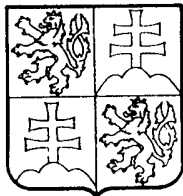


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 01065-91.I

(13) A3

(22) 15.04.91

(32) 16.04.90

(31) 90/509280

(33) US

(40) 12.11.91

5(51) C 07 D 417/14,
417/06,
A 61 K 31/425
//(C 07 D 417/06,
277:14,
211:52,
211:32,
295:04)
(C 07 D 417/14,
277:14,
413:04,
471:10)

(71) HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, Somerville, , US

(72) Hrib Nicholas J., Somerville, New Jersey, US

(54) 4-/3-(4-oxothiazoldinyl)/butinylaminy, způsob
přípravy těchto sloučenin a použití těchto
sloučenin jako léčiv

(57) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R_1 a R_2 jsou nezávisle atom vodíku nebo nižší alkylové skupiny, nebo R_1 a R_2 společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny tvoří spiro-kondenzovaný cykloalkan obsahující 5 až 8 atomů uhlíku, R_3 a R_4 jsou nezávisle atom vodíku nebo nižší alkylové skupiny, nebo R_3 a R_4 společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny tvoří spiro-kondenzovaný cykloalkan obsahující 5 až 8 atomů uhlíku, R_5 a R_6 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny tvoří kruh, který má v patentových nárocích uvedený význam, dále farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou a použitelné optické a geometrické isomery a racemické směsi odvozené od těchto sloučenin. Tyto sloučeniny jsou použitelné jako analgetická činidla a činidla proti hypertenzi. Do rozsahu vynálezu rovněž náleží postup přípravy sloučeniny I reakcí sloučeniny obecného vzorce II s formaldehydem nebo ekvivalentem formaldehydu a s příslušným aminem.

1065-97 I

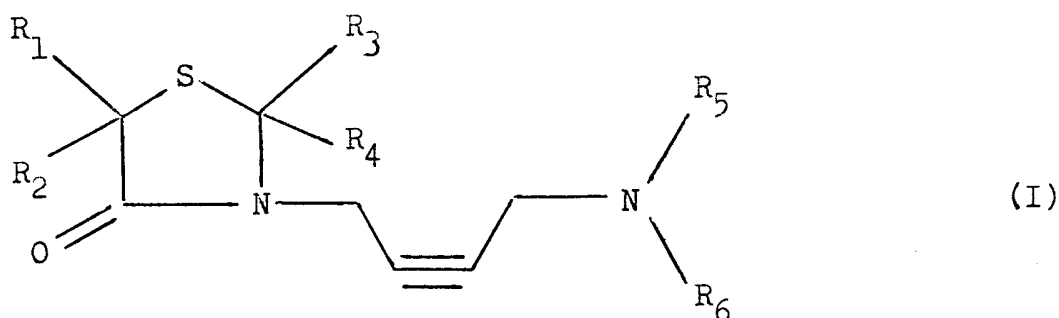
PR	P	15. IV 91	019801	č.j.
	O VYNÁLEZY			
	A O B J E V Y			

- 1 -

4- $\int$ 3-(4-oxothiazoldinyl) $\int$ butinylaminy, způsob přípravy těchto sloučenin a použití těchto sloučenin jako léčiv.

Podstata vynálezu

Vynález se týká 4- $\int$ 3-(4-oxothiazoldinyl) $\int$ butinylaminů obecného vzorce I



ve kterém znamená :

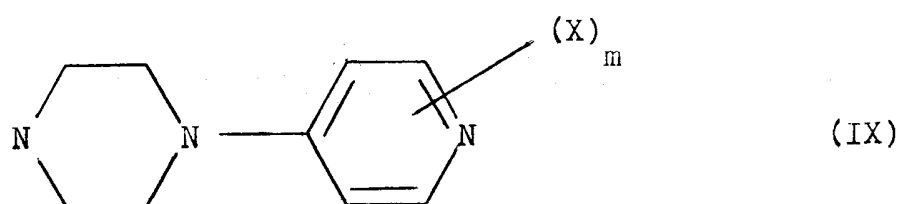
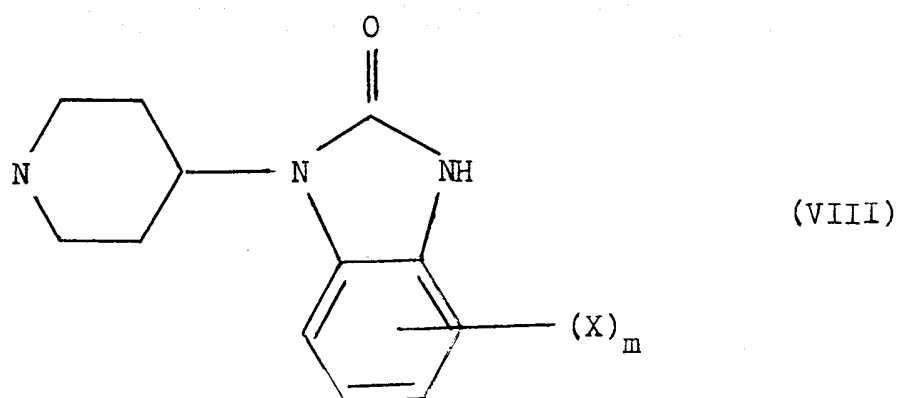
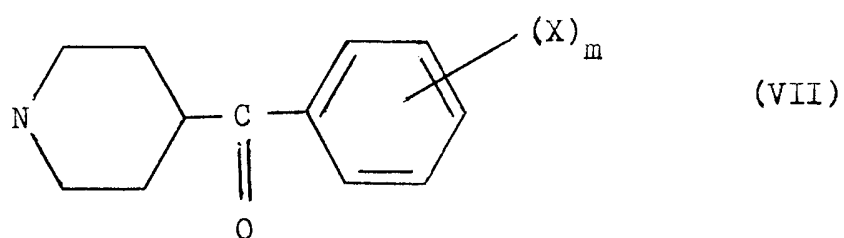
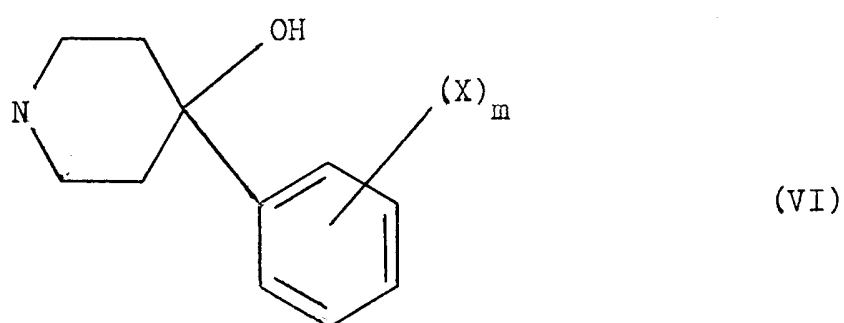
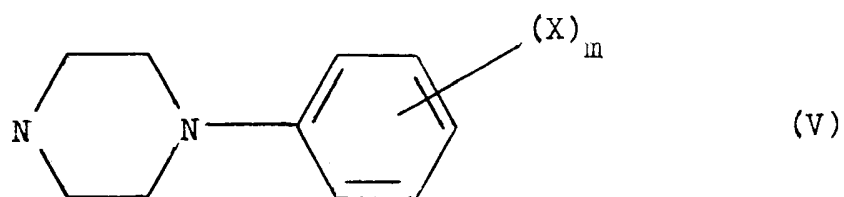
R_1 a R_2 nezávisle vybrané substituenty ze skupiny zahrnující atom vodíku a nižší alkylové skupiny, nebo

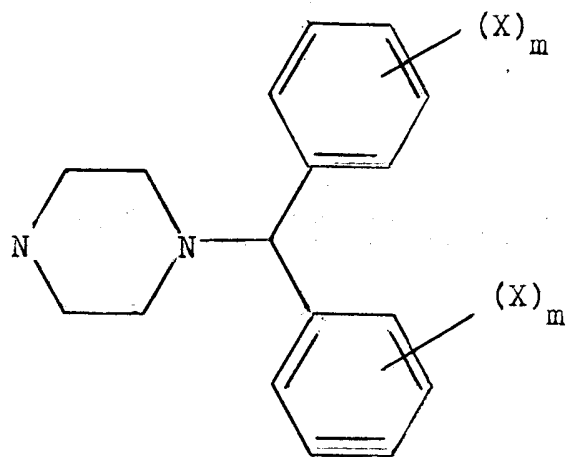
R_1 a R_2 společně s atomem uhlíku, na který jsou připojeny tvoří spiro-kondenzovaný cykloalkan obsahující 5 až 8 atomů uhlíku,

R_3 a R_4 jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku nebo nižší alkylové skupiny, nebo

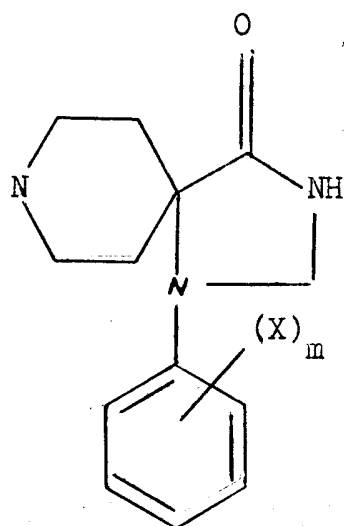
R_3 a R_4 společně s atomem uhlíku, na který jsou připojeny tvoří spiro-kondenzovaný cykloalkan obsahující 5 až 8 atomů uhlíku,

R_5 a R_6 společně s atomem dusíku, na který jsou připojeny tvoří následující skupiny obecných vzorců :

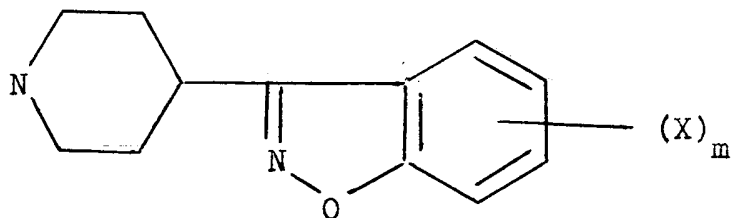




(X)

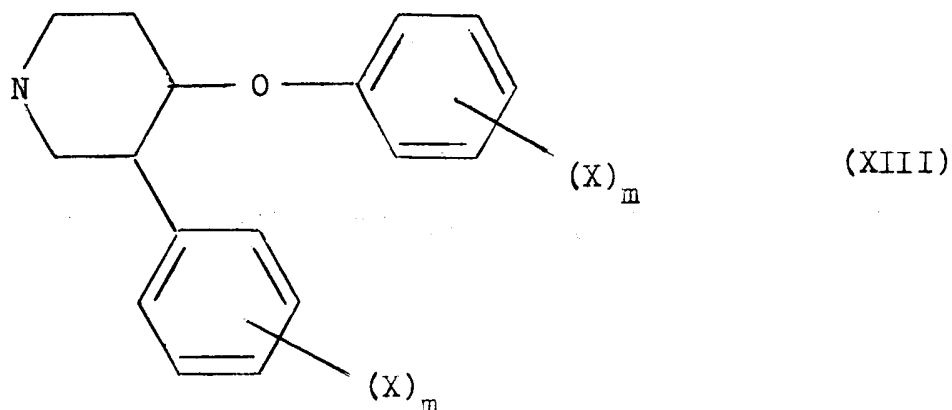


(XI)



(XII)

nebo



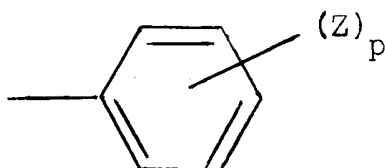
ve kterých substituent X je ve všech uvedených případech nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující atomy halogenu, nižší alkylové skupiny, hydroxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu nebo methoxyskupinu, a m je 0, 1 nebo 2,

dále farmaceuticky přijatelných adičních solí skyselinami odvozených od těchto sloučenin a v případech, kdy je to vhodné, optických a geometrických isomerů a racemických směsí odvozených od těchto sloučenin.

V celém popisu uvedeného vynálezu a v připojených nárocích dané chemické vzorce nebo označení sloučenin zahrnuje všechny optické isomery a racemické směsi, ve kterých tyto isomery a směsi existují. Kromě toho je nutno uvést, že do rozsahu uvedených chemických vzorců a označení sloučenin náleží farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami a solváty odvozené od těchto sloučenin, jako jsou například hydráty.

Ve výše uvedených definicích se termínem "nižší" míní skupina, která obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku. Výše uvedeným termínem "alkyl" se míní uhlovodíková skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která nemá nenasycenou vazbu, jako jsou například methylová skupina, ethylová skupina, propylová

isopropylová skupina, 2-butylová skupina, neopentylová skupina, n-hexylová skupina, atd. , přičemž termínem "aryl" se míní jednovazný substituent, který takovou skupinu, jako je například fenylová skupina, o-tolylová skupina, m-methoxy-fenylová skupina, atd., obecného vzorce



ve které znamená :

Z atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxy skupinu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu a aminovou skupinu, a

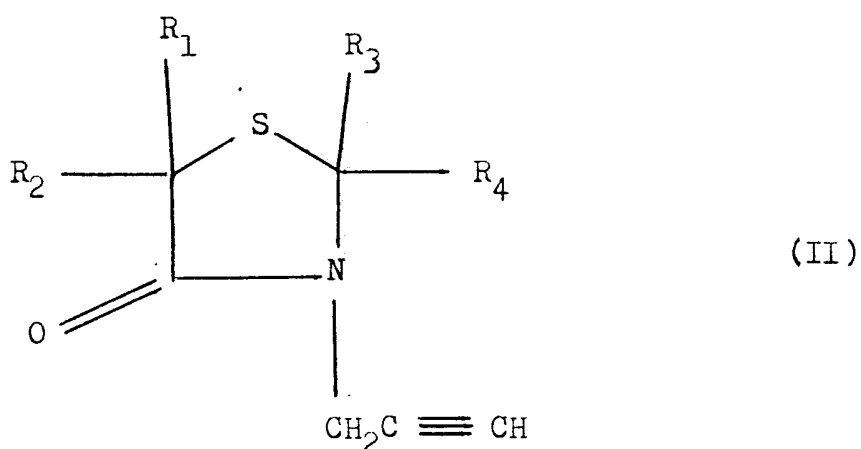
p je celé číslo od 1 do 4 ,

dále termínem "cykloalkan" se míní substituent, představující nasycený uhlovodík tvořící přinejmenším jeden karbocyklický kruh, který obsahuje 3 až 8 atomů uhlíku, jako jsou například cyklopropan, cyklobutan, cyklopentan, cyklohexan, atd.

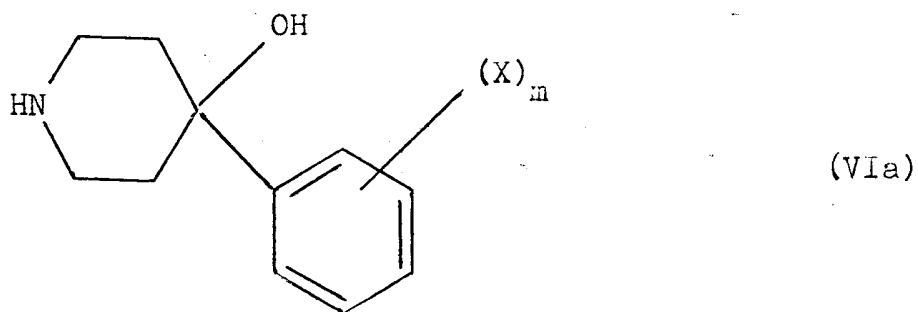
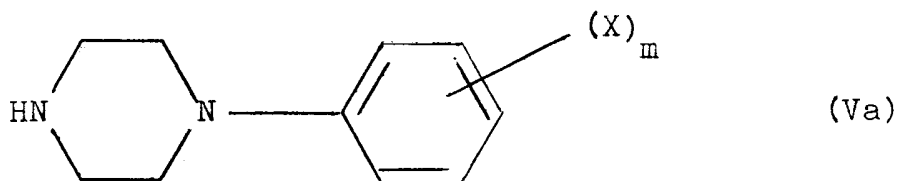
Uvedená cykloalkanová skupina může být substituována jednou nebo dvěma nižšími alkylovými skupinami, a rovněž může být tato skupina substituována na jednom z uhlíkových atomů, tvořících tento cykloalkanový kruh, přičemž vytváří spiro-kondenzovanou sloučeninu, ve které každý kruh tvořící tuto spiro-kondenzovanou sloučeninu představuje cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku. Výše uvedeným termínem "alkoxy" se míní jednovazný substituent, který je tvořen alkylovou skupinou spojenou s etherovým kyslíkem, který má na tomto kyslíku volnou valenční vazbu, jako je například methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, butoxyskupina, pentoxyskupina, atd. ; a dále termínem "halogen" se míní člen ze skupiny halogenu, kterou tvoří fluor, chlor, brom a jod.

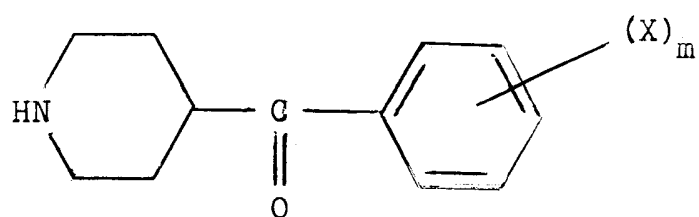
Sloučeniny podle uvedeného vynálezu se připraví následujícím způsobem. V dále uvedeném postupu mají substituenty R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X a m výše uvedený význam, pokud nebude výslovně uvedeno jinak.

Při provádění postupu podle uvedeného vynálezu se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II

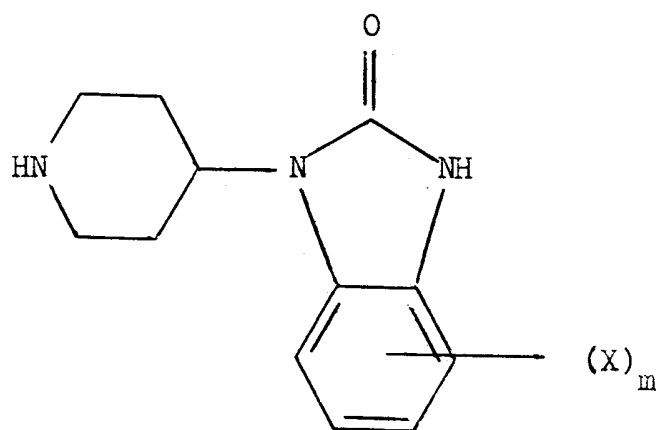


s formaldehydem nebo s ekvivalentem formaldehydu a s aminem vybraným ze skupiny zahrnující :

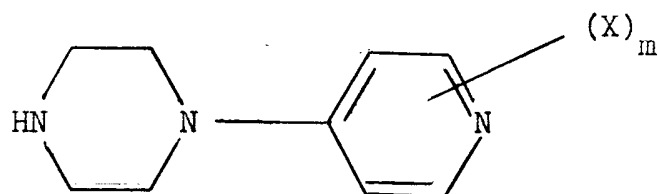




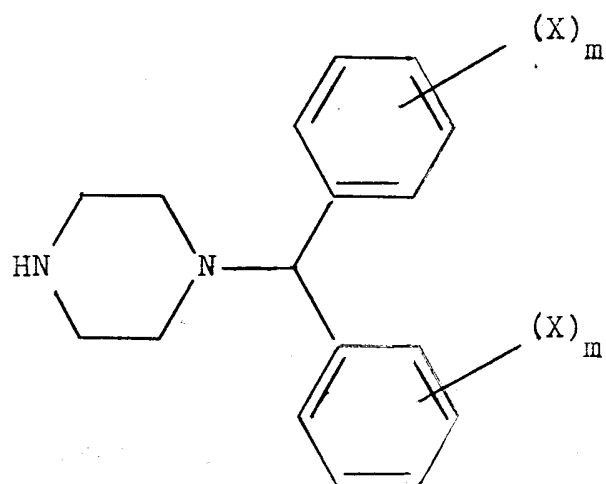
(VIIa)



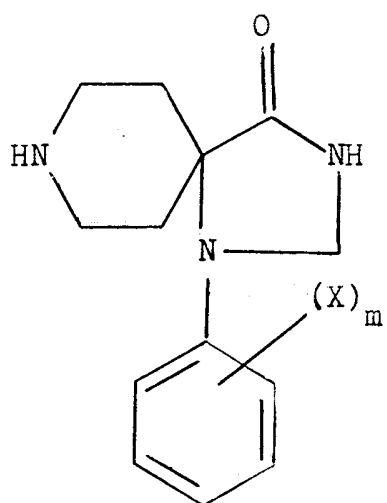
(VIIIa)



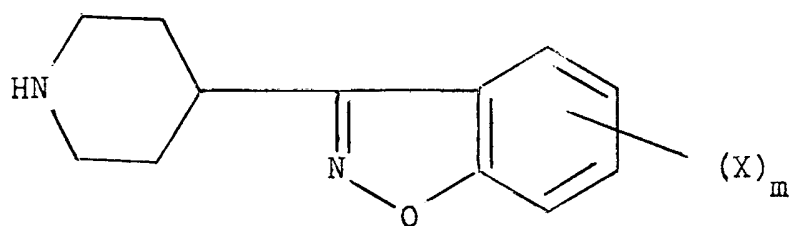
(IXa)



(Xa)

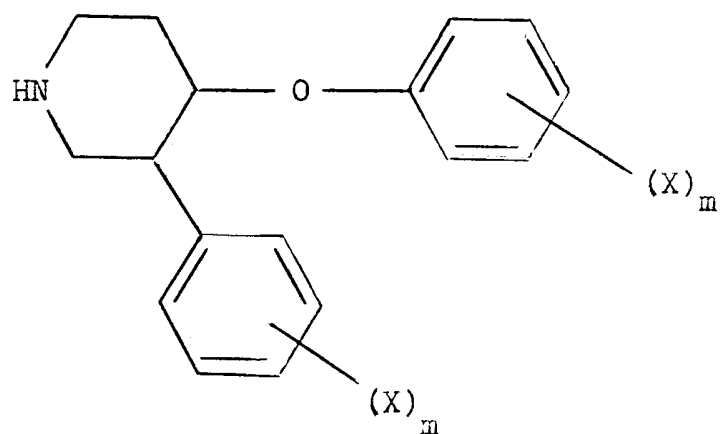


(XIa)



(XIIa)

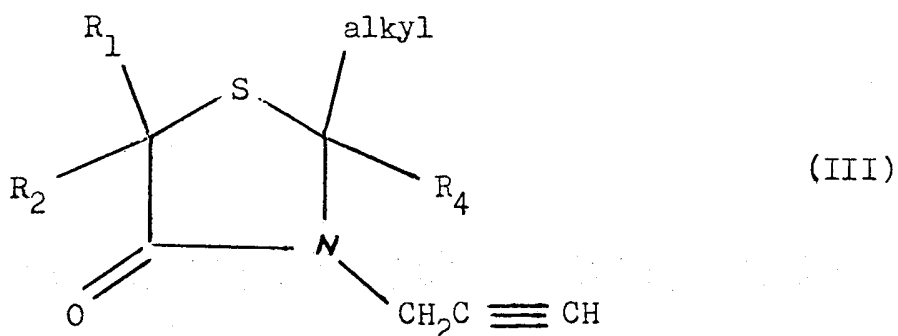
nebo



(XIIIa)

příčemž proběhne reakce adičního typu, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu, ve které představují substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 atom vodíku. Tato reakce se v obvyklém provedení provádí v roztoku, který obsahuje etherické rozpouštědlo, jako je například dioxan s paraformaldehydem, ke kterému se přidá katalyzátor, jako je například chlorid měďný. Tato reakce se provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 25 do 90 °C po dobu v rozmezí od 1 do 24 hodin. Tuto reakci je možno případně provést v inertní atmosféře, jako je například v atmosféře plynného dusíku.

V alternativním provedení postupu podle uvedeného vynálezu se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce III

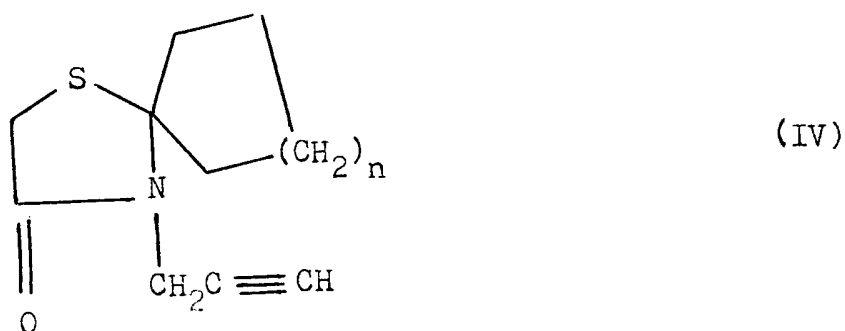


ve které alkyl byl již definován výše, s formaldehydem nebo ekvivalentem formaldehydu a s aminem, vybraným ze skupiny výše uvedených sloučenin obecného vzorce Va - XIIIa, přičemž proběhne reakce adičního typu a získá se sloučenina obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu, ve které je substituentem R_3 alkylová skupina.

Rovněž i tato reakce se v obvyklém provedení provádí v přítomnosti etherického rozpouštědla, jako je například dioxan, tetrahydrofuran, atd., a paraformaldehydu, přičemž při

provádění této reakce se použije katalyzátoru, jako je například chlorid měďný, a reakce se provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od 25 do 90 °C po dobu 1 až 24 hodin.

Podobným způsobem podle uvedeného vynálezu se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém znamená n 1, 2 nebo 3, podobným způsobem jako bylo uvedeno shora s jedním z aminových sloučenin obecného vzorce Va až XIIIa, které byly uvedeny shora, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu, ve které substituenty R_3 a R_4 společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří spiro-kondenzovaný cykloalkan obsahující 5 až 8 atomů uhlíku.

Sloučenin podle uvedeného vynálezu je možno vhodným způsobem použít jako analgetických prostředků vzhledem k jejich schopnosti zmírňovat bolest u savců. Účinnost těchto sloučenin podle uvedeného vynálezu bude v dalším demonstrována pomocí testu prováděného na myších, při kterém se sleduje míra projevovaných křečových stavů, tak zvaný fenyl-para-chinonový test, což je standardní testovací metoda pro analgetické prostředky [viz Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95, 729 (1957)]. Analgetická účinnost je v případě těchto testů

vyjadřována jako procentuální inhibice těchto křečových stavů, přičemž pro některé ze sloučenin podle uvedeného vynálezu je tato analgetická aktivita uvedena v následující tabulce č. 1.

T a b u l k a 1

Sloučenina	Procentuální inhibice křečových stavů při dávce 20 mg/kg s.c.
oxalát 2-methyl-3-(4-(4-hydroxy-4-fenylpiperidin)-2-butinyl)-4-oxothiazolidinu	51 %
oxalát 3-(4-(3-(4-piperidyl)-6-chlorbenzisoxazol-2-butinyl)-4-oxothiazolidinu	39 %
oxalát 3-(4-(1-(4-chlorbenzhydryl)-piperazin)-2-butinyl)-1-thia-4-azaspiro[4.4]nonan-4-onu, ve formě trisoxalátu	30 %
ibuprofen (standardní látka)	50 % při dávce 10,4 mg/kg s.c.
pentazocin (standardní látka)	50 % při dávce 1,3 mg/kg s.c.

Analgetický účinek se dosáhne, jestliže se sloučeniny podle uvedeného vynálezu podávají subjektu, který vyžaduje toto léčení, ve formě účinné orální, parenterální nebo intravenozní dávky, která se pohybuje v rozmezí od 0,01 mg/kg tělesné hmotnosti do 100 mg/kg tělesné hmotnosti za den. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se tato účinná dávka pohybuje v rozmezí od asi 10 mg/kg tělesné hmotnosti do 50 mg/kg tělesné hmotnosti za den. Zejména účinné množství odpovídá asi 30 mg/kg tělesné hmotnosti za den. Ovšem v této souvislosti je třeba poznamenat, že pro každý jednotlivý subjekt, kterému se podává toto léčivo, je třeba navrhnout specifický dávkovací režim podle individuální potřeby a podle posouzení odborníka určeného ke stanovování a dohlížení na podávání sloučenin tohoto druhu. Rovněž je nutno v této souvislosti uvést, že výše uváděné dávky jsou pouze příkladné, přičemž v žádném případě neomezují praktickou aplikaci těchto sloučenin podle uvedeného vynálezu.

Sloučeniny podle uvedeného vynálezu je rovněž možno aplikovat jako činidla proti hypertenzi, neboť tyto sloučeniny podle uvedeného vynálezu mají schopnost snižovat krevní tlak u savců. Účinnost proti hypertenzi se obvykle zjišťuje na krysách, které mají spontánní hypertenzi, přičemž se používá nepřímé metody s podvázaným ocasem. Tato nepřímá metoda, prováděná s podvázaným ocasem u těchto druhů krys je popisována v literatuře, viz. "Methods in Pharmacology", A. Schwartz ed., Vol. I, Appleton-Century Crofts, New York, N.Y., 1971, str. 135 . Při provádění tohoto testu byla skupina zahrnující pět zvířat ošetřována orálně po dobu tří dní testovanou sloučeninou, přičemž byl účinek porovnáván s kontrolní skupinou, která čítala stejný počet zvířat. Pokles krevního tlaku byl zjišťován třetí den po podání těchto sloučenin. Účinnost proti hypertenzi těchto vybraných sloučenin podle uvedeného vynálezu, která je vyjádřena jako pokles střední hodnoty arteriálního tlaku (hodnoty uvedené v kPa), je uvedena v následující tabulce č. 2 .

T a b u l k a č. 2

Sloučenina	Pokles tlaku při dávce 50 mg/kg p.o. (kPa)
seskvioxalát 3- <u>4</u> -(1-(2-methoxy- fenyl)piperazino)-2-butiny <u>1</u> 7-4- oxothiazolidinu	6,783
oxalát 3- <u>4</u> -(1-(4-fluorfenyl)- piperazino)-2-butiny <u>1</u> 7-4-oxothia- zolidinu	9,443
seskvioxalát 3-(4-(4-pyridyl)- piperazino)-2-butiny <u>1</u> 7-4-oxothia- zolidinu	3,990
maleát 3-(4-(1-(4-chlorbenzhydryl)- piperazino)-2-butiny <u>1</u> 7-4-oxothiazo- lidinu, ve formě bis maleátu	3,724
guanethidine (standardní látka)	2,660

Snížení krevního tlaku se dosáhne v případě, že se sloučeniny podle uvedeného vynálezu podávají subjektu, který vyžaduje toto léčení, při účinné orální, parenterální nebo intravenózní dávce, která se pohybuje v rozmezí od 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti do 50 mg/kg tělesné hmotnosti za den. Ovšem v této souvislosti je třeba poznamenat, že pro každý jednotlivý subjekt, kterému se podává toto léčivo, je třeba navrhnout specifický dávkovací režim podle individuální

potřeby a podle posouzení odborníka určeného ke stanovování a dohlížení na podávání sloučenin tohoto druhu. Rovněž je nutno v této souvislosti uvést, že výše uváděné dávky jsou pouze příkladné, přičemž v žádném případě neomezují praktickou aplikaci těchto sloučenin podle uvedeného vynálezu.

Účinná množství sloučenin podle uvedeného vynálezu mohou být podána danému subjektu nejrůznější vhodnou metodou, jako je například orální podávání látek ve formě kapslí nebo tablet, parenterální podávání účinných látek ve formě sterilních roztoků nebo suspenzí a v některých případech intravenózní podávání účinných látek ve formě sterilních roztoků. Sloučeniny podle uvedeného vynálezu, které jsou účinné samy o sobě, mohou být připraveny a podávány ve formě farmaceuticky přijatelných adičních solí, což je vhodné z hlediska stability těchto látek, výhodnosti z hlediska krystalizace těchto látek, vhodnosti z hlediska jejich rozpustnosti a podobně.

Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu jsou těmito farmaceuticky přijatelnými adičními solemi soli s anorganickými kyselinami, jako je například kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a kyselina chloristá, a rovněž tak s organickými kyselinami, jako je například kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina octová, kyselina jantarová, kyselina maleinová, kyselina fumarová a kyselina šťavelová.

Účinné sloučeniny podle uvedeného vynálezu mohou být podávány orálně, jako například ve formě rozpuštěné v inertním ředidle nebo společně s jedlým nosičem, nebo mohou být tyto látky zapouzdřeny ve formě želatinových kapslí nebo mohou být stlačeny do formy tablet. Pokud se týče orálního terapeutického podávání, mohou být tyto sloučeniny podle vynálezu kombinovány s pomocnými látkami a použity ve formě tablet, pastilek, kapslí, elixírů, suspenzí, sirupů, oplatek,

prostředků ke žvýkání a podobně. Tyto prostředky obsahují přinejmenším 0,5 % hmotnosti účinné sloučeniny, ovšem obsah těchto účinných látek se v uvedených prostředcích může měnit v závislosti na jednotlivé formě, přičemž v obvyklém provedení je tento obsah účinné látky v rozmezí od 4 % hmotnostních do asi 75 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost použitého prostředku. Množství sloučeniny podle uvedeného vynálezu, obsažené v těchto prostředcích, je takové, aby se dosáhlo vhodné dávky. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se tyto prostředky a přípravky podle vynálezu připraví takovým způsobem, aby orální dávková jednotka obsahovala 1,0 miligram až 300 miligramů účinné sloučeniny.

Tablety, pilulky, kapsle, pastilky a podobné další prostředky mohou rovněž obsahovat následující látky : pojivo, jako je například mikrokrystalická celuloza, tragakantové klé, nebo želatina ; nosná látka, jako je například škrob nebo laktoza ; dezintegrační činidlo, jako je například alginová kyselina, Primogel, kukuřičný škrob a podobně ; mazivo, jako je například stearát hořečnatý nebo Sterotex ; činidlo pro lepší klouzání těchto prostředků ve vnitřním traktu, jako je například koloidní oxid křemičitý ; a nakonec sladidlo, jako je například sacharoza nebo sacharin, nebo aromatizační činidlo, jako je například pepermint, salicylát methylnatý, nebo může být rovněž přidána pomerančová esence. V případech, kdy se jako jednotkové dávkovací formy používá kapsle, potom tato kapsle obsahuje kromě látek výše uvedeného typu ještě kapalnou nosičovou látku, jako je například mastný olej. Ostatní dávkovací formy mohou obsahovat jiné další různé látky, které modifikují fyzikální formu dávkovací jednotky, jako jsou například povlaky. Například je možno uvést, že tablety nebo pilulky mohou být povlečeny povlakem cukru, šelaku nebo povlakem jiné látky vhodné pro tyto účely a přijatelné pro střevní trakt. Syrup může obsahovat, kromě použité účinné látky, dále

sacharozu jako sladidlo, a dále určité konzervační přísady, barviva, zabarvovací činidla a aromatizační přísady. Látky použité pro přípravu těchto různých prostředků musí být farmaceuticky čisté a netoxické v množstvích, které se k daným účelům používají.

V případě parenterálního terapeutického podávání těchto účinných sloučenin podle uvedeného vynálezu se tyto účinné látky kombinují s takovými látkami, které tvoří roztok nebo suspenzi. Tyto prostředky potom obsahují účinnou látku v množství přinejmenším 0,1 % hmotnostní, ovšem množství této látky se může pohybovat v rozmezí 0,5 % až 30 % hmotnostních. Množství účinné sloučeniny v těchto prostředcích je takové, aby bylo dosaženo vhodné dávky. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu jsou tyto prostředky a přípravky podle vynálezu připravovány tak, aby parenterální dávkovací jednotka obsahovala účinnou látku v množství v rozmezí od 0,5 miligramu do 100 miligramů.

Tyto roztoky nebo suspenze mohou rovněž obsahovat i další následující látky : sterilní ředidlo, jako je například voda pro injekce, solný roztok, vázané oleje, polyethylen-glykoly, glycerin, propylenglykol nebo i další syntetická rozpouštědla ; dále antibakteriální činidla, jako je například benzylalkohol nebo methylester kyseliny parabanové ; dále antioxidační činidla, jako je například kyselina askorbová nebo hydrogensířičitan sodný ; dále chelatační činidla, jako je například ethylendiamintetraoctová kyselina ; dále tlumicí látky, jako jsou například acetáty, citronany nebo fosforečnany ; a dále činidla pro úpravu tlaku, jako například chlorid sodný nebo dextroza. Tyto parenterální prostředky mohou být uzavřeny v ampulích, v injekcích pro okamžitou potřebu nebo jako vícenásobné dávky v lahvičkách zhotovených ze skla nebo z plastické látky.

Jako konkrétní příklad sloučenin podle uvedeného vynálezu je možno uvést následující látky :

seskvioxalát 3- $\sqrt[4]{$ 4-(1-(2-methoxyfenyl)piperazino-2-buty-
nyl7-4-oxothiazolidinu,

oxalát 2-methyl-3-(4-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)-2-
butinyl)-4-oxothiazolidinu,

oxalát 3-(4-4-(4-fluorbenzoyl)piperidin)-2-butinyl)-4-
oxothiazolidinu,

hemioxalát hemihydrát 3- $\sqrt[4]{$ 4-(4-(1,3-dihydro-2-oxo-2H-
benzimidazol-1-yl)piperidin)-2-butinyl7-4-oxothiazolidinu,

oxalát 3-(4-(1-(4-fluorfenyl)piperazin/-2-butinyl-4-oxo-
thiazolidinu,

seskvioxalát 3-(4-(4-pyridinyl)piperazin)-2-butinyl)-4-
oxothiazolidinu,

bis maleát 3-(4-(1-(4-chlorbenzhydryl)piperazin)-2-buti-
nyl)-4-oxothiazolidinu ,

oxalát 3-(4-(1-fenyl-1,3,8-triazaspiro $\sqrt[4]{$ 4,57-dekan-4-on)-
2-butinyl-4-oxothiazolidinu,

hydrochlorid hydrát 4-(4-(1-(2-methoxyfenyl)piperazin)-
2-butinyl)-1-thia-4-azaspiro $\sqrt[4]{$ 4,47nonan-5-onu,

oxalát 3-(4- $\sqrt[3]{$ 3-(4-piperidyl)-6-chlor-benisoxazolu7-2-
butinyl)-4-oxothiazolidinu,

oxalát hydrát 3-(4-1-(4-(4-bromfenoxy)-3-fenyl-piperidyl)-
2-butinyl)-4-oxothiazolidinu,

trisoxalát 4-(4-(1-(4-chlorbenzhydryl)piperazin)-2-butiny-
nyl)-1-thia-4-azaspiro[4,4]nonan-3-onu,

oxalát hemihydrát 2-methyl-3-(4-(4-(4-brom)fenoxy)-3-
fenylpiperidyl)-2-butiny-4-oxothiazolidinu,

2-methyl-3-(4-(1-(2-methoxyfenyl)piperazin-2-butiny-4-
oxothiazolidin,

3-[4-(1-(2-methoxyfenyl)piperazin-2-butiny-1-thia-3-
azaspiro[4,4]nonan-4-on,

4-(4-(4-hydroxy-4-fenylpiperidin)-2-butiny-1-thia-4-
azaspiro[4,5]dekan-3-on,

5,5-dimethyl-3-(4-(1-(4-fluorfenyl)piperazino)-2-butiny-4-
oxothiazolidin,

5-ethyl-3-(4-(4-pyridinyl)piperazino)-2-butiny-4-oxothia-
zolidin,

2-methyl-3-[4-(4-(4-fluorbenzoyl)piperadin-2-butiny-1-
thia-3-azaspiro[4,4]nonan-4-on,

2,2,5,5-tetramethyl-3-[4-(4-(1,3-dihydro-2-oxo-2H-benzimida-
zol-1-yl)piperidin-2-butiny-4-oxothiazolidin,

2-methyl-3-[4-(4-(2-pyridinyl)piperazino)-2-butiny-1-
thia-3-azaspiro[4,4]nonan-4-on.

Příklady provedení

V následujícím budou uvedeny praktické příklady pos-
tupu přípravy sloučenin podle uvedeného vynálezu, přičemž

tyto příklady jsou zde uvedeny pouze z ilustrativních důvodů a nijak neomezují rozsah uvedeného vynálezu. Všechny hodnoty teplot jsou uvedeny ve stupních Celsia, pokud nebude výslovně uvedeno jinak.

P ř í k l a d 1

Postup přípravy 3-propargyl-4-oxothiazolidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu se postupovalo tak, že k míchanému roztoku, který obsahoval 10,3 gramu oxothiazolidinu v 500 mililitrech bezvodého dimethylformamidu, bylo pod atmosférou dusíku přidáno 6,0 gramů hydridu sodného (50 % v oleji). Potom bylo po asi 30 minutách přidáno 15 mililitrů roztoku propargylbromidu v toluenu o koncentraci 80 % a takto získaná směs byla potom ponechána míchat po dobu další jedné hodiny. Takto připravená směs byla potom nalita do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom byla provedena extrakce ethylesterem kyseliny octové. Spojené organické frakce byly potom promyty dvakrát vodou, potom jednou solankou, potom byla takto získaná látka sušena síranem hořečnatým $MgSO_4$ a nakonec byla zfiltrována a zkoncentrována. Takto získaný zbytek byl potom destilován při tlaku 13,3 Pa a při teplotě pohybující se v rozmezí od 95 do 98 °C, čímž bylo získáno 9,248 gramu 3-propargyl-4-oxothiazolidinu ve formě oleje, který potom ztuhl po ochlazení.

Teplota tání : 29 - 31 ° ,

Analýza :

vypočteno pro C_6H_7NOS : 51,04 % C , 4,99 % H , 9,92 % N

nalezeno : 50,99 % C , 5,15 % H , 9,80 % N .

P ř í k l a d 2

Postup přípravy 2-methyl-3-propargyl-4-oxothiazolidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu se postupovalo tak, že k 10,0 gramům 2-methyl-4-oxothiazolidinu ve 450 mililitrech bezvodého dimethylformamidu bylo přidáno 5,13 gramu hydridu sodného (ve formě 50 %-ní disperze v oleji). Takto získaná směs byla potom umístěna pod atmosférou dusíku a potom byla míchána při teplotě místnosti po dobu 30 minut, přičemž potom byl přidán propargylbromid v množství 12,8 mililitrů (ve formě směsi o koncentraci 90 % v toluenu). Tato reakční směs byla potom ponechána míchat při teplotě místnosti po dobu 3,5 hodiny. Takto získaná látka byla analyzována, přičemž nebyl zjištěn žádný výchozí materiál (chromatografie v tenké vrstvě, oxid křemičitý, 100 % ethylester kyseliny octové).

Takto získaná reakční směs byla potom nalita do ekvivalentního objemu nasyceného vodného roztoku hydrogen-uhličitanu sodného, přičemž potom byla tato látka čtyřikrát extrahována 150 mililitrovými podíly ethylesteru kyseliny octové. Takto získané organické vrstvy byly promyty dvakrát vodou a jednou nasyceným roztokem chloridu sodného. Takto vzniklá organická vrstva byla potom usušena (za pomoci síranu hořečnatého $MgSO_4$), zfiltrována a zkoncentrována za použití vakua, čímž bylo získáno 21,2 gramu surového oleje. Tento olej byl potom chromatograficky zpracován na oxidu křemičitém, přičemž bylo použito jako elučního činidla směsi hexanu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 3 : 1. Tímto způsobem bylo připraveno 4,7 gramu 2-methyl-3-propargyl-4-oxothiazolidinu ve formě oleje.

Analýza :

vypočteno pro C_7H_9NOS : 54,17 % C , 5,48 % H , 9,02 % N
nalezeno 54,08 % C , 5,97 % H , 8,71 % N .

P ř í k l a d 3

Postup přípravy seskvioxalátu 3-4-(1-(2-methoxyfenyl)piperazino)-2-butiny17-4-oxothiazolidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k roztoku, který obsahoval 3-propargyl-4-oxothiazolidin (v množství 4,00 gramy), paraformaldehyd (v množství 1,02 gramu) a 1-(2-methoxyfenyl)piperazin (v množství 6,54 gramu) v přibližně 20 mililitrech dioxanu, který byl předem sušen, přidáno 0,84 gramu chloridu měďného. Takto získaná reakční směs byla potom ponechána míchat při teplotě místnosti po dobu přibližně 15 hodin a potom byla reakční nádoba vybavena zpětným chladičem a zahřívána při teplotě 80 °C . Po asi 8,5 hodinách zahřívání nebyl zaznamenán v takto získané reakční směsi žádný výchozí materiál, což bylo zjištěno analýzou chromatografickým postupem v tenké vrstvě (oxid křemičitý, 100 % ethylesteru kyseliny octové). Takto získaná reakční směs byla potom ponechána ochladit na teplotu místnosti a potom byla zfiltrována a zředěna dioxanem a 100 mililitry vody. Takto získaná směs byla potom převedena do oddělovací nálevky, potom byla okyselena roztokem 3 N kyseliny chlorovodíkové a potom byla promyta dvakrát 100 mililitrovými podíly etheru. Takto získaná vodná frakce byla potom převedena do bazického stavu přidávkem uhličitanu sodného Na_2CO_3 a potom byla provedena extrakce dichlormethanem. Takto získané dichlormethanové frakce byly potom sušeny za pomoci síranu hořečnatého MgSO_4 , zfiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl rozpuštěn v dichlormethanu, přičemž vysrážený podíl byl zfiltrován a filtrát byl zkoncentrován za použití vakua. Potom byla z ethylesteru kyseliny octové vysrážena oxalátová sůl, přičemž potom byla provedena rekrytalizace ze směsi ethylesteru kyseliny octové a ethanolu a ze směsi methanolu a toluenu, přičemž tímto způsobem bylo získáno

1,06 gramu seskvioxalátu 3-7-4-(1-(2-methoxyfenyl)piperazin)-2-butinyl-7-4-oxothiazolidinu.

Teplota tání : 159 - 161 ° ,

Analýza :

vypočteno pro $C_{21}H_{26}N_3O_3S$: 52,49 % C , 5,45 % H , 8,47 % N

nalezeno 52,51 % C , 5,37 % H , 8,67 % N .

P ř í k l a d 4

Postup přípravy oxalátu 2-methyl-3-(4-(4-hydroxy-4-fenylpiperidin)-2-butinyl)-4-oxothiazolidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k roztoku, který obsahoval 2-methyl-3-propargyl-4-oxothiazolidin (v množství 3,52 gramu), paraformaldehyd (v množství 0,82 gramu) a 4-hydroxy-4-fenylpiperidin (v množství 4,83 gramu) v přibližně 12 mililitrech dioxanu, který byl předem vysušen, přidáno 0,67 gramu chloridu měďnatého. Potom byl k reakční nádobě s výše uvedenou reakční směsí, připojen zpětný chladič a reakční směs byla zahřívána na teplotu 60 °C . Na této uvedené teplotě byla reakční směs zahřívána po dobu 1 hodiny, přičemž po tomto časovém intervalu nebyla v reakční směsi pozorována žádná výchozí látka, což bylo potvrzeno chromatografickou analýzou reakční směsi v tenké vrstvě (1 : 1 , hexan : ethylester kyseliny octové). Takto získaná reakční směs byla potom ochlazená, zfiltrována, zředěna 100 mililitry vody, potom byla okyselena roztokem 3 N kyseliny chlorovodíkové a potom byla promyta dvakrát 100 mililitrovými podíly etheru.

Takto získaná vodná frakce byla převedena do zásaditého stavu přidávkem uhličitanu sodného Na_2CO_3 a potom byla provedena extrakce dichlormethanem. Takto získané

dichlormethanové frakce byly potom sušeny (za pomoci síranu hořečnatého MgSO_4), zfiltrvány a zkoncentrovány za použití vakua, přičemž bylo získáno 10,24 gramů oleje. Takto získaný surový olej byl potom veden kolonou, která byla naplněna aluminou (oxid hlinitý), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 2 : 1, přičemž tímto způsobem bylo získáno 5,44 gramu materiálu. Potom byla tato látka vedena druhou kolonou, která byla naplněna silikagelem (oxid křemičitý), přičemž bylo jako elučního činidla použito směsi hexanu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 1 : 1, a potom následovala eluce směsí hexanu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 1 : 2, přičemž tímto způsobem bylo získáno 1,92 gramu materiálu. Tento materiál navázal potom vodu, přičemž tato hygroskopická látka přešla do gumovitého stavu. Tato gumovitá látka byla potom podrobena mžikovému chromatografickému postupu v koloně naplněné silikagelem (oxid křemičitý), přičemž jako elučního činidla bylo použito ethylesteru kyseliny octové. Tímto způsobem byl získán zbytek, přičemž oxalátová sůl tohoto zbytku byla vysrážena z etheru. Výtěžek tohoto postupu byl 0,858 gramu oxalátu 2-methyl-3-(4-(4-hydroxy-4-fenyl-piperidin)-2-butinyl)-4-oxothiazolidinu.

Teplota tání : 135,5 - 138,5 °C ,

Analýza :

vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 58,05 % C , 6,03 % H , 6,45 % N

nalezeno 57,69 % C , 6,20 % H , 6,33 % N .

P ř í k l a d 5

Postup přípravy oxalátu 3-(4-4-(4-fluorbenzoyl)piperidino)-2-butinyl)-4-oxothiazolidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k roztoku, který obsahoval 3-propargyl-4-oxothiazolidin (v množství 5,02 gramu), dále paraformaldehyd (v množství 1,28 gramu) a 4-(4-fluorbenzoyl)-piperidin ve formě hydrochloridové soli (v množství 10,36 gramu) v triethylaminu (v množství 7,20 gramu) a v přibližně 20 mililitrech dioxanu, který byl předem vysušen, přidáno 1,06 gramu chloridu měďnatého. Reakční nádoba, ve které byla umístěna tato reakční směs, byla potom opatřena zpětným chladičem a potom byla tato reakční směs zahřáta na teplotu 80 °C . Potom byla tato reakční směs při uvedené teplotě zahřívána po dobu 3 hodin a po tomto intervalu nebyl v reakční směsi zaznamenán žádný výchozí materiál, což bylo potvrzenou analýzou chromatografickým způsobem v tenké vrstvě (hexan a ethylester kyseliny octové v poměru 1 : 1). Takto získaná reakční směs byla potom ochlazená na teplotu místnosti, potom byla zředěna dichlormethanem, zfiltrována a zkoncentrována za použití vakua. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom vložen do dichlormethanu a extrahován okyselenou vodou. Takto získané spojené vodné frakce byly potom převedeny do zásaditého stavu přidávkou uhličitanu sodného Na_2CO_3 a potom byly extrahovány dichlormethanem. Získané spojené dichlormethanové frakce byly potom sušeny síranem hořečnatým MgSO_4 , potom byly zfiltrovány a zkoncentrovány za použití vakua. Takto získaný zbytek byl potom rozpuštěn v ethylesteru kyseliny octové a zfiltrován. Požadovaná oxalátová sůl byla potom vysrážena z ethylesteru kyseliny octové, přičemž rekrytalizace byla provedena ze směsi methanolu a ethylesteru kyseliny octové a ze směsi methanolu a toluenu, přičemž při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo získáno 2,34 gramu oxalátu 3-(4-(4-fluorbenzoyl)piperidin)-2-butylnyl)-4-oxothiazolidinu.

Teplota tání : 128 - 129,5 °C ,

Analýza :

Vypočteno pro $C_{19}H_{21}FN_2O_2S \cdot C_2H_2O_4$:

	55,99 % C	, 5,15 % H	, 6,22 % N
nalezeno	55,68 % C	, 5,29 % H	, 6,09 % N .

P ř í k l a d 6

Postup přípravy hemioxalátu, hemihydrátu 3-4-(4-(1,3-dihydro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-yl)-piperidin)-2-butynyl7-4-oxothiazolidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k roztoku, který obsahoval 3-propargyl-4-oxothiazolidin (v množství 5,07 gramu), paraformaldehyd (v množství 1,29 gramu) a 4-1,3-dihydro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-yl7piperidin (v množství 9,37 gramu) , ve 35 mililitrech dioxanu, předem vysušeného, přidáno 1,07 gramu chloridu měďného. Reakční nádoba, ve které byla umístěna tato reakční směs, byla potom opatřena zpětným chladičem, přičemž potom byla tato reakční směs zahřívána při teplotě 68 °C . Po 24 hodinovém zahřívání uvedené reakční směsi při této teplotě nebyl v takto získané reakční směsi pozorován žádný výchozí materiál, což bylo potvrzeno analýzou chromatografickou metodou v tenké vrstvě (oxid křemičitý, hexan a ethylester kyseliny octové v poměru 2 : 1) . Takto získaná reakční směs byla potom zfiltrována přes filtrační papír a potom byla zředěna dichlormethanem. Takto získaná výsledná organická směs byla extrahována pětkrát 150 mililitrovými podíly 3 N roztoku kyseliny chlorovodíkové.

Takto získané vodné frakce byly spojeny a převedeny

do zásaditého stavu přidavkem uhličitanu draselného, přičemž potom byla prováděna extrakce dichlormethanem. Takto získané dichlormethanové frakce byly potom sušeny síranem hořečnatým (MgSO_4), zfiltrOVány a zkoncentrovány za použití vakua.

Požadovaná oxalátová sůl byla vysrážena z ethylesteru kyseliny octové a rekrytalizace byla prováděna ze směsi methanolu a ethylesteru kyseliny octové, čímž bylo získáno 0,83 gramu hemioxalátu 3-[4-(4-(1,3-dihydro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-yl)-piperidin)-2-butinyl]-4-oxothiazolidinu ve formě hemihydrátu.

Teplota tání : 202 - 204 °C .

Analýza :

vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O} \cdot 1/2 \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$

56,59 % C , 5,70 % H , 13,20 % N

nalezeno 56,66 % C , 5,61 % H , 13,30 % N .

P ř í k l a d 7

Postup přípravy oxalátu 3-(4-(1-(4-fluorfenyl)piperazin)-2-butinyl)-4-oxothiazolidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k roztoku, který obsahoval 3-propargyl-4-oxothiazolidin (v množství 5,15 gramu), paraformaldehyd (v množství 1,31 gramu) a 1-(4-fluorfenyl)piperazin (v množství 7,89 gramu) v přibližně 20 mililitrech dioxanu, který byl předem vysušen, přidáno 1,08 gramu chloridu měďného. Reakční směs, která byla umístěna v reakční nádobě, byla potom zahřívána na olejové lázni při teplotě 87 °C , přičemž k této reakční nádobě byl připevněn zpětný chladič. Po 24 hodinách tohoto zpracování nebyl v reakční směsi zaznamenán žádný výchozí materiál, což bylo potvrzeno chromatografickou analýzou prováděnou v tenké vrstvě (oxid křemičitý neboli silikagel, hexan a

ethylester kyseliny octové v poměru 2 : 1). Takto získaná reakční směs byla potom ponechána ochladit na teplotu místnosti, potom byla zfiltrována přes filtrační papír, potom byla zředěna dichlormethanem a extrahována čtyřikrát 125 mililitrovými podíly 3 N roztoku kyseliny chlorovodíkové.

Tímto způsobem byly získány vodné frakce, které byly převedeny do bazického stavu přidavkem uhličitanu sodného Na_2CO_3 , přičemž potom byla provedena extrakce dichlormethanem. Takto získané dichlormethanové frakce byly potom sušeny (za pomoci síranu hořečnatého MgSO_4), zfiltrovány a zkoncentrovány za použití vakua, přičemž tímto způsobem bylo získáno 8,76 gramů surového produktu. Takto získaný surový zbytek byl potom veden kolonou naplněnou oxidem křemičitým, přičemž jako elučního činidla bylo použito ethylesteru kyseliny octové. Požadovaná oxalátová sůl byla vysrážena z ethylesteru kyseliny octové a rekrytalizace byla provedena ze směsi methanolu a toluenu, přičemž tímto způsobem bylo získáno 1,38 gramu oxalátu 3-(4-(1-(4-fluorfenyl)piperazin)-2-butylyl-4-oxothiazolidinu);

Teplota tání : 160 - 162 °C .

Analýza :

vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{OS} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$

53,89 % C , 5,24 % H , 9,92 % N

nalezeno 53,93 % C , 5,21 % H , 9,93 % N .

P ř í k l a d 8

Postup přípravy seskvioxalátu 3-(4-(4-pyridyl)piperazin)-2-butylyl-4-oxothiazolidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla směs obsahující 3-propargyl-4-oxothiazolidin (v množství 5,0 gramů) , paraformaldehyd (v množství 1,4 gramu) , 1-(4-pyridyl)piperazin (v množství 5,8 gramu) a 1,0 gram chloridu měďnatého ve 20 mililitrech bezvodého dioxanu, zahřívána při teplotě 80 °C za míchání pod atmosférou dusíku. Po 18 hodinovém zahřívání byla tato směs ochlazená na teplotu místnosti, potom byla zředěna dichlormethanem a zfiltrována. Takto získaný filtrát byl potom zkoncentrován za použití vakua a potom byla tato směs zfiltrována přes lože oxidu křemičitého za použití methanolu jako elučního činidla. Takto získaný filtrát byl potom zkoncentrován za použití vakua, potom byl vložen do ethylesteru kyseliny octové, zfiltrován za účelem odstranění zbytkového oxidu křemičitého a potom bylo provedeno zpracovávání s roztokem kyseliny šťavelové v ethylesteru kyseliny octové. Tímto způsobem vznikla oxalátová sůl, která byla oddělena a usušena za použití vakua, přičemž tímto způsobem bylo získáno 3,782 gramu seskvioxalátu ve formě prášku.
Teplota tání : 163 - 166 °C (za rozkladu).

Analýza :

vypočteno pro $C_{16}H_{20}N_4OS \cdot 1,5 C_2H_2O_4$

50,54 % C , 5,14 % H , 12,40 % N

nalezeno 50,45 % C , 5,35 % H , 12,00 % N .

P ř í k l a d 9

Postup přípravy bismaleátu 3-(4-(1-(4-chlorbenzhydryl)piperazin)-2-butinyl)-4-oxothiazolidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k roztoku, který obsahoval 3-propargyl-4-oxothiazolidin (v

množství 5,15 gramu), 1-(4-chlorbenzhydryl)-piperazin (v množství 7,30 gramu) a paraformaldehyd (v množství 1,32 gramu) v přibližně 30 mililitrech dioxanu, který byl předem vyšushen, přidáno 1,09 gramu chloridu měďnatého. Tato reakční směs byla vložena do reakční nádoby, která byla vybavena zpětným chladičem, tato nádoba byla umístěna pod atmosféru plynného dusíku a potom byla zahřívána na olejové lázni při teplotě 73 °C . Po asi jednohodinovém zpracování nebyl v reakční směsi zaznamenán žádný výchozí materiál, což bylo potvrzeno chromatografickou analýzou provedenou v tenké vrstvě (oxid křemičitý, 100 % methanol, 10/90 , methanol/ethylester kyseliny octové). Takto získaná reakční směs byla potom ochlazena na teplotu místnosti, zfiltrována a zkoncentrována za použití vakua. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl vložen do ethylesteru kyseliny octové, potom byl zfiltrován znovu a zkoncentrován za použití vakua. Tímto způsobem byl získán olej, který byl potom veden kolonou přes silikagel, přičemž jako elučního činidla bylo použito ethylesteru kyseliny octové. Požadovaná maleátová sůl byla vysrážena z etheru, přičemž postupem podle tohoto příkladu bylo získáno 3,46 gramu bismaleátu 3-(4-(1-(4-chlorbenzhydryl)piperazin)-2-butinyl)-4-oxothiazolidinu. Teplota tání : 135 - 138 °C .

Analýza :

vypočteno pro $C_{26}H_{28}ClN_3OS \cdot 2 CH_2O_4$

	57,18 % C	, 5,10 % H	, 5,27 % N	,
nalezeno	57,14 % C	, 5,01 % H	, 5,12 % N	.

P ř í k l a d 10

Postup přípravy oxalátu 3-(4-(1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]-dekan-4-on)-2-butinyl)-4-oxothiazolidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k roztoku, který obsahoval 3-propargyl-4-oxothiazolidin (v množství 4,57 gramu), dále paraformaldehyd (v množství 1,17 gramu) a 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]-dekan-4-on (v množství 5,0 gramů) v 25 mililitrech dioxanu, který byl předběžně sušen, přidáno 0,96 gramu chloridu měďnatého. Takto získaná reakční směs byla potom zahřívána pod atmosférou plynného dusíku při teplotě 77 °C .

Po přibližně 18-ti hodinovém zahřívání neobsahovala takto vzniklá reakční směs žádný výchozí amin, což bylo potvrzeno chromatografickou analýzou v tenké vrstvě (oxid křemičitý, 100 % methanol). Takto získaná reakční směs byla potom ochlazená na teplotu místnosti, potom byla zfiltrována a zkoncentrována za použití vakua. Vzniklý zbytek byl potom vložen do ethylesteru kyseliny octové, zfiltrován a zkoncentrován za použití vakua, přičemž tímto způsobem bylo získáno 9,7 gramu oleje. Tento olej byl potom chromatograficky zpracováván na oxidu křemičitém, přičemž jako elučního činidla bylo použito ethylesteru kyseliny octové a frakce, které obsahovaly požadovaný produkt byly potom zkoncentrovány za použití vakua. Požadovaná oxalátová sůl byla potom vysrážena z ethylesteru kyseliny octové , přičemž rekrystalizace byla provedena z acetonitrilu a výsledkem tohoto postupu bylo 2,68 gramu oxalátu 3-(4-(1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]-dekan-4-on)-2-butylyl)-4-oxothiazolidinu.

Analýza :

vypočteno pro $C_{20}H_{24}N_4O_2S \cdot C_2H_2O_4$:

	55,68 % C , 5,52 % H , 11,81 % N
nalezeno	55,35 % C , 5,94 % H , 11,81 % N .

- a. Postup přípravy 4-propargyl-1-thia-4-azaspiro[4,4]-nonan-3-onu.

při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k 10,0 gramům 1-thia-4-azaspiro[4,4]-nonan-3-onu v 500 mililitrech bezvodého dimethylformamidu přidáno 4,48 gramu hydroxidu draselného. Tato reakční směs byla potom umístěna v nádobě pod atmosférou dusíku a potom byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 30 minut, přičemž po tomto intervalu bylo přidáno 7,12 mililitru propargylbromidu (80 % směs v toluenu). Takto vytvořená reakční směs byla potom ponechána míchat přes noc (po dobu 16 hodin) při teplotě okolí.

Takto získaná reakční směs byla potom nalita do roztoku chloridu amonného ve vodě H_2O/NH_4Cl a potom byla extrahována ethylesterem kyseliny octové. Spojené organické vrstvy byly potom promyty dvakrát vodou a jednou solankou. Takto získaná organická vrstva byla potom sušena za použití síranu hořečnatého $MgSO_4$, potom byla zfiltrována a nakonec zkoncentrována za použití vakua, přičemž při provádění tohoto postupu bylo získáno 12 gramů surového oleje. Tento olej byl potom zpracován chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 3 : 1, a tímto postupem bylo získáno 9,7 gramu 4-propargyl-1-thia-4-azaspiro[4,4]-nonan-3-onu.

- b. Postup přípravy hydrochloridu, hydrátu 4-(4-(1-(2-methoxyfenyl)piperazino)-2-butinyl)-1-thia-4-azaspiro[4,4]-nonan-3-onu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval 4-propargyl-1-thia-4-azaspiro[4,4]-nonan-3-onu (v množství 4,36 gramu), dále paraformaldehyd

(v množství 0,81 gramu) a 1-(2-methoxyfenyl)piperazin (v množství 3,07 gramu) ve 25 mililitrech dioxanu, který byl předem vysušen, přidáno 0,66 gramu chloridu měďného. Tato reakční směs byla umístěna do reakční nádoby a opatřena atmosférou plynného dusíku, přičemž potom byla zahřata na teplotu 63 °C. Po asi 1,5 hodinovém zahřívání nezbyl v reakční směsi žádný výchozí amin, což bylo potvrzeno chromatografickou analýzou v tenké vrstvě (100 % ethylester kyseliny octové, 100 % methanol). Takto získaná reakční směs byla ochlazená na teplotu místnosti, potom byla zfiltrována a zkoncentrována za použití vakua. Takto získaný zbytek byl potom vložen do ethylesteru kyseliny octové, potom byla takto získaná směs přefiltrována a zkoncentrována za použití vakua. Takto získaný zbytek byl potom zpracován chromatografickým způsobem v koloně naplněné silikagelem za použití ethylesteru kyseliny octové jako elučního činidla a frakce obsahující požadovanou sloučeninu byly potom zkoncentrovány za použití vakua. Požadovaná hydrochloridová sůl byla potom vysrážena z etheru, přičemž při provádění postupu podle tohoto provedení bylo získáno 5,24 gramu hydrochloridu hydrátu 4-(4-(1-(2-methoxyfenyl)piperazino)-2-butinyl)-1-thia-4-azaspiro[4,4]nonan-3-onu. Takto získaný produkt ztmavnul při teplotě 70 °C a rozkládal se při teplotě v rozmezí od 111 °C - 114 °C.

Analýza :

Vypočteno pro $C_{22}H_{29}N_3O_2S \cdot HCl \cdot H_2O$

58,20 % C , 7,10 % H , 9,26 % N

nalezeno 57,86 % C , 6,77 % H , 9,12 % N .

P ř í k l a d 12

Postup přípravy oxalátu 3-(4-[3-(4-piperidyl)-6-chlor-

benzisoxazol7-2-butinyl)-4-oxothiazolidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k roztoku, který obsahoval 3-propargyl-4-oxothiazolidin (v množství 4,92 gramu), dále paraformaldehyd (v množství 1,20 gramu) a hydrochlorid 3-(4-piperidyl)-6-chlor-benzisoxazolu (v množství 5,00 gramu) v přibližně 20 mililitrech dioxanu, který předem byl vysušen, a 9,28 mililitru triethylaminu, přidáno 0,99 gramu chloridu měďného. Takto získaná reakční směs byla zahřívána při teplotě 85 °C a pot atmosférou plynného dusíku. Po asi 24 hodinách zpracovávání nezůstal v reakční směsi žádný výchozí amin, což bylo potvrzeno chromatografickou analýzou prováděnou v tenké vrstvě (oxid křemičitý, 100 % methanol, 100 % ethylester kyseliny octové). Takto získaná reakční směs byla zkoncentrována za použití vakua. Tímto způsobem vznikl zbytek, který byl vložen do ethylesteru kyseliny octové a potom byla takto získaná směs zfiltrována. Získaný filtrát byl potom znovu zkoncentrován, potom byl spojen s odfiltrovaným pevným podílem a chromatograficky zpracován na oxidu křemičitém za použití ethylesteru kyseliny octové jako elučního činidla. Požadovaná oxalátová sůl byla potom vysrážena z ethylesteru kyseliny octové a rekrystalizace byla provedena z methanolu. Tímto postupem bylo získáno 3,72 gramu oxalátu 3-(4-7-(4-piperidyl)-6-chlor-benzisoxazol-2-butinyl)-4-oxothiazolidinu.

Teplota tání : 186 - 183 °C

Analýza :

Vypočteno pdo $C_{19}H_{20}ClN_3O_2S \cdot C_2H_2O_4$:

52,56 % C , 4,62 % H , 8,76 % N

nalezeno 52,40 % C , 4,62 % H , 8,78 % N .

Postup přípravy oxalátu hydrátu 3-(4-1-(4-(4-bromfenoxy))-3-fenyl-piperidyl)-2-butinyl)-4-oxothiazolidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k roztoku, který obsahoval 3-propargyl-4-oxothiazolidin (v množství 3,0 gramy), dále paraformaldehyd (v množství 0,77 gramu) a 4-(4-bromfenoxy)-3-fenylpiperidin (v množství 4,68 gramu) v přibližně 25 mililitrech dioxanu, který byl předem vysušen, přidáno 0,63 gramu chloridu měďného. Tato reakční směs byla vložena do reakční nádoby, která byla opatřena zpětným chladičem, systém byl opatřen atmosférou plynného dusíku a potom byl zahříván při teplotě 90 °C . Po asi 3 hodinách zpracování nezůstal v reakční směsi žádný výchozí amin, což bylo potvrzeno chromatografickou analýzou prováděnou v tenké vrstvě (oxid křemičitý, 100 % methanol). Takto získaná reakční směs byla potom ochlazena na teplotu místnosti, potom byla zfiltrována a zkoncentrována za použití vakua. Takto získaný zbytek byl potom vložen do ethylesteru kyseliny octové, potom byl zfiltrován a zkoncentrován za použití vakua, přičemž byl získán olej. Tento olej byl potom chromatograficky zpracován na oxidu křemičitém, přičemž jako elučního činidla bylo použito ethylesteru kyseliny octové a frakce obsahující požadovanou sloučeninu byly zkoncentrovány za použití vakua. Požadovaná oxalátová sůl byla potom vysrážena z etheru. Při provádění postupu podle tohoto příkladu činil výtěžek 4,29 gramu hydrátu oxalátu 3-(4-1-(4-(4-bromfenoxy))-3-fenylpiperidyl)-2-butinyl)-4-oxothiazolidinu. Tato sloučenina tmavla při teplotě 72 °C a rozkládala se při teplotě 135 °C .

Analýza :

vypočteno pro $C_{24}H_{25}BrN_2O_4S \cdot C_2H_2O_4 \cdot H_2O$:

52,62 % C , 4,93 % H , 4,72 % N

nalezeno

53,06 % C , 4,69 % H , 4,88 % N .

P ř í k l a d 14

Postup přípravy trisoxalátu 4-(4-(1-(4-chlorbenzhydryl)-piperazin)-2-butinyl)-1-thia-4-azaspiro[4,4]nonan-3-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu se postupovalo tak, že k roztoku, který obsahoval 4-propargyl-1-thia-4-azaspiro[4,4]nonan-3-on (v množství 4,98 gramu), dále paraformaldehyd (v množství 0,92 gramu) a 1-(4-chlorbenzhydryl)piperazin (v množství 3,36 gramu) v přibližně 25 mililitrech dioxanu, který byl předběžně vysušen, přidáno 0,76 gramu chloridu měďného. Reakční směs byla umístěna do reakční nádoby, která byla vybavena zpětným chladičem a systém byl opatřen atmosférou plynného dusíku. Potom byla tato směs zahřívána na olejové lázni při teplotě 81 °C . Po dvouhodinovém zpracovávání nebyl v reakční směsi obsažen žádný výchozí amin, což bylo potvrzeno chromatografickou analýzou prováděnou v tenké vrstvě (oxid křemičitý, 100 % methanol). Takto získaná reakční směs byla potom ochlazená na teplotu místnosti, potom byla tato směs zfiltrována a zkoncentrována za použití vakua. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl chromatograficky zpracován v koloně naplněné oxidem křemičitým, přičemž jako elučního činidla bylo použito ethylesteru kyseliny octové. Požadovaná oxalátová sůl byla vysrážena z ethylesteru kyseliny octové, přičemž postupem podle tohoto provedení bylo získáno 4,18 gramu trisoxalátu 4-(4-(1-(4-chlorbenzhydryl)piperazino)-2-butinyl)-1-thia-4-azaspiro[4,4]nonan-3-onu.

Teplota tání : 145 - 147 °C

Analýza :

vypočteno pro $C_{28}H_{32}ClN_3OS \cdot 3 C_2H_2O_4$

53,44 % C , 5,01 % H , 5,50 % N

nalezeno 53,26 % C , 4,98 % H , 5,49 % N .

P ř í k l a d 15

Postup přípravy hemihydrátu oxalátu 2-methyl-3-(4-(4-(4-brom)fenoxy)-3-fenyl-piperidyl)-2-butinyl)-4-oxothiazolidinu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval 2-methyl-3-propargyl-4-oxothiazolidin (v množství 3,92 gramu), dále paraformaldehyd (v množství 0,91 gramu), a 4-(4-bromfenoxy)-3-fenyl-piperidin (v množství 5,98 gramu) v přibližně 30 mililitrech dioxanu, který byl předem vysušen, přidáno 0,75 gramu chloridu měďného. Tato reakční směs byla umístěna do reakční nádoby, která byla opatřena zpětným chladičem, systém byl opatřen atmosférou plynného dusíku a potom bylo prováděno zahřívání při teplotě 78 °C . Po asi 2,5 hodinovém zahřívání neobsahovala reakční směs žádný výchozí materiál, což bylo potvrzeno chromatografickou analýzou v tenké vrstvě (oxid křemičitý, 100 % methanol). Takto získaná reakční směs byla ochlazena na teplotu místnosti, potom byla zfiltrována a zkoncentrována za použití vakua. Takto získaný zbytek byl potom přečištěn v chromatografické koloně naplněné oxidem křemičitým, přičemž jako elučního činidla bylo použito ethylesteru kyseliny octové. Požadovaná oxalátová sůl byla vysrážena z etheru. Postupem podle tohoto provedení bylo získáno 5,97 gramu hemihydrátu oxalátu 2-methyl-3-(4-(4-(4-brom)fenoxy)-3-fenyl-piperidyl)-2-butinyl)-4-oxothiazolidinu.

Teplota tání : 88 °C (za rozkladu),

Analýza :

vypočteno pro $C_{25}H_{27}BrN_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$

54,18 % C , 5,05 % H , 4,68 % N

nalezeno

54,23 % C , 4,98 % H , 4,72 % N .

P ř í k l a d 16

Postup přípravy 2-methyl-3-(4-1-(2-methoxyfenyl)piperazin-2-butinyl)-4-oxothiazolidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu se postupovalo tak, že k roztoku, který obsahoval 2-methyl-3-propargyl-4-oxothiazolidin (v množství 3,76 gramu), dále paraformaldehyd (v množství 0,88 gramu) a 1-(2-methoxyfenyl)piperazin (v množství 3,33 gramu) v přibližně 25 mililitrech dioxanu, který byl předem vysušen, bylo přidáno 0,72 gramu chloridu měďného. Tato reakční směs byla potom vložena do reakční nádoby, která byla opatřena zpětným chladičem, přičemž reakční směs byla chráněna před účinky okolní atmosféry ochrannou atmosférou plynného dusíku. Tato reakční směs byla potom zahřívána na olejové lázni při teplotě 84 °C . Po asi jednohodinovém zahřívání tato reakční směs neobsahovala žádný výchozí materiál, což bylo potvrzeno chromatografickou analýzou, prováděnou v tenké vrstvě (oxid křemičitý, 100 % methanol). Tímto způsobem získaná reakční směs byla potom ochlazená na teplotu místnosti, přičemž potom byla reakční směs zfiltrována a nakonec zkoncentrována za použití vakua. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom zpracován v chromatografické koloně na plněné oxidem křemičitým, přičemž se vedla tato látka uvedenou kolonou a jako elučního činidla bylo použito ethylesteru kyseliny octové. Požadovaná hydrochloridová sůl byla vysrážena z etheru. Volná bazická látka byla získána tak, že uvedená sůl byla umístěna do roztoku hydroxidu draselného o koncentraci 50 % hmotnostních, přičemž potom byla takto získaná směs třikrát extrahována 300 mililitrovými podíly etheru. Takto získané etherové frakce byly sušeny za použití síranu hořečnatého $MgSO_4$, potom byly zfiltrovány a zkoncentrovány za použití vakua, přičemž tímto postupem bylo získáno 4,68 gramu 2-methyl-3-(4-1-(2-

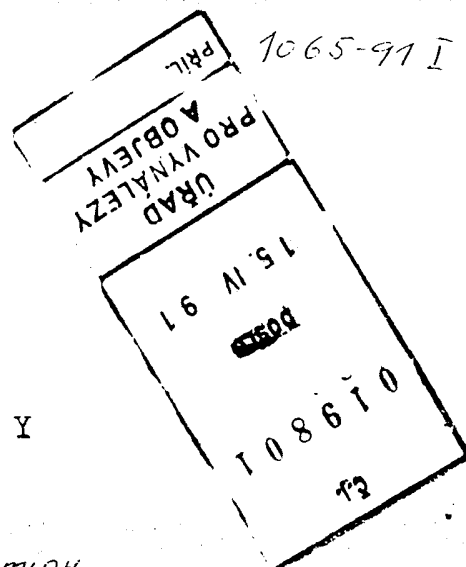
methoxyfenyl)piperazin-2-butinyl)-4-oxothiazolidinu ve formě
oleje.

Analýza :

vypočteno pro $C_{19}H_{25}N_3O_2S$:

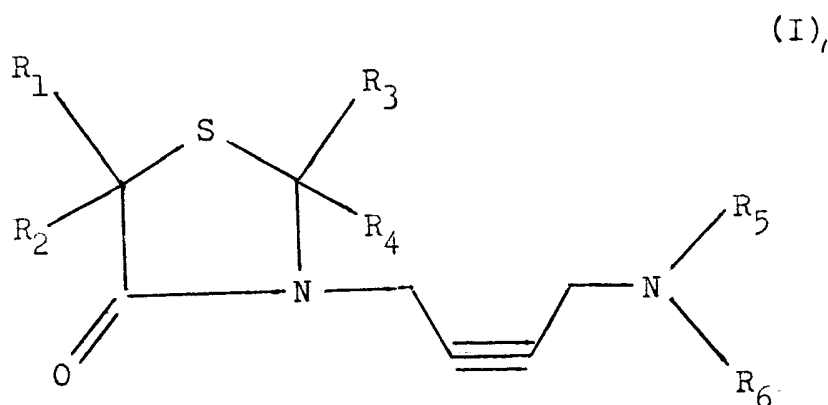
63,48 % C , 7,01 % H , 11,69 % N

nalezeno 63,04 % C , 7,11 % H , 11,49 % N .



PATENTOVÉ NÁROKY

1. 4-[3-(4-oxothiazolidinyl)]butinylaminy
obecného vzorce I



ve kterém znamená :

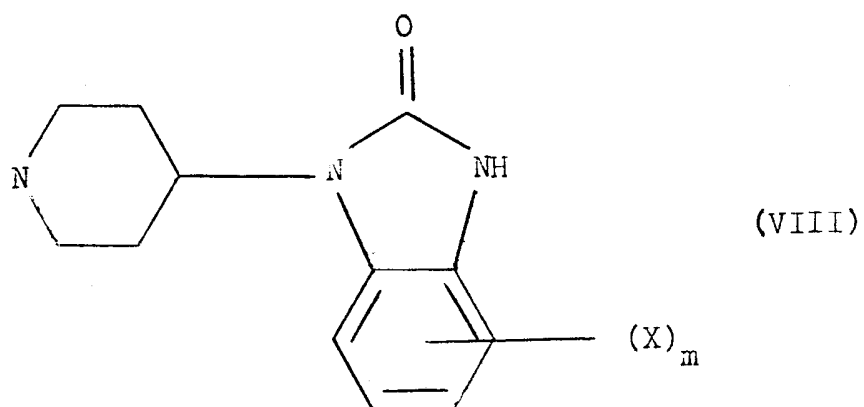
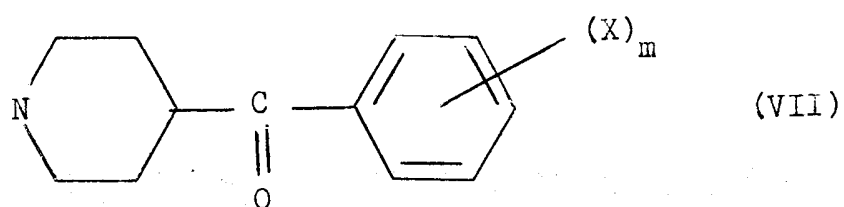
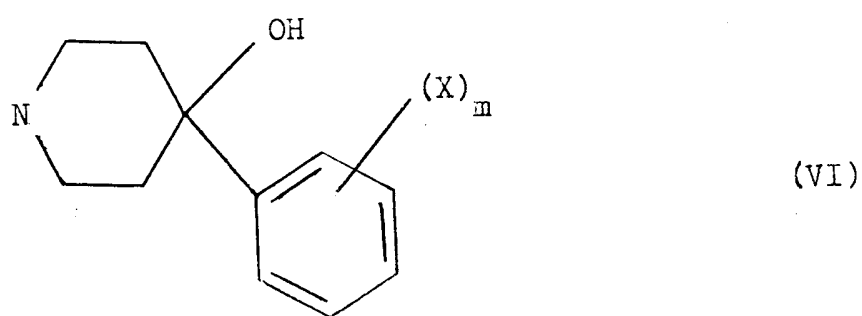
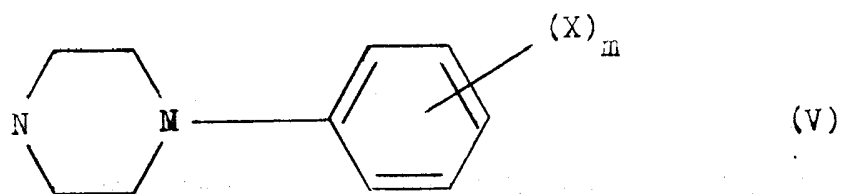
R₁ a R₂ nezávisle atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, nebo

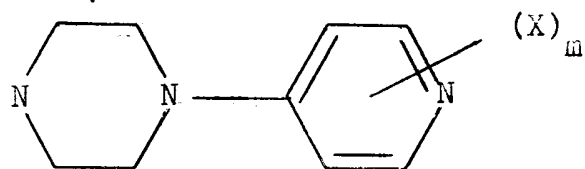
R₁ a R₂ společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří spiro-kondenzovaný cykloalkan obsahující 5 až 8 atomů uhlíku,

R₃ a R₄ jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku a nižší alkylové skupiny, nebo

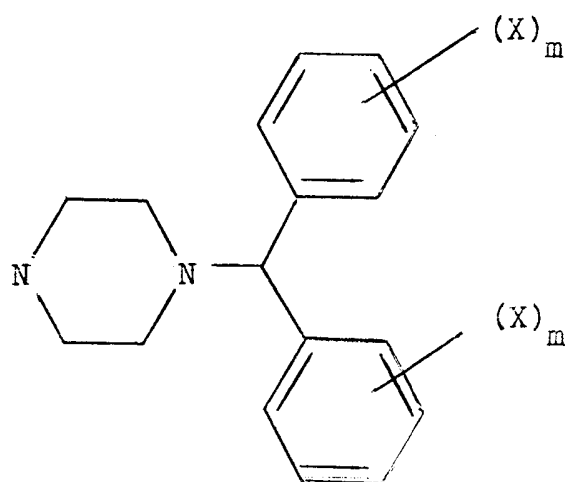
R₃ a R₄ společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří spiro-kondenzovaný cykloalkan obsahující 5 až 8 atomů uhlíku,

R₅ a R₆ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny tvoří části následujících obecných vzorců :

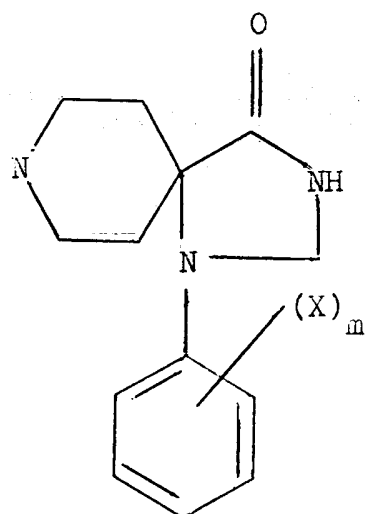




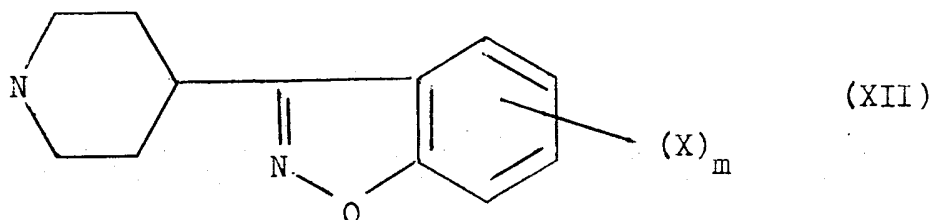
(IX)



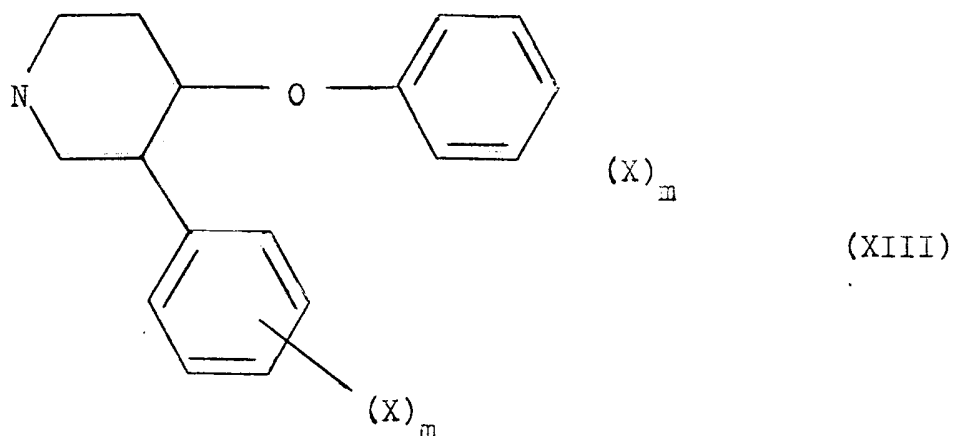
(X)



(XI)



nebo



ve kterých znamená :

X nezávisle vybranou skupiny ze skupiny zahrnující atom halogenu, nižší alkylové skupiny, hydroxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu a methoxyskupinu, a

m je 0, 1 nebo 2,

farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, odvozené od těchto sloučenin a použitelné optické a geometrické isomery a racemické směsi odvozené od těchto sloučenin.

2. Sloučenina podle bodu 1, ve které substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 jsou vodík.

3. Sloučenina podle bodu 1 , ve které substituenty R_1 , R_2 a R_4 jsou atom vodíku a substituent R_3 je alkylová skupina.

4. Sloučenina podle bodu 1 , ve které substituenty R_3 a R_4 společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny tvoří spiro-kondenzovaný cykloalkan obsahující 5 až 8 atomů uhlíku.

5. Sloučenina podle bodu 2 , kterou je 3-(4-(1-(2-methoxyfenyl)piperazin)-2-butinyl)-4-oxothiazolidin nebo farmaceuticky přijatelná sůl odvozená od této sloučeniny.

6. Sloučenina podle bodu 2 , kterou je 3-(4-(1-(4-fluorfenyl)piperazin)-2-butinyl)-4-oxothiazolidin nebo farmaceuticky přijatelná sůl odvozená od této sloučeniny.

7. Sloučenina podle bodu 2 , kterou je 3-(4-(4-pyridyl)piperazin)-2-butinyl)-4-oxothiazolidin nebo farmaceuticky přijatelná sůl odvozená od této sloučeniny.

8. Sloučenina podle bodu 2 , kterou je 3-(4-(1-(4-chlorbenzhydryl)-piperazin)-2-butinyl)-4-oxothiazolidin nebo farmaceuticky přijatelná sůl odvozená od této sloučeniny.

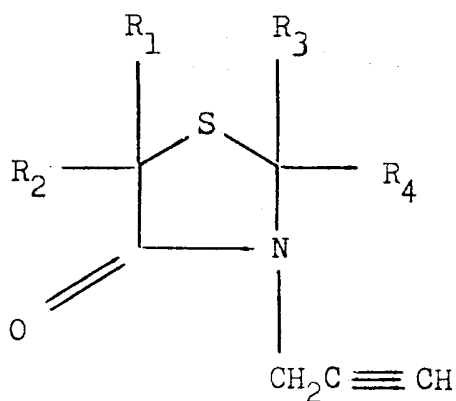
9. Sloučenina podle bodu 2 , kterou je 3-(4-(3-(4-piperidyl)-6-chlor-benzisoxazol)-2-butinyl)-4-oxothiazolidin nebo farmaceuticky přijatelná sůl odvozená od této sloučeniny.

10. Sloučenina podle bodu 3 , kterou je 2-methyl-3-(4-(4-hydroxy-4-fenylpiperidin)-2-butinyl)-4-oxothiazolidin nebo farmaceuticky přijatelná sůl odvozená od této sloučeniny.

11. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jako účinnou látku sloučeninu definovanou v bodě 1 a dále vhodnou nosičovou látku.

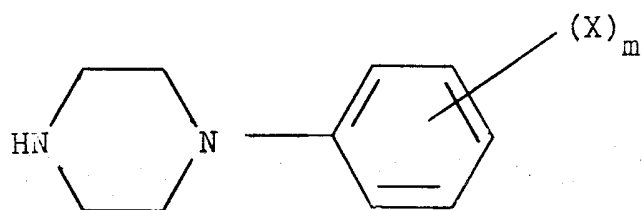
12. Použití sloučeniny, definované v bodě 1, pro přípravu léčiva, které má analgetickou účinnost a/nebo účinnost na snižování krevního tlaku.

13. Způsob přípravy sloučeniny podle bodu 1 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II

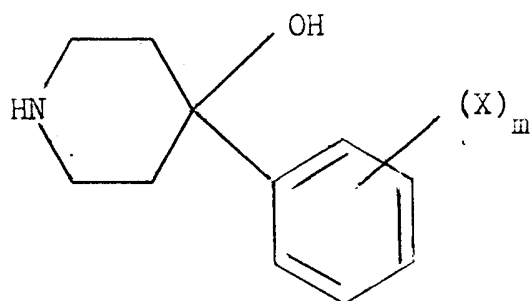


(II)

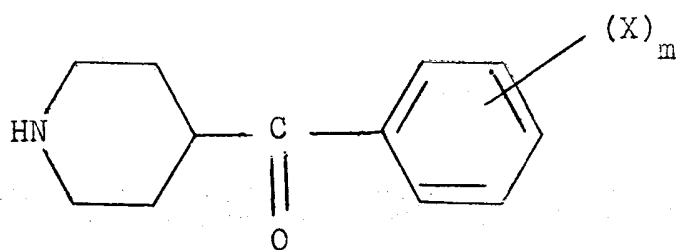
ve kterém mají substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 již shora uvedený význam,
s formaldehydem nebo s derivátem formaldehydu a s aminem obecného vzorce (Va) až (XIIIa) :



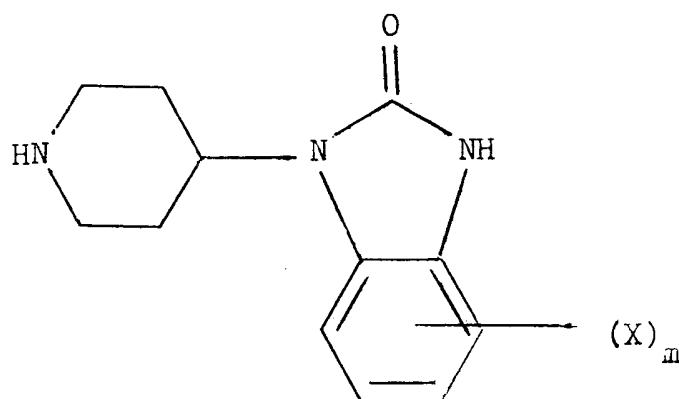
(Va)



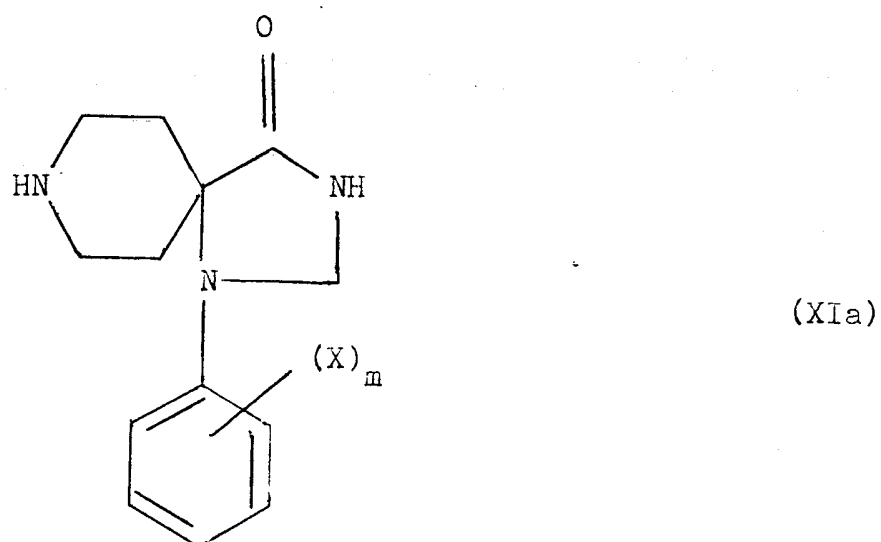
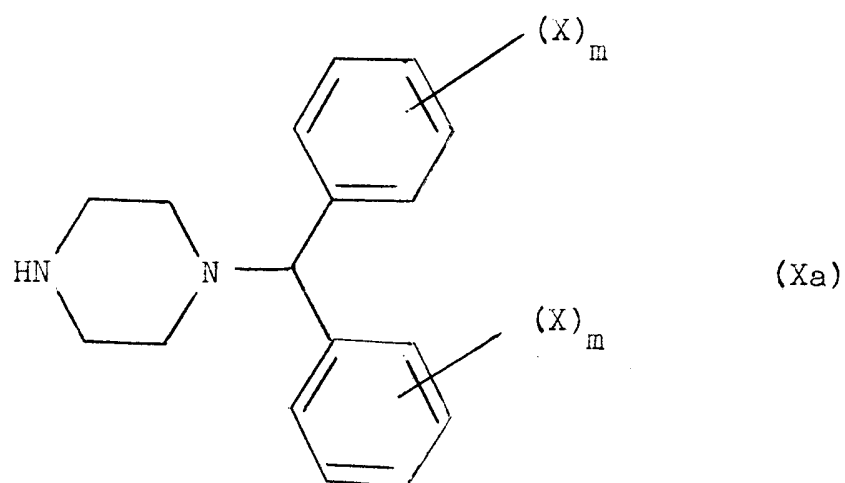
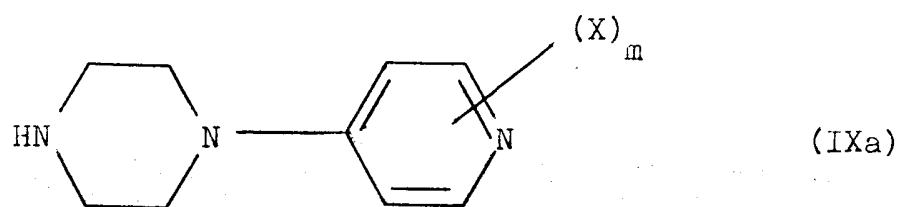
(VIa)

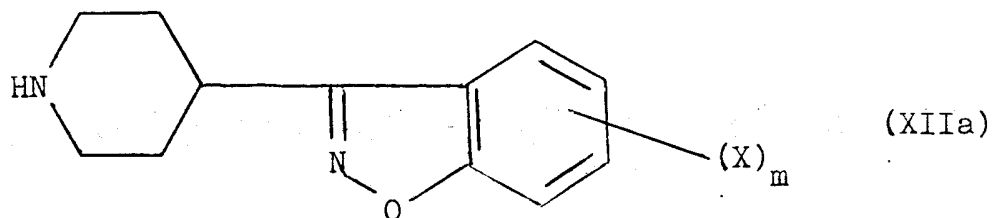


(VIIa)

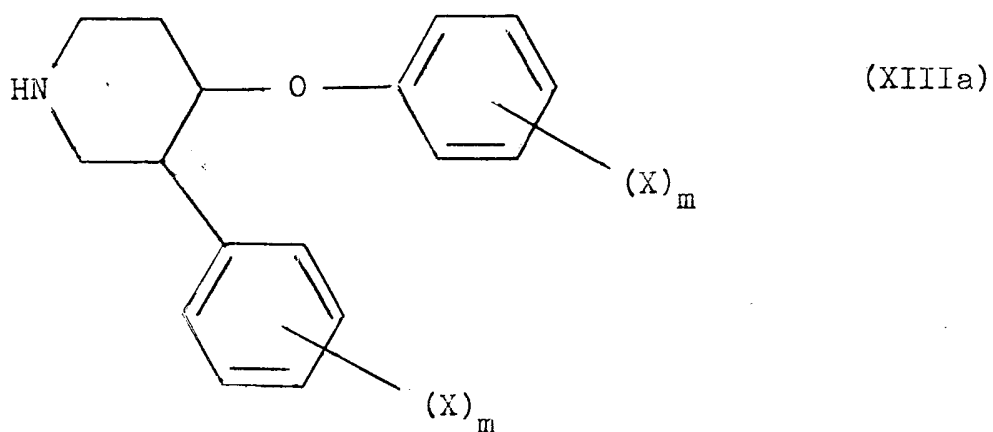


(VIIIa)





nebo



ve kterých ve všech substituent X je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující atom halogenu, nižší alkylové skupiny, hydroxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu a methoxyskupinu, a m je 0, 1 nebo 2 ,
v přítomnosti katalyzátoru.

Zastupuje :
JUDr. M. Všetěčka