSOd6: 8,55 (s, 1H); 8,46 (m, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 6,65 (s, 2H); 6,63 (s, 3H); 6,5 (s, 1H); 4,73 (s, 2H); 3,62 (m, 2H); 3,51 (m, 4H); 2,59 (m, 2H); 2,43 (m, 4H); 2,22 (s, 3H); 2,02 (s, 6H).
25 soľ	DMSOd6: 8,55 (s, 1H); 8,46 (m, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,37 (m, 1H); 6,6 (s, 2H); 6,37 (s, 1H); 4,7 (s, 2H); 3,6 (m, 2H); 2,65 (m, 2H); 2,3 (s, 6H); 2,2 (s, 3H); 2,15 (s, 6H); 1,92 (s, 6H).
26 amín	DMSOd6: 8,54 (m, 2H); 7,7 (m, 1H); 7,45 (m, 1H);) 6,85 (s, 2H); 6,49 (s, 1H); 4,74 (s, 2H); 3,49 (t, 2H); 2,6 (m, 2H); 2,43 (q, 4H); 2,22 (s, 3H); 2,02 (s, 6H); 0,9 (t, 6H).
27 soľ	DMSOd6: 9 (s, 1H); 8,88 (m, 1H); 8,67 (m, 1H); 8,09 (m, 1H); 6,88 (s, 2H); 6,78 (s, 1H); 5,55 (q, 1H); 3,64 (t, 2H); 3,09 (t, 2H); 2,70 (s, 6H); 2,23 (s, 3H); 2,10 (m, 2H); 2,02 (s, 6H); 1,83 (d, 3H).
28 amín	DMSOd6: 8,52 (s, 1H); 8,48 (m, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,36 (m, 1H); 7,11 (s, 1H); 6,87 (s, 3H); 6,52 (s, 1H); 5,40 (q, 1H); 3,98 (t, 2H); 3,31 (t, 2H); 2,23 (s, 3H); 2,02 (s, 6H); 1,95 (m, 2H); 1,62 (d, 3H).
29 soľ	DMSOd6: 8,53 (m, 1H); 8,48 (m, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,36 (m, 1H); 6,85 (s, 2H); 6,61 (s, 3H); 6,50 (s, 1H); 4,72 (s, 2H); 3,55 (m, 4H); 3,50 (t, 2H); 2,37 (m, 6H); 2,22 (s, 3H); 2,02 (s, 6H); 1,79 (m, 2H).
30 soľ	DMSOd6: 8,9 (m, 2H); 8,64 (m, 1H); 8,09 (m, 1H); 6,86 (s, 2H); 6,73 (s, 1H); 5,46 (q, 1H); 3,99 (t, 2H); 3,35 (m, 4H); 3,12 (m, 2H); 2,21 (s, 3H); 2 (s, 6H); 1,83 (d, 3H).
31 soľ	DMSOd6: 9,00 (s, 1H); 8,89 (d, 1H); 8,62 (d, 1H); 8,1 (m, 1H); 7,5-7,3 (m, 5H); 4,98 (s, 2H); 4 (t, 2H); 3,43 (m, 2H); 2,81 (s, 6H); 2,74 (t, 2H); 1,51 (m, 2H); 1,25 (m, 6H); 0,82 (t, 3H).
23 soľ	DMSOd6: 9,30 (s, 1H); 8,67 (m, 2H); 8,47 (m, 1H); 8,04 (m, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 6,85 (s, 2H); 6,71 (s, 1H); 5,01 (s, 2H); 4,35 (tm 2H); 3,61 (t, 2H); 2,28 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 1,99 (s, 6H).
24 soľ	DMSOd6: 8,55 (s, 1H); 8,46 (m, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 6,65 (s, 2H); 6,63 (s, 3H); 6,5 (s, 1H); 4,73 (s, 2H); 3,62 (m, 2H); 3,51 (m, 4H); 2,59 (m, 2H); 2,43 (m, 4H); 2,22 (s, 3H); 2,02 (s, 6H).
25 soľ	DMSOd6: 8,55 (s, 1H); 8,46 (m, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,37 (m, 1H); 6,6 (s, 2H); 6,37 (s, 1H); 4,7 (s, 2H); 3,6 (m, 2H); 2,65 (m, 2H); 2,3 (s, 6H); 2,2 (s, 3H); 2,15 (s, 6H); 1,92 (s, 6H).
26 amín	DMSOd6: 8,54 (m, 2H); 7,7 (m, 1H); 7,45 (m, 1H);) 6,85 (s, 2H); 6,49 (s, 1H); 4,74 (s, 2H); 3,49 (t, 2H); 2,6 (m, 2H); 2,43 (q, 4H); 2,22 (s, 3H); 2,02 (s, 6H); 0,9 (t, 6H).
27 soľ	DMSOd6: 9 (s, 1H); 8,88 (m, 1H); 8,67 (m, 1H); 8,09 (m, 1H); 6,88 (s, 2H); 6,78 (s, 1H); 5,55 (q, 1H); 3,64 (t, 2H); 3,09 (t, 2H); 2,70 (s, 6H); 2,23 (s, 3H); 2,10 (m, 2H); 2,02 (s, 6H); 1,83 (d, 3H).

Tabuľka 6 - pokračovanie

príklad č. (amín alebo soľ)	δ (ppm)
28 amín	DMSOd6: 8,52 (s, 1H); 8,48 (m, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,36 (m, 1H); 7,11 (s, 1H); 6,87 (s, 3H); 6,52 (s, 1H); 5,40 (q, 1H); 3,98 (t, 2H); 3,31 (t, 2H); 2,23 (s, 3H); 2,02 (s, 6H); 1,95 (m, 2H); 1,62 (d, 3H).
29 soľ	DMSOd6: 8,53 (m, 1H); 8,48 (m, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,36 (m, 1H); 6,85 (s, 2H); 6,61 (s, 3H); 6,50 (s, 1H); 4,72 (s, 2H); 3,55 (m, 4H); 3,50 (t, 2H); 2,37 (m, 6H); 2,22 (s, 3H); 2,02 (s, 6H); 1,79 (m, 2H).
30 soľ	DMSOd6: 8,9 (m, 2H); 8,64 (m, 1H); 8,09 (m, 1H); 6,86 (s, 2H); 6,73 (s, 1H); 5,46 (q, 1H); 3,99 (t, 2H); 3,35 (m, 4H); 3,12 (m, 2H); 2,21 (s, 3H); 2 (s, 6H); 1,83 (d, 3H).
31 soľ	DMSOd6: 9,00 (s, 1H); 8,89 (d, 1H); 8,62 (d, 1H); 8,1 (m, 1H); 7,5-7,3 (m, 5H); 4,98 (s, 2H); 4 (t, 2H); 3,43 (m, 2H); 2,81 (s, 6H); 2,74 (t, 2H); 1,51 (m, 2H); 1,25 (m, 6H); 0,82 (t, 3H).
32 amín	CDCl3: 8,70 (m, 2H); 8,55 (m, 2H); 7,8 (m, 2H); 7,30 (m, 2H); 6,9 (s, 2H); 6,25 (s, 1H); 5,35 (q, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,1 (s, 6H); 1,6 (d, 6H).
33 soľ	DMSOd6: 8,55 (s, 1H); 8,5 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 6,85 (s, 2H); 6,61 (s, 3H); 6,5 (s, 1H); 5,31 (m, 1H); 3,5 (m, 6H); 2,52 (m, 1H); 2,4 (m, 5H); 2,21 (s, 3H); 2,05 (s, 6H); 1,65 (m, 3H).
34 soľ	DMSOd6: 8,85 (m, 2H); 8,50 (m, 1H); 8,01 (m, 1H); 6,85 (s, 2H); 6,72 (s, 1H); 5,35 (m, 1H); 4,01 (m, 2H); 3,88 (m, 1H); 3,47 (m, 2H); 3,04 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 2,15-1,7 (m, 13H); 1,15 (m, 3H).
35 soľ	DMSOd6: 8,9 (m, 2H); 8,6 (m, 1H); 8,07 (m, 1H); 6,87 (s, 2H); 6,72 (s, 1H); 5,48 (q, 1H); 4 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,28 (m, 2H); 2,92 (m, 2H); 2,23 (s, 3H); 2,00 (s, 6H); 1,81 (d, 3H); 1,70 (m, 6H).
36 soľ	DMSOd6: 8,96 (s, 1H); 8,89 (m, 1H); 8,57 (m, 1H); 8,10 (m, 1H); 6,87 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 5,09 (s, 2H); 4,12 (m, 2H); 3,61 (m, 2H); 3,42 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 2,02 (s, 6H); 1,33 (m, 12H).
37 soľ	DMSOd6: 8,95 (s, 1H); 8,89 (m, 1H); 8,62 (m, 1H); 8,10 (m, 1H); 6,87 (s, 2H); 6,72 (s, 1H); 5,39 (m, 1H); 4,04 (m, 2H); 3,60 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 2,23 (s, 3H); 2,02 (s, 6H); 1,82 (m, 3H); 1,33 (m, 3H); 1,26 (m, 9H).
38 soľ	DMSOd6: 8,64 (s, 1H); 8,48 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,66 (s, 2H); 7,35 (m, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,17 (s, 1H); 6,59 (s, 2H); 4,73 (s, 2H); 3,75 (m, 2H); 2,75 (m, 2H); 2,18 (s, 6H); 1,3 (s, 18H).
39 amín	CDCl3: 8,62 (m, 1H); 8,53 (m, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,65 (s, 2H); 7,25 (m, 1H); 6,54 (s, 1H); 5,24 (s, 1H); 4,79 (s, 2H); 3,58 (t, 2H); 2,59 (t, 2H); 2,28 (s, 6H); 1,46 (s, 18H).
40 soľ	DMSOd6: 9,00 (s, 1H); 8,95 (m, 1H); 8,64 (m, 1H); 8,13 (m, 1H); 6,87 (s, 2H); 6,74 (s, 1H); 5,35 (m, 1H); 3,94 (m, 2H); 3,32 (m, 2H); 3,08 (m, 4H); 2,22 (s, 3H); 2,02 (s, 6H); 1,81 (m, 3H); 1,54 (m, 4H); 1,21 (m, 4H); 0,8 (t, 6H).
41 amín	DMSOd6: 8,56 (s, 1H); 8,46 (m, 1H); 7,74 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 6,99 (s, 2H); 6,50 (s, 1H); 5,40 (m, 1H); 3,41 (m, 2H); 2,88 (m, 1H); 2,69 (m, 2H); 2,5-2,3 (m, 2H); 2,10 (s, 6H); 1,65 (d, 3H); 1,21 (m, 6H); 1,05 (m, 12H).
42 amín	DMSOd6: 8,43 (m, 2H); 7,64 (m, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,02 (s, 2H); 6,49 (s, 1H); 3,64 (t, 2H); 3,49 (t, 2H); 2,99 (m, 2H); 2,88 (m, 1H); 2,73 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 2,22 (s, 6H); 1,22 (d, 6H); 1,09 (d, 12H).
43 soľ	DMSOd6: 8,50 (m, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 7 (s, 2H); 6,55 (s, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,5 (t, 2H); 3,05 (t, 2H); 2,95 (m, 3H); 2,75 (s, 6H); 2,05 (m, 2H); 1,2 (d, 6H); 1,05 (d, 12H).
44 amín	DMSOd6: 8,55 (s, 1H); 8,45 (m, 1H); 7,73 (m, 1H); 7,34 (m, 1H); 7,00 (s, 2H); 6,54 (s, 1H); 4,72 (s, 2H); 3,6 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 2,77 (m, 1H); 2,7 (m, 2H); 2,5 (m, 4H); 1,65 (m, 4H); 1,20 (d, 6H); 1,06 (d, 12H).
45 soľ	DMSOd6: 8,55 (m, 2H); 7,71 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,01 (s, 2H); 6,65 (s, 1H); 4,74 (s, 2H); 3,68 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 3,15 (m, 4H); 2,87 (m, 1H); 2,68 (m, 2H); 1,65 (m, 4H); 1,47 (m, 2H); 1,20 (d, 6H); 1,08 (d, 12H).
46 soľ	DMSOd6: 8,44 (m, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,15 (m, 2H); 7,01 (s, 2H); 6,70 (m, 2H); 6,45 (s, 1H); 5,06 (s, 2H); 2,91 (s, 6H); 2,8 (m, 3H); 1,20 (d, 6H); 1,07 (d, 12 H).
47 soľ	DMSOd6: 8,55 (m, 2H); 7,65 (m, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,02 (s, 2H); 6,25 (s, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,39 (t, 2H); 2,82 (m, 3H); 2,33 (t, 2H); 2,25 (s, 6H); 1,70 (m, 2H); 1,51 (m, 2H); 1,24 (d, 6H); 1,16 (d, 12H).
50 soľ	DMSOd6: 8,66 (s, 1H); 8,63 (m, 1H); 7,97 (m, 1H); 7,63 (m, 1H); 6,67 (s, 2H); 6,65 (s, 1H); 4,8 (s, 2H); 3,86 (m, 2H); 3,59 (m, 2H); 3,48 (m, 2H); 3,07 (m, 2H); 2,23 (s, 3H); 2,03 (s, 6H); 1,95 (m, 2H); 1,81 (m, 2H).
51 soľ	DMSOd6: 8,54 (m, 1H); 8,47 (m, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 6,66 (s, 2H); 6,53 (s, 1H); 4,74 (s, 2H); 3,61 (t, 2H); 3,07 (m, 4H); 2,68 (m, 9H); 2,23 (s, 3H); 2,02 (s, 6H).
52 amín	CDCl3: 8,90 (m, 1H); 8,10 (m, 2H); 7,65-7,8 (m, 2H); 7,55 (m, 1H); 6,89 (s, 2H); 6,27 (s, 1H); 4,99 (s, 2H); 3,59 (t, 2H); 2,61 (t, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,26 (s, 6H); 2,17 (s, 6H).

Tabuľka 6 - pokračovanie

príklad č. (amín alebo soľ)	δ (ppm)
53 soľ	DMSOd6: 7,9 (m, 1H); 7,5 (m, 1H); 7,4 (m, 2H); 7,0 (s, 2H); 6,55 (s, 1H); 4,8 (s, 2H); 4,1 (t, 2H); 3,45 (t, 2H); 2,66 (s, 6H); 2,65 (m, 3H); 1,20 (d, 6H); 1,05 (d, 12H).
54 amín	DMSOd6: 7,56 (d, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,38 (s, 2H); 7,18 (t, 1H); 7,01 (t, 1H); 6,89 (s, 2H); 6,47 (s, 1H); 4,80 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,40 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,13 (s, 12H).
54 soľ	DMSOd6: 8,57 (m, 2H); 7,73 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 6,99 (s, 1H); 6,85 (s, 1H); 4,73 (s, 2H); 3,91 (t, 2H); 3,31 (t, 2H); 2,77 (s, 6H); 2,50 (s, 3H); 2,35 (s, 3H).
55 soľ	DMSOd6: 8,55 (m, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,15 (s, 2H); 6,60 (s, 1H); 4,70 (s, 2H); 3,87 (t, 2H); 3,30 (t, 2H); 2,75 (s, 6H); 2,02 (s, 6H); 2,01 (s, 3H).
56 soľ	DMSOd6: 8,53 (m, 2H); 7,72 (m, 1H); 7,57 (s, 2H); 7,40 (m, 1H); 6,80 (s, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,88 (t, 2H); 3,30 (t, 2H); 2,75 (s, 6H); 2,13 (s, 6H).
57 soľ	DMSOd6: 8,53 (m, 2H); 7,74 (m, 1H); 7,59 (s, 2H); 7,44 (m, 1H); 6,72 (s, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,85 (m, 2H); 3,8 (m, 0,5H); 3,37 (m, 2H); 2,80 (s, 6H); 2,13 (s, 6H); 1,05 (d, 3H).
58 soľ	DMSOd6: 8,53 (m, 2H); 7,72 (m, 1H); 7,41 (m, 1H); 7,12 (m, 3H); 6,66 (s, 1H); 4,74 (s, 2H); 3,90 (t, 2H); 3,36 (t, 2H); 2,80 (s, 6H); 2,09 (s, 6H).
59 soľ	DMSOd6: 8,55 (m, 2H); 7,72 (m, 1H); 7,27 (m, 6H); 6,40 (s, 1H); 4,84 (s, 2H); 3,83 (m, 4H); 2,75 (s, 2H); 2,57 (s, 6H).
60 soľ	DMSOd6: 8,86 (m, 2H); 8,50 (m, 1H); 8,04 (m, 1H); 7,20 (s, 2H); 4,87 (s, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,42 (m, 2H); 3,25 (m, 1H); 2,87 (s, 6H); 1,36 (s, 18H); 1,23 (d, 6H).
61 soľ	DMSOd6: 8,55 (m, 2H); 7,74 (m, 1H); 7,68 (s, 2H); 7,40 (m, 1H); 6,76 (s, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,86 (m, 5H); 3,40 (m, 2H); 2,80 (s, 6H); 2,16 (s, 6H).
62 soľ	DMSOd6: 8,63-7,12 (m, 9H); 6,95 (s, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,99 (t, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,43 (t, 2H); 2,87 (d, 6H).
63 soľ	DMSOd6: 8,64-7,49 (m, 11H); 7,44 (s, 1H); 4,78 (s, 2H); 4,05 (t, 2H); 3,47 (t, 2H); 2,91 (s, 6H).
69 soľ	DMSOd6: 8,66 (s, 1H); 8,63 (m, 1H); 7,97 (m, 1E); 7,63 (m, 1H); 6,67 (s, 2H); 6,65 (s, 1H); 4,8 (s, 2H); 3,86 (m, 2H); 3,59 (m, 2H); 3,48 (m, 2H); 3,07 (m, 2H); 2,23 (s, 3H); 2,03 (s, 6H); 1,95 (m, 2H); 1,81 (m, 2H).
70 soľ	DMSOd6: 8,54 (m, 1H); 8,47 (m, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 6,66 (s, 2H); 6,53 (s, 1H); 4,74 (s, 2H); 3,61 (t, 2H); 3,07 (m, 4H); 2,68 (m, 9H); 2,23 (s, 3H); 2,02 (s, 6H).
71 amín	CDCl3: 8,90 (m, 1H); 8,10 (m, 2H); 7,65-7,8 (m, 2H); 7,55 (m, 1H); 6,89 (s, 2H); 6,27 (s, 1H); 4,99 (s, 2H); 3,59 (t, 2H); 2,61 (t, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,26 (s, 6H); 2,17 (s, 6H).
72 sůl	DMSOd6: 7,9 (m, 1H); 7,5 (m, 1H); 7,4 (m, 2H); 7,0 (s, 2H); 6,55 (s, 1H); 4,8 (s, 2H); 4,1 (t, 2H); 3,45 (t, 2H); 2,66 (s, 6H); 2,65 (m, 3H); 1,20 (d, 6H); 1,05 (d, 12H).
73 amín	DMSOd6: 7,56 (d, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,38 (s, 2H); 7,18 (t, 1H); 7,01 (t, 1H); 6,89 (s, 2H); 6,47 (s, 1H); 4,80 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,40 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,13 (s, 12H).
74 soľ	DMSOd6: 8,85 (m, 2H); 8,45 (m, 1H); 8,02 (m, 1H); 7,01 (s, 2H); 6,72 (s, 1H); 4,99 (s, 2H); 3,78 (t, 2H); 2,87 (m, 3H); 2,60 (m, 4H); 1,15 (m, 21H).
75 soľ	DMSOd6: 8,55 (m, 2H); 7,70 (m, 2H); 7,37 (m, 2H); 6,85 (s, 2H); 6,50 (s, 1H); 4,67 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,7 (m, 1H); 2,95 (s, 3H); 2,83 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 2,01 (s, 6H); 1,03 (d, 6H).
76 báza	DMSOd6: 8,61 (d, 1H); 8,50 (m, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,0 (s, 2H); 6,58 (s, 1H); 4,73 (s, 2H); 4,36 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 2,85 (m, 1H); 2,63 (m, 2H); 1,20 (d, 6H); 1,05 (d, 12H).
77 báza	DMSOd6: 8,48 (m, 2H); 7,65 (m, 1H); 7,34 (m, 1H); 7,0 (s, 2H); 6,53 (s, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,59 (m, 4H); 3,23 (s, 3H); 2,83 (m, 3H); 1,20 (d, 6H); 1,06 (d, 12H).
83 soľ	DMSOd6: 8,55 (m, 2H); 7,75 (m, 1H); 7,43 (m, 1E); 6,90 (s, 2H); 4,78 (s, 2H); 3,94 (t, 2H); 3,35 (t, 2H); 2,77 (s, 6H); 2,26 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 2,03 (s, 6H).
84 soľ	DMSOd6: 8,63 (s, 1H); 8,54 (m, 1H); 8,12 (m, 2H); 7,80 (m, 1H); 7,40 (m, 4H); 4,78 (s, 2H); 4,05 (t, 2H); 3,42 (t, 2H); 2,85 (s, 6H).
85 soľ	DMSOd6: 8,8 (m, 2H); 8,37 (m, 1H); 6,85 (s, 2H); 4,96 (s, 2H); 3,7 (s, 3H); 3,6 (m, 4H); 2,2 (s, 3H); 2 (s, 6H).

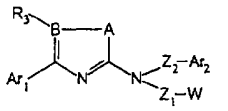
Priemyselná využiteľnosť

Nové 2-aminotiazolové alebo 2-aminooxazolové a 5-amino-1,2,4-oxadiazolové alebo 5-amino-1,2,4-oxatiazolové deriváty a ich farmaceuticky vhodné soli sú anta-

gonisty faktora, aktivujúceho krvné doštičky a vo forme farmaceutických prostriedkov je ich možné použiť na liečenie rôznych ochorení, ako astmy, niektorých alergických alebo zápalových stavov, kardiovaskulárnych ochorení, obličkových ochorení, ako i antikoncepčných látok.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Derivát 2-aminotiazolu alebo 2-aminooxazolu a 5-amino-1,2,4-oxadiazolu alebo 5-amino-1,2,4-oxatiazolu všeobecného vzorca (I)



(I),

kde znamená:

A atóm kyslíka alebo síry,

B atóm uhlíka alebo dusíka,

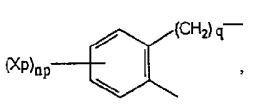
Z_1 alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylénovú skupinu,

Z_2 alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

W skupinu všeobecného vzorca $-NR_1R_2$, kde znamená R_1 atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a R_2 atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo znamená skupinu všeobecného vzorca $-CONQ_1Q_2$ alebo $-CSNQ_1Q_2$, kde znamenajú Q_1 a Q_2 od seba nezávisle atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo znamená skupinu $-SO_2Q_3$ alebo $-COQ_3$, kde znamená Q_3 alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu $COOQ_4$, kde znamená Q_4 alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo benzylovú skupinu alebo R_1 a R_2 spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú skupinu morfolínovú, pyrolidinylovú, piperidínovú alebo 4-alkylpiperazinylovú s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovom podieli alebo W znamená skupinu N-oxidu amínu všeobecného vzorca $-NR_1R_2$, kde jednotlivé symboly majú uvedený význam alebo znamená alkoxyskupinu alebo tioalkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinu pyridylovú, imidazolylovú alebo skupinu všeobecného vzorca $COOQ_5$, kde znamená Q_5 alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka,

R_3 nie je prítomný, ak B znamená atóm dusíka a v prípade, kedy B znamená atóm uhlíka, znamená R_3 atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka alebo atóm halogénu,

Ar_1 znamená fenylovú skupinu, prípadne substituovanú atómom halogénu, alkylovou skupinou, alkoxyskupinou alebo tioalkoxyskupinou vždy s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom podieli, hydroxyskupinou, karboxyskupinou, skupinou $COOQ_6$ alebo $COSQ_6$, kde znamená Q_6 alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, karboxamidoskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, acetamidoskupinu, nitroskupinu alebo trifluórmetylovú skupinu alebo Ar_1 znamená skupinu tienylovú, furylovú, indolylovú, naftylovú, benzylovú alebo cyklohexylovú alebo Ar_1 a R_3 spoločne tvoria skupinu všeobecného vzorca



kde znamená

Xp ktoré sú rovnaké alebo rôzne, vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka alebo atóm halogénu,

q číslo 2 až 4 a

np číslo 1 až 3,

pričom atóm uhlíka fenylového podielu je viazaný v polohe 4 heterocyklického zvyšku,

Ar_2 skupinu pyrimidinylovú, chinolylovú, izochinolylovú, indolylovú, izoindolylovú, alebo pyridylovú, vždy prípadne substituovanú alkylovou alebo alkoxyskupinou vždy s 1 až 3 atómami uhlíka alebo atómom halogénu,

a jeho soli s kyselinou alebo so zásadou.

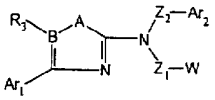
2. Derivát podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), kde znamená B atóm uhlíka a ostatné symboly majú v nároku 1 uvedený význam a jeho soli.

3. Derivát podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), kde znamená B atóm uhlíka a A atóm síry a ostatné symboly majú v nároku 1 uvedený význam a jeho soli.

4. Derivát podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), kde znamená B atóm uhlíka, A atóm síry, Ar_1 fenylovú skupinu substituovanú aspoň v polohe orto substituentmi zo súboru zahrnujúceho atóm halogénu, alkylovú skupinu, alkoxyskupinu alebo tioalkoxyskupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom podieli, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, skupinu $COOQ_6$ alebo $CSOQ_6$, kde znamená Q_6 alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, karboxamidoskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, acetamidoskupinu, nitroskupinu alebo trifluórmetylovú skupinu a ostatné symboly majú v nároku 1 uvedený význam a jeho soli.

5. Derivát podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), kde znamená B atóm uhlíka, A atóm síry, Ar_1 fenylovú skupinu nesubstituovanú v polohe orto, R_3 alkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a ostatné symboly majú v nároku 1 uvedený význam a jeho soli.

6. Derivát podľa nároku 3 všeobecného vzorca,



kde znamená

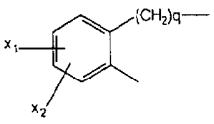
Z_1 alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylénovú skupinu,

Z_2 alkylénovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka,

W skupinu všeobecného vzorca $-NR_1R_2$, kde znamená R_1 a R_2 od seba nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu alebo R_1 a R_2 spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú skupinu morfolínovú, pyrolidinylovú, piperidínovú, piperazinylovú alebo 4-alkylpiperazinylovú s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovom podieli alebo W znamená skupinu pyridylovú alebo imidazolylovú,

R_3 atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka,

Ar_1 skupinu fenylovú, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahrnujúceho atóm halogénu, alkylovou skupinou alebo alkoxyskupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom podieli, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a hydroxyskupinu alebo Ar_1 a R_3 spoločne tvoria skupinu všeobecného vzorca



kde znamená

X_1 a X_2 od seba nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu alebo metylovú skupinu,

q číslo 2 až 4 a

Ar_2 skupinu pyrimidinylovú, chinolylovú, izochinolylovú, indolylovú, izoindolylovú alebo pyridylovú, prípadne substituovanú skupinou alkylovou alebo alkoxyskupinou vždy s 1 až 3 atómami uhlíka alebo atómom halogénu,

a jeho soli s kyselinou alebo so zásadou.

7. Derivát podľa nároku 6 všeobecného vzorca (I), kde znamená Ar_2 skupinu pyridylovú a ostatné symboly majú v nároku 6 uvedený význam a jeho soli.

8. Derivát podľa nároku 6 všeobecného vzorca (I), kde znamená Ar_2 skupinu 2-pyridylovú alebo 3-pyridylovú, Z_1 alkylénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka a W skupinu všeobecného vzorca $-NR_1R_2$, kde znamená R_1 a R_2 od seba nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu alebo R_1 a R_2 spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú skupinu morfolínovú, pyrolidinylovú, piperidínovú, piperazinylovú alebo 4-alkylpiperazinylovú s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovom podieli a ostatné symboly majú v nároku 6 uvedený význam a jeho soli.

9. Derivát podľa nárokov 1 až 5 všeobecného vzorca (I), kde znamená W alkoxyskupinu alebo tioalkoxyskupinu vždy s 1 až 2 atómami uhlíka a ostatné symboly majú v nároku 1 až 5 uvedený význam a jeho soli.

10. Derivát podľa nárokov 1 až 5 všeobecného vzorca (I), kde znamená W aminoskupinu a ostatné symboly majú v nároku 1 až 5 uvedený význam a jeho soli.

11. Derivát podľa nárokov 1 až 7 všeobecného vzorca (I), kde znamená Z_1 alkylénovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka a ostatné symboly majú v nároku 1 až 7 uvedený význam, a jeho soli.

12. Derivát podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), zo súboru zahrňujúceho

N-[N',N'-dimetylamino-2-etyl]-N-[pyridyl-3-metyl]amino-2-(triizopropyl-2,4,6-fenyl)-4-tiazol,

N-[N',N'-dimetylamino-2-etyl]-N-[pyridyl-3-metyl]amino-2-(trimetyl-2,4,6-fenyl)-4-tiazol,

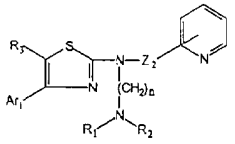
N-[N',N'-dimetylamino-2-etyl]-N-[pyridyl-3-metyl]amino-2-(dichlór-2,4-fenyl)-4-metyl-5-tiazol,

N-[N',N'-dimetylamino-2-etyl]-N-[pyridyl-3-metyl]amino-2-(dichlór-2,4-fenyl)-4-metyl-5-oxazol,

N-[N',N'-dimetylamino-2-etyl]-N-[pyridyl-3-metyl]amino-2-(triizopropyl-2,4,6-fenyl)-4-chlór-5-tiazol,

N-[N',N'-dimetylamino-2-etyl]-N-[pyridyl-3-metyl]amino-2-(triizopropyl-2,4,6-fenyl)-4-bróm-5-tiazol a jeho soli.

13. Derivát podľa nároku 1 všeobecného vzorca (II)



(II),

kde znamená

R_1 a R_2 od seba nezávisle atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka alebo spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú skupinu pyrolidinylovú alebo piperidínovú,

Z_2 metylénovú skupinu alebo $-CHCH_3$ skupinu,

R_3 atóm vodíka,

Ar_1 skupinu fenylovú, substituovanú aspoň jedným substituentom v polohe orto substituentmi zo súboru zahrnujúceho atóm halogénu, alkylovú skupinu, alkoxyskupinu alebo tioalkoxyskupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom podieli, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, skupinu $COOQ_6$ alebo $CSOQ_6$, kde znamená Q_6 alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, karboxamidoskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, acetamidoskupinu, nitroskupinu alebo trifluórmetylovú skupinu alebo

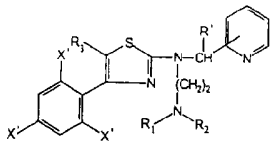
R_3 alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a

Ar_1 skupinu fenylovú, prípadne substituovanú atómom halogénu, alkylovou skupinou a alkoxyskupinou vždy s 1 až 4 atómami uhlíka a

n celé číslo 2 až 4

a jeho soli s kyselinou alebo so zásadou.

14. Derivát podľa nároku 1 všeobecného vzorca (III)



(III),

kde znamená

R' atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

X' alkylovú skupinu s 1 a 4 atómami uhlíka a

R_1 a R_2 atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 a 3 atómami uhlíka alebo spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú skupinu pyrolidinylovú alebo piperidínovú,

pričom pyridylový zvyšok môže byť viazaný v polohe 2 alebo 3.

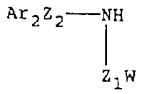
15. Derivát podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), ktorým je

N-[N',N'-2-dimetylaminoetyl]-N-[3-pyridylmetyl]-2--amino-4-(2,4,6-triizopropyl-fenyl)-tiazol.

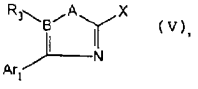
16. Spôsob prípravy derivátu podľa nárokov 1 až 15, všeobecného vzorca (I), kde jednotlivé symboly majú v nároku 1 až 15 uvedený význam, a jeho solí, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa necháva reagovať primárny amín všeobecného vzorca

$H_2N - Z_1W$ alebo $H_2N-Z_2Ar_2$

alebo sekundárny amín všeobecného vzorca,



kde jednotlivé symboly majú význam uvedený v nároku 1 až 15, s heterocyklickým derivátom všeobecného vzorca (V)



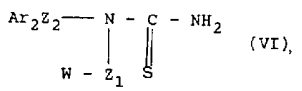
(V),

kde znamená X atóm halogénu alebo sulfonátovú skupinu a ostatné symboly majú v nároku 1 až 15 uvedený význam, potom sa v prípade, keď ide o primárny amín všeobecného vzorca,

$$W - Z_1 - Y \text{ alebo } Ar_2 - Z_2 - Y$$

kde znamená Y atóm halogénu alebo sulfonátovú skupinu, vykoná substitúcia na zavedenie substituentov A, B, R_3, Ar_1, Ar_2, Z_1, Z_2 a W, ktorých význam je uvedený v nároku 1 až 15 s výnimkou atómu halogénu pre R_3 alebo v prípade, keď Ar_1, Ar_2 a W majú význam podľa nároku 1 až 15 a majú chrániacu skupinu, odstránia sa ticto chrániace skupiny a prípadne sa získaný produkt prevádza na svoju soľ.

17. Spôsob prípravy derivátu podľa nárokov 1 až 15 všeobecného vzorca (I), kde znamená A atóm síry a B atóm uhlíka a ostatné symboly majú v nároku 1 až 15 uvedený význam a ich solí, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa kondenzuje tiomočovina všeobecného vzorca (VI)



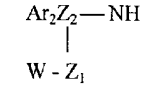
(VI),

s α-halogénketónom všeobecného vzorca (VII),

$$Ar_1 - CO - CHX - R_3 \qquad (VII)$$

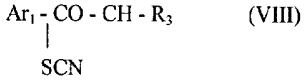
kde jednotlivé symboly majú význam uvedený v nároku 1 až 15, s výnimkou atómu halogénu pre R_3 alebo znamenajú Ar_1, Ar_2 a W zodpovedajúcej skupiny s chránenou reaktívnou funkciou, ktorá sa po kondenzácii odstráni a prípadne sa získaný produkt prevádza na svoju soľ.

18. Spôsob prípravy derivátu podľa nárokov 1 až 15 všeobecného vzorca (I), kde znamená A atóm síry a B atóm uhlíka a ostatné symboly majú v nároku 1 až 15 uvedený význam a ich solí, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa kondenzuje amín všeobecného vzorca (IV)



(IV)

s α-tiokyanátketónom všeobecného vzorca (VIII)



(VIII)

kde jednotlivé symboly majú význam uvedený v nároku 1 až 15, s výnimkou atómu halogénu pre R_3 alebo znamenajú Ar_1, Ar_2 a W zodpovedajúcej skupiny s chránenou reaktívnou funkciou, ktorá sa po kondenzácii odstráni a prípadne sa získaný produkt prevádza na svoju soľ.

19. Spôsob prípravy derivátu podľa nárokov 1 až 15 všeobecného vzorca (I), kde znamená A atóm síry alebo kyslíka, B atóm uhlíka, R_3 atóm halogénu a ostatné symboly majú v nároku 1 až 15 uvedený význam a ich solí, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa halogenuje zlúčenina, získaná spôsobom podľa nároku 16 až 18, všeobecného vzorca (I), kde znamená R_3 atóm vodíka a prípadne sa získaný produkt prevádza na svoju soľ.

20. Spôsob prípravy derivátu podľa nárokov 1 až 15 všeobecného vzorca (I), kde znamená W skupinu všeobecného vzorca NR_1R_2, kde R_1 má v nároku 1 uvedený význam a kde znamená R_2 skupinu $CONQ_1Q_2$, $CSNQ_1Q_2$, SO_2Q_3 alebo COQ_3, kde jednotlivé symboly majú v nároku 1 až 15 uvedený význam a ich solí, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa necháva reagovať zodpovedajúca zlúčenina, získaná spôsobom podľa nároku 16 až 18, všeobecného vzorca (I), kde znamená R_2 atóm vodíka s reaktívnym derivátom skupiny R_2 a prípadne sa získaný produkt prevádza na svoju soľ.

21. Farmaceutický prostriedok s antagonistickým účinkom proti faktoru aktivujúcemu krvné doštičky, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje ako účinnú látku aspoň jeden derivát všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 15 alebo jeho farmaceuticky vhodnú soľ a aspoň jeden farmaceuticky vhodný nosič.

22. Farmaceutický prostriedok na ošetrovanie ochorení vyvolaných nadbytkom PAF-acéteru, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje ako účinnú látku aspoň jeden derivát všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 15 alebo jeho farmaceuticky vhodnú soľ a aspoň jeden farmaceuticky vhodný nosič.

23. Farmaceutický prostriedok podľa nárokov 21 alebo 22, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje ako účinnú látku aspoň jeden derivát všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 6 až 8 a 13 až 15 alebo ich farmaceuticky vhodnú soľ a aspoň jeden farmaceuticky vhodný nosič.

Koniec dokumentu