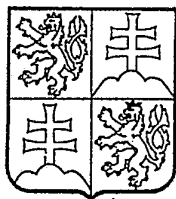


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

272 783

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
C 07 D 417/10

(21) PV 964-88.A  
(22) Přihlášeno 16 02 88  
(30) Právo přednosti od 17 02 87 WO  
PCT/US 87/00340

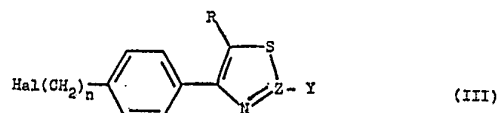
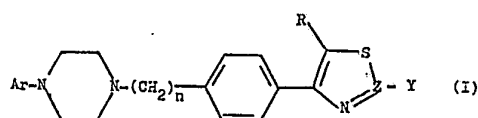
(40) Zveřejněno 11 04 90  
(45) Vydáno 02 12 91

(72) Autor vynálezu LOWE III JOHN ADAMS, STONINGTON, CONNECTICUT (US)

(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (US)

(54) Způsob výroby arylpiperazinyl-alkylenfenyl-  
-heterocyklických sloučenin

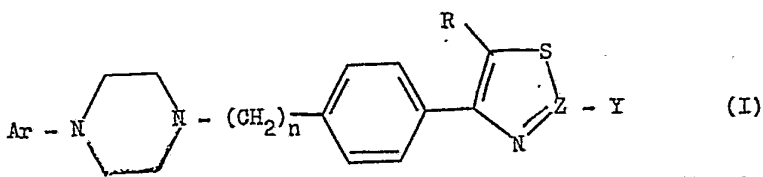
(57) Způsob výroby arylpiperazinyl-alkylenfenyl-heterocyklických sloučenin obecného vzorce I, kde Ar je fenyl, 3-trifluormethylfenyl, 3-kyanpyridyl, naftyl, 6-fluornaftyl, 6-chlornaftyl, 3-benzisothiazolyl nebo 8-chinolyl,  $n$  má hodnotu 2 nebo 4, R je vodík nebo C<sub>1-3</sub>-alkyl a Z-Y je skupina C-H, C-OH, C-NH<sub>2</sub>, C-alk nebo C-NH-alk, kde alk je C<sub>1-3</sub>-alkyl, nebo představuje dusík, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, spočívající v reakci sloučenin obecných vzorců II a III, kde Hal je halogen, a v případném převedení produktu na sůl. Vyráběné sloučeniny působí jako neuroleptická činidla a lze je používat k léčbě psychotických poruch.



Vynález se týká způsobu výroby arylpiperaziny-alkylenfenyl-p-heterocyklických sloučenin a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, farmaceutických prostředků obsahujících zmíněné sloučeniny a způsobu jejich používání.

Arylpiperaziny-ethylfenylderiváty a jejich používání k léčbě psychiatrických onemocnění jsou popsány v amerických patentových spisech č. 2 927 924 a 3 170 926. Tyto sloučeniny náležející k dosavadnímu stavu techniky mohou být na fenylové skupině substituované, není však popsána substituce heterocyklickým zbytkem.

Sloučeninami podle tohoto vynálezu jsou arylpiperaziny-alkylenfenyl-p-heterocykly obecného vzorce I



ve kterém

Ar znamená 3-trifluormethylfenylový zbytek, 3-kyanpyridylový zbytek, naftylový zbytek, 6-fluornaftylový zbytek, 6-chlornaftylový zbytek, 3-benzisothiazolylový zbytek nebo 8-chinolylový zbytek,

$\underline{n}$  má hodnotu 2 nebo 4,

R představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

Z-Y představuje seskupení C-H, C-OH, C-NH<sub>2</sub>, C-alk nebo C-NH-alk, kde alk je alkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo představuje dusík,

a zahrnují rovněž farmaceuticky upotřebitelné adiční soli těchto látek s kyselinami.

Výhodné jsou ty sloučeniny podle vynálezu, v nichž  $\underline{n}$  má hodnotu 2 a R představuje atom vodíku, a ty, v nichž  $\underline{n}$  má hodnotu 2 nebo 4 a Ar představuje naftylový zbytek nebo 3-benzisothiazolylový zbytek.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou ty látky, v nichž Y představuje aminoskupinu.

Konkrétními výhodnými sloučeninami jsou následující látky:

- 4-(4-(2-(4-(1-naftyl)piperaziny)ethyl)fenyl)-2-aminothiazol
- 4-(4-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperaziny)ethyl)-fenyl)-2-aminothiazol
- 4-(4-(2-(4-(1-naftyl)piperaziny)ethyl)fenyl)-2-amino-5-methylthiazol
- 4-(4-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperaziny)ethyl)ethyl)-2-amino-5-methylthiazol
- 4-(4-(2-(4-(1-naftyl)piperaziny)ethyl)fenyl)thiazol-2-on
- 4-(4-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperaziny)ethyl)fenyl)thiazol-2-on
- 4-(4-(2-(4-(3-benzisothiazolyl)piperaziny)ethyl)fenyl)thiazol-2-on
- 4-(4-(4-(4-(3-benzisothiazolyl)piperaziny)butyl)fenyl)-2-aminothiazol
- 4-(4-(2-(4-(3-benzisothiazolyl)piperaziny)ethyl)fenyl)-2-methylthiazol
- 4-(4-(4-(4-(3-benzisothiazolyl)piperaziny)butyl)fenyl)-2-methylthiazol
- 4-(4-(4-(4-(3-benzisothiazolyl)piperaziny)butyl)fenyl)thiazol-2-on
- 4-(4-(4-(4-(3-benzisothiazolyl)piperaziny)butyl)fenyl)thiadiazol

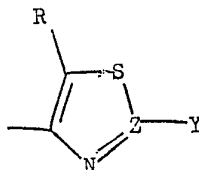
Vynález rovněž popisuje farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu obecného

vzorci I a farmaceuticky upotřebitelný nosič nebo ředidlo. Výhodné jsou ty prostředky, které obsahují shora popsané výhodné nebo zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I.

Dále vynález popisuje způsob léčby psychotických poruch spočívající v aplikaci účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi potřebujícímu příslušné ošetření. S výhodou se aplikují shora popsané výhodné nebo zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I.

Výrazem "alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku", používaným při popisu významu symbolu R nebo Y, se míní skupina methylová, ethylová, propylová nebo isopropylová.

Pokud Z-Y neznamená dusík, je heterocyklickým zbytkem obecného vzorce



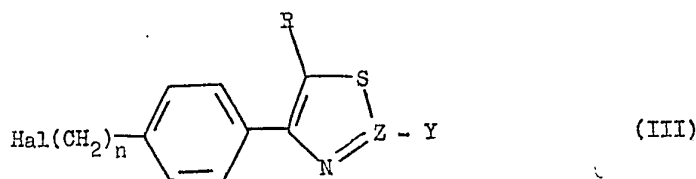
ve vzorci I thiazolylový zbytek. Pokud Z-Y představuje dusík, je shora uvedeným heterocyklickým zbytkem zbytek thiadiazolylový.

Sloučeniny obecného vzorce I se připravují reakcí piperazinů obecného vzorce II



ve kterém

Ar má shora uvedený význam,  
se sloučeninami obecného vzorce III



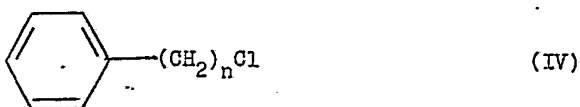
ve kterém

Hal znamená fluor, chlor, brom nebo jod a

N a Z-Y mají význam jako v obecném vzorci I.

Tato kondenzační reakce se obecně provádí v polárním rozpouštědle, jako v nižším alkoholu, například ethanolu, dimethylformamidu nebo methylisobutylketonu, a v přítomnosti slabé báze, jako terciární aminové báze, například triethylaminu nebo diisopropylethylaminu. S výhodou se reakce rovněž provádí v přítomnosti katalytického množství jodidu sodného a v přítomnosti činidla neutralizujícího chlorovodík, jako uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu sodného. Reakce se provádí za varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem. Piperazinové deriváty obecného vzorce II je možno připravit známými metodami.

Sloučeniny obecného vzorce III se připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce IV



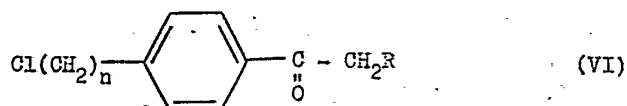
ve kterém

$n$  má hodnotu 2 nebo 4,  
s acylchloridem obecného vzorce V

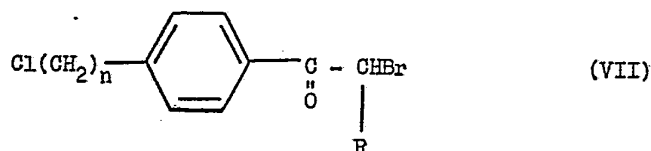


ve kterém

R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,  
vedoucí ke vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



která se bromací převede na sloučeninu obecného vzorce VII



jež se pak podrobí reakci

(1) s thiomocovinou za vzniku odpovídajících sloučenin obecného vzorce III, v němž Z-Y znamená seskupení C-NH<sub>2</sub>,

(2) s thioformamidem nebo thioacetamidem za vzniku sloučenin obecného vzorce III, v němž Z-Y znamená seskupení C-H, resp. C-CH<sub>3</sub>,

(3) s thiokyanátem s následující hydrolýzou, za vzniku sloučenin obecného vzorce III, v němž Z-Y znamená seskupení C-OH, nebo

(4) s N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylthiomocovinou nebo N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylmocovinou za vzniku sloučenin obecného vzorce III, v němž Z-Y znamená seskupení C-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino.

Sloučeniny obecného vzorce III, v němž Z-Y představuje dusík a R představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, je možno připravit reakcí tosylhydrazidu se sloučeninou obecného vzorce VI, s následující cyklizací působením thionylchloridu.

Shora uvedenou reakcí vedoucí ke vzniku sloučenin obecného vzorce VI je Friedel-Craftsova reakce, která se obecně provádí v přítomnosti halogenovaného uhlovodíkového

rozpouštědla, jako ethylendichloridu, a Lewisovy kyseliny, jako chloridu hlinitého, chloridu zinečnatého nebo chloridu ciničitého.

Shora popsanou  $\alpha$ -bromaci vedoucí ke vzniku sloučenin obecného vzorce VII je možno provádět za použití libovolného bromočinného činidla, jako bromu v kyselině octové. Vzniklý bromid obecného vzorce VII se obvykle bez izolace podrobuje následující cyklizační reakci za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce II. Shora uvedené cyklizační reakce (1) až (3) se obvykle provádějí v polárním rozpouštědle, jako v ethanolu nebo acetonu, za zahřevu k varu pod zpětným chladičem.

Farmaceuticky upotřebitelné adiční soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami se připravují obvyklým způsobem reakcí roztoku nebo suspenze volné báze s kyselinou obecného vzorce I s cca jedním chemickým ekvivalentem farmaceuticky upotřebitelné kyseliny. Vzniklé soli se izolují běžným zahuštěním a překrystalováním. Jako ilustrativní příklady kyselin vhodných pro přípravu solí se uvádějí kyselina octová, kyselina mléčná, kyselina jantarová, kyselina maleinová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina glukonová, kyselina askorbová, kyselina benzoová, kyselina skořicová, kyselina fumarová, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina sulfamová, sulfonové kyseliny, jako kyselina methansulfonová, benzensulfonová a podobné kyseliny.

Neuroleptickou aktivitu sloučenin podle vynálezu je možno doložit metodami založenými na standardních postupech. Podle jedné z těchto metod se dospělí krysy samci (Sprague-Dawley) premedikují příslušnými dávkami testované sloučeniny, jež se aplikují subkutánní injekcí. Po 0,5 hodiny se všem krysám intraperitoneální injekcí podá 1 mg/kg apomorfin-hydrochloridu rozpuštěného v 0,1% roztoku askorbátu. Za 5, 15, 25, 35 a 45 minut po podání apomorfinu se pak vyhodnocuje chování krys, které se vyjadřuje za použití následující stupnice 0 až 4:

- 0 zvířata jsou čilá, ale nepohybují se
- 1 zvířata se pohybují po kleci
- 2 občasné očíhávání okolí
- 3 neustálé očíhávání okolí s občasnými orálními pohyby
- 4 neustálé olizování a žvýkání.

V důsledku své neuroleptické účinnosti jsou sloučeniny podle vynálezu užitečné pro léčbu psychotických poruch v humánní medicíně. Tak například je možno tyto sloučeniny používat k léčbě psychotických poruch schizofrenických typů a zejména pak je lze používat k odstraňování nebo zlepšování takových symptomů, jako jsou úzkost, vzrušení, nadměrná agresivita, napětí a sociální či emocionální odcizení u psychotických pacientů.

Neurolepticky účinné sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné soli je možno pacientům v humánní medicíně podávat buď samotné nebo výhodně v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelnými nosiči nebo ředidly ve formě farmaceutických prostředků odpovídajících standardní farmaceutické praxi. Účinné látky podle vynálezu je možno aplikovat orálně nebo parenterálně. Parenterální aplikace zahrnuje zejména intravenózní a intramuskulární podání. Ve farmaceutických prostředcích obsahujících sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl se hmotnostní poměr účinné látky k nosiči normálně pohybuje v rozmezí od 1 : 6 do 2 : 1, výhodně od 1 : 4 do 1 : 1, přičemž vhodný poměr se vždy volí v závislosti na takových faktorech, jako jsou rozpustnost účinné složky, uvažované dávkování a konkrétní aplikační cesta.

Při orální aplikaci neurolepticky účinné sloučeniny podle vynálezu lze tuto látku podávat například ve formě tablet nebo kapslí, nebo ve formě vhodných roztoků či suspenzí. Mezi nosiče použitelné k přípravě tablet pro orální aplikaci náleží laktosa a kukuřičný škrob, přičemž je dále možno používat kluzné látky, jako stearát hořečnatý. Me-

zi ředidla použitelná k přípravě kapslí k orálnímu podání náležejí laktosa a vysušený kukuřičný škrob. Při výrobě vodných suspenzí k orální aplikaci je možno účinnou složku kombinovat s emulgátory a suspenzačními činidly. Je-li to žádoucí, lze k těmto preparátům přidávat sladidla nebo/a aromatické přísady. Pro intramuskulární a intravenosní aplikaci je možno připravovat sterilní roztoky účinné látky, jejichž pH je třeba vhodně nastavit a pufrovat. Celkovou koncentrací rozpustných složek v preparátech pro intravenosní podání je třeba kontrolovat tak, aby byl výsledný preparát isotonický.

Při použití neuroleptických činidel podle tohoto vynálezu k léčbě psychotických poruch v humánní medicíně stanovuje denní dávku obvykle ošetřující lékař. Tato dávka se mění v závislosti na věku, hmotnosti a odpovědi toho kterého pacienta na danou účinnou látku, jakož i na závažnosti symptomů. Ve většině případů se jako účinné množství pro léčbu psychotických poruch osvědčuje denní dávka v rozmezí od 5 do 500 mg, s výhodou od 50 do 100 mg, kteroužto celkovou dávku je možno podávat orálně nebo parenterálně, jednorázově nebo v několika dílčích dávkách. V některých případech může být zapotřebí používat dávkování mimo shora uvedených rozmezí.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

#### P ř í k l a d 1

##### A. 4-(2-chlorethyl)acetofenon

Přidáním 7,11 ml (50 mmol) acetylchloridu k suspenzi 7,34 g (55 mmol) chloridu hlinitého ve 35 ml ethylendichloridu se připraví roztok, který se při teplotě místnosti přidá k roztoku 6,58 ml (100 mmol) fenethylchloridu v 10 ml ethylendichloridu. Výsledný roztok začne tmavnout a uvolňuje se z něj chlorovodík. Reakční roztok se 25 minut míchá při teplotě místnosti, pak se vylije do vody s ledem, vrstvy se oddělí, organická vrstva se promyje 1N chlorovodíkem, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se na olejovitý zbytek, který se přímo používá v následujícím reakčním stupni.

NMR (deuteriochloroform): 2,16 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,45 (d, 2H).

IČ (v substanci): 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

##### B. 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)-2-aminothiazol-hydrobromid

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 50 ml, opatřené uváděčkou dusíku se předloží 0,91 g (5 mmol) 4-(2-chlorethyl)acetofenonu a 5 ml kyseliny octové. K vzniklému roztoku se za míchání přikape během 2 minut 0,26 ml (5 mmol) bromu. Reakční roztok se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se vyjme ethylacetátem, roztok se promyje vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší se a odpaří. Olejovitý odparek se vyjme 25 ml acetonu, přidá se k němu 0,38 g (5 mmol) thiomocoviny a směs se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a nechá se 2,5 hodiny stát. Vyloučená sraženina se shromáždí, promyje se malým množstvím acetonu a vysuší se. Získá se 0,81 g (51 %) bílé pevné látky o teplotě tání 193 až 195 °C.

##### C. 4-(4-(2-(4-(1-naftyl)piperazinyl)ethyl)fenyl)-2-aminothiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 35 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku se předloží 3,19 g (10 mmol) 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)-2-aminothiazol-hydrobromidu, 2,12 g (10 mmol) N-(1-naftyl-)piperazinu, 2,79 ml (20 mmol) triethylaminu, 1,06 g (10 mmol) uhličitanu sodného, 2 mg jodidu sodného a 25 ml ethanolu. Reakční směs se 5 dnů zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, vyloučená sraženina se odfiltruje a pro-

myje se ethanolem a vodou. Oranžový pevný materiál se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu jako elučního činidla. Získaný bílý pevný produkt se vyjme směsí ethylacetátu a methanolu, k roztoku se přidá nasycený etherický roztok chlorovodíku, vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí etherem se vysuší. Získá se 1,61 g (31 %) bílé pevné látky o teplotě tání 274 až 277 °C.

## P ř í k l a d . 2

## 4-(4-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperazinyl)ethyl)fenyl)-2-aminothiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 35 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku se vnese 0,81 g (2,55 mmol) 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)-2-aminothiazol-hydrobromidu, 0,68 g (2,55 mmol) N-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-hydrochloridu, 1,06 ml (7,64 mmol) triethylaminu, 0,27 g (2,55 mmol) uhličitanu sodného, 2 mg jodidu sodného a 10 ml ethanolu. Reakční směs se 8 dnů zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, vyloučená sraženina se odfiltruje a reakční směs se vytřepe směsí ethylacetátu a vody. Vrstvy se oddělí a ethylacetátová vrstva se promyje roztokem chloridu sodného. Po vysušení se ethylacetát odpaří a bílý pevný odparek se trituruje s ethylacetátem. Pevný materiál se vyjme směsí ethylacetátu a methanolu, k roztoku se přidá nasycený etherický roztok chlorovodíku, vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí etherem se vysuší. Získá se 0,255 g (18 %) bílého pevného produktu o teplotě tání 274 až 277 °C.

## P ř í k l a d . 3

## A. 4-(2-chlorethyl)propiofenon

Přidáním 8,69 ml (50 mmol) propionylchloridu k suspenzi 7,34 g (55 mmol) chloridu hlinitého ve 35 ml ethylendichloridu se připraví roztok, který se při teplotě místnosti přidá k roztoku 6,58 ml (100 mmol) fenethylchloridu v 10 ml ethylendichloridu. Výsledný roztok začne tmavnout a uvolňuje se z něj chlorovodík. Reakční roztok se 25 minut míchá při teplotě místnosti, načež se vylije do vody s ledem. Vrstvy se oddělí, organická vrstva se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitánu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Olejovitý odparek se přímo používá v následujícím reakčním stupni.

NMR (deuteriochloroform): 1,16 (t, 3H), 2,6 - 3,1 (m, 4H), 3,68 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,9 (d, 2H).

IČ (v substanci): 1690  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

## B. 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)-2-amino-5-methylthiazol-hydrobromid

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 50 ml, opatřené uváděčkou dusíku se vnese 0,98 g (5 mmol) 4-(2-chlorethyl)propiofenonu a 5 ml kyseliny octové. K vzniklému roztoku se za míchání přikape během 2 minut 0,26 ml (5 mmol) bromu. Reakční roztok se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a pak se vyjme ethylacetátem. Ethylacetátový roztok se promyje vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitánu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší se a odpaří se na olejovitý zbytek. Tento olejovitý materiál se vyjme 25 ml acetonu, k roztoku se přidá 0,38 g (5 mmol) thiomocoviny a směs se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a nechá se 2,5 hodiny stát. Vyloučená sraženina se shromáždí, promyje se malým množstvím acetonu a vysuší se. Získá se 0,75 g (52 %) žádaného produktu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 209 až 211 °C.

## P ř í k l a d 4

## 4-(4-(2-(4-(1-naftyl)piperazinyl)ethyl)fenyl)-2-amino-5-methylthiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 35 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku se předloží 0,81 g (2,80 mmol) 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)-2-amino-5-methylthiazol-hydrobromidu, 0,59 g (2,80 mmol) N-(1-naftyl)piperazinu, 0,78 ml (5,60 mmol) triethylaminu, 0,30 g (2,80 mmol) uhličitanu sodného, 2 mg jodidu sodného a 10 ml ethanolu. Reakční směs se 5 dnů zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a vyjme se ethylacetátem. Ethylacetátový roztok se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se na olejovitý zbytek. Tento olejovitý materiál poskytne chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu jako elučního činidla bílou pevnou látku. Tato pevná látka se vyjme směsí ethylacetátu a methanolu a k roztoku se přidá nasycený etherický roztok chlorovodíku. Vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí etherem se vysuší. Získá se 0,82 g (54 %) bílého pevného produktu o teplotě tání 160 až 165 °C.

## P ř í k l a d 5

## 4-(4-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperazinyl)ethyl)fenyl)-2-amino-5-methylthiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 35 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku se předloží 0,75 g (2,59 mmol) 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)-2-aminothiazol-hydrobromidu, 0,69 g (2,59 mmol) N-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-hydrochloridu, 1,08 ml (7,78 mmol) triethylaminu, 0,27 g (2,59 mmol) uhličitanu sodného, 5 mg jodidu sodného a 9,5 ml ethanolu. Reakční směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a vyjme se ethylacetátem a vodou. Vrstvy se oddělí, ethylacetátová vrstva se promyje roztokem chloridu sodného a po vysušení se odpaří na olejovitý zbytek. Tento olejovitý materiál se podrobí chromatografii na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získaná olejovitá látka se vyjme směsí ethylacetátu a methanolu, k roztoku se přidá nasycený etherický roztok chlorovodíku, vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí etherem se vysuší. Získá se 0,72 g (50 %) bílého pevného produktu o teplotě tání 110 až 115 °C.

## P ř í k l a d 6

## A. 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)-thiazol-2-on

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 125 ml, opatřené uváděčkou dusíku se předloží 9,1 g (50 mmol) 4-(2-chlorethyl)acetofenonu a 25 ml kyseliny octové. K vzniklému roztoku se za míchání přikape během 2 minut 2,58 ml (50 mmol) bromu. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, načež se vyjme ethylacetátem. Ethylacetátový roztok se promyje vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se na olejovitý zbytek. Tento olejovitý materiál se vyjme 250 ml acetonu, k roztoku se přidá 4,9 g (50 mmol) thiokyanátu draselného a reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Vyloučená sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se vyjme ethylacetátem, roztok se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se na pevný odparek. Tento odparek se vyjme 100 ml vroucího ethanolu, k roztoku se pomalu přidá 83 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a směs se 14 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší. Získá se 8,2 g (68 %) bílého pevného produktu o teplotě tání 226 až 229 °C.

## B. 4-(4-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperazinyl)ethyl)fenyl)thiazol-2-on

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 35 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se



předloží 1,89 g (7,89 mmol) 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)thiazol-2-onu, 2,10 g (7,89 mmol) N-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-hydrochloridu, 2,20 ml (15,8 mmol) triethylaminu, 0,84 g (7,89 mmol) uhličitanu sodného, 2 mg jodidu sodného a 20 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 6 dnů zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří se. Odparek se vyjme ethylacetátem a vodou, vrstvy se oddělí, ethylacetátová vrstva se promyje roztokem chloridu sodného a po vysušení síranem sodným se odpaří. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se odpaří, zbytek se trituruje s etherem, pak se vyjme horkým ethylacetátem, k roztoku se přidá ethylacetát nasycený chlorovodíkem, přidáním etheru se vysráží hydrochlorid, který se odfiltruje a po promytí etherem se vysuší. Získá se 0,787 g (20 %) bílého pevného produktu o teplotě tání 285 až 287 °C.

## P ř í k l a d 7

## 4-(4-(2-(4-(1-naftyl)piperazinyl)ethyl)fenyl)thiazol-2-on

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 35 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 1,40 g (5,84 mmol) 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)thiazol-2-onu, 1,24 g (5,84 mmol) N-(1-naftyl)piperazinu, 0,81 ml (5,84 mmol) triethylaminu, 0,62 g (5,84 mmol) uhličitanu sodného, 2 mg jodidu sodného a 12 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 5 dnů zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří se. Zbytek se vyjme ethylacetátem a vodou, vrstvy se oddělí, ethylacetátová vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se odpaří, odparek se vyjme horkou směsí methylenchloridu a methanolu, k roztoku se přidá ethylacetát nasycený chlorovodíkem, hydrochlorid se vysráží etherem, odfiltruje se a po promytí etherem se vysuší. Získá se 0,523 g (18 %) bílého pevného produktu o teplotě tání 307 až 309 °C.

## P ř í k l a d 8

## 4-(4-(2-(4-(3-benzisothiazolyl)piperazinyl)ethyl)fenyl)-2-aminothiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 50 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 2,4 g (7,53 mmol) 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)-2-aminothiazol-hydrobromidu, 1,65 g (7,58 mmol) N-(3-benzisothiazolyl)piperazinu (připraven podle postupu popsánoho v americkém patentovém spisu č. 4 411 901), 1,3 ml (7,53 mmol) diisopropylethylaminu, 1,6 g (15,1 mmol) uhličitanu sodného, 2 mg jodidu sodného a 25 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 5 dnů zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, odpaří se a zbytek se vyjme ethylacetátem a vodou. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje se vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se pevný materiál, který se rozpustí v horkém ethylacetátu a z roztoku se uváděním plynného chlorovodíku vysráží hydrochlorid. Sraženina se odfiltruje a po promytí etherem se vysuší. Získá se 1,536 g (38 %) béžově zbarveného pevného produktu tajícího za rozkladu nad 300 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 3,2 - 3,8 (m, 10H), 4,1 (m, 2H), 7,25 (s, 1H),  
7,4 - 8,2 (m, 8H), 11,5 (šs, 2H).

## P ř í k l a d 9

## 4-(4-(2-(4-(8-chinolyl)piperazinyl)ethyl)fenyl)-2-aminothiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 35 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se

předloží 0,746 g (2,34 mmol) 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)-2-aminothiazol-hydrobromidu, 0,50 g (2,34 mmol) N-(8-chinolylyl)piperazinu (připraven z 8-aminochinolinu reakcí s diethanolaminem v kyselině bromovodíkové při teplotě 200 °C), 0,621 g (5,86 mmol) uhličitanu sodného, 50 mg jodidu sodného a 10 ml ethanolu. Reakční směs se 25 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a vyjme se ethylacetátem a vodou. Vrstvy se oddělí, ethylacetátová vrstva se vysuší a odpaří se. Odparek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí, odpaří se, zbytek se rozpustí v methanolu a z roztoku se etherickým chlorovodíkem vysráží hydrochlorid. Po rozmíchání sraženiny s etherem a methanolem se získá 277 mg (27 %) krystalického pevného produktu tajícího nad 225 °C.

NMR (volná báze v deuteriochloroformu): 2,8 (m, 8H), 3,5 (m, 4H), 7,0 - 8,2 (m, 11H).

#### P ř í k l a d 10

##### A. 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)-2-methylaminothiazol-hydrobromid

Do půllitrové baňky s kulatým dnem, opatřené uváděčkou dusíku a chladičem, se předloží 32,7 g (0,125 mol) brommethylp-chlorethyl)fenylketonu, 11,3 g (0,125 mol) N-methylthiomochoviny, 250 ml acetonu a 5 ml methanolu. Reakční směs se 14 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se odpaří na pryskyřičnatý zbytek, který se extrahuje vroucím acetonem. Z extraktů se po ochlazení vyloučí pevný materiál, který se odfiltruje. Filtrát se odpaří a znovu ochladí, čímž se získá 6,6 g (16 %) bílého pevného produktu o teplotě tání 103 až 107 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 3,10 (t, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,93 (t, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,3 - 7,8 (m, 4H).

##### B. 4-(4-(2-(4-(1-naftyl)piperazinyl)ethyl)fenyl)-2-methylaminothiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 125 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 2,50 g (7,5 mmol) 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)-2-methylaminothiazol-hydrobromidu, 1,59 g (7,5 mmol) N-(1-naftyl)piperazinu, 1,31 ml (7,5 mmol) diisopropylethylaminu, 1,59 g (15 mmol) uhličitanu sodného, 5 mg jodidu sodného a 50 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 4 dny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, vyloučená sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se vyjme methylenchloridem a podrobí se chromatografii na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se olejovitý materiál, který se vyjme methylenchloridem a z roztoku se methylenchloridem nasyceným chlorovodíkem vysráží hydrochlorid. Sraženina se odfiltruje po promytí etherem se vysuší. Získá se 2,37 g (63 %) bílého pevného produktu o teplotě tání 272 až 273 °C.

#### P ř í k l a d 11

##### 4-(4-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperazinyl)ethyl)fenyl)-2-methylaminothiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 125 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 2,50 g (7,5 mmol) 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)-2-methylaminothiazol-hydrobromidu, 2,0 g (7,5 mmol) N-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-hydrochloridu, 2,62 ml (15,0 mmol) diisopropylethylaminu, 1,59 g (15,0 mmol) uhličitanu sodného, 5 mg jodidu sodného a 50 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 3,5 dne zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu a samotného ethylacetátu jako elučních činidel. Frakce obsahující produkt se spojí, zbytek se vyjme směsí methylenchloridu a methanolu, přidáním ethylacetátu nasyceného chlorovodíkem se vysráží hydrochlorid, který se odfiltruje a po promytí směsí acetonu a

etheru se vysuší. Získá se bílý pevný produkt o teplotě tání 190 až 195 °C. Další podíl produktu se získá ze sraženiny vzniklé při reakci. Celkový výtěžek činí 1,16 g (30 %).

## P ř í k l a d 12

## A. 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)-2-methylthiazol-hydrobromid

Do půllitrové baňky s kulatým dnem, opatřené uváděčkou dusíku a chladičem, se předloží 32,7 g (0,125 mol) brommethyl(p-chlorethyl)fenylketonu, 9,39 g (0,125 mol) thioacetamidu a 250 ml acetonu. Reakční směs se 16 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se acetonem a etherem a vysuší se. Získá se bílý pevný produkt o teplotě tání 85 až 89 °C. Výtěžek činí 13,25 g (33 %).

## B. 4-(4-(2-(4-(1-naftyl)piperazinyl)ethyl)fenyl)-2-methylthiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 125 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 2,39 g (7,5 mmol) 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)-2-methylthiazol-hydrobromidu, 1,59 g (7,5 mmol) N-(1-naftyl)piperazinu, 1,31 ml (7,5 mmol) diisopropylethylaminu, 1,59 g (15 mmol) uhličitanu sodného, 5 mg jodidu sodného a 50 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 5 dnů zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a vyloučená sraženina se odfiltruje. Pevný materiál se vyjme methylenchloridem, roztok se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným, přidá se k němu methylenchlorid nasycený chlorovodíkem a po odpaření se zbytek trituruje s etherem. Získá se 1,76 g (48 %) bílého pevného produktu o teplotě tání 305 až 307 °C.

## P ř í k l a d 13

## 4-(4-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperazinyl)ethyl)fenyl)-2-methylthiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 125 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 2,39 g (7,5 mmol) 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)-2-methylthiazol-hydrobromidu, 2,0 g (7,5 mmol) N-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-hydrochloridu, 2,62 ml (15,0 mmol) diisopropylethylaminu, 1,59 g (15,0 mmol) uhličitanu sodného, 5 mg jodidu sodného a 50 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 4,5 dne zahřívá k varu pod zpětným chladičem, k odstranění anorganického materiálu se za horka zfiltruje a filtrát se ochladí. Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje se etherem a ethylacetátem. Pevný produkt se vyjme methylenchloridem a do roztoku se k vysrážení soli uvádí plynný chlorovodík. Vyloučená pevná látka se odfiltruje a po promytí methylenchloridem se vysuší. Získá se 1,93 g (51 %) pevného produktu o teplotě tání 170 až 175 °C.

## P ř í k l a d 14

## A. 4-(4-(4-chlorbutyl)fenyl)-2-aminothiazol-hydrobromid

Do půllitrové baňky s kulatým dnem, opatřené uváděčkou dusíku a chladičem, se předloží 25 g (86 mmol) brommethyl(p-chlorbutyl)fenylketonu, 6,55 g (86 mmol) thiomocoviny a 200 ml acetonu. Reakční směs se 1 hodinu a 15 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí acetonem se vysuší. Získá se 23,77 g (80 %) bílého pevného produktu o teplotě tání 208 až 211 °C.

## B. 4-(4-(4-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperazinyl)butyl)fenyl)-2-aminothiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 125 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 2,61 g (7,5 mmol) 4-(4-(4-chlorbutyl)fenyl)-2-aminothiazol-hydrobromidu, 2,0 g (7,5 mmol) N-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-hydrochlorid, 2,62 ml (15,0 mmol) diiso-

propylethylaminu, 1,59 g (15,0 mmol) uhličitanu sodného, 5 mg jodidu sodného a 50 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 3,5 dne zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, vyloučená sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu a samotného ethylacetátu jako elučních činidel. Frakce obsahující produkt se zahustí, zbytek se vyjme směsí methylenchloridu a methanolu, přidá se ethylacetát nasycený chlorovodíkem, směs se odpaří a zbytek se trituruje se směsí etheru a ethylacetátu. Získá se 0,87 g (23 %) bílého pevného produktu o teplotě tání 174 až 179 °C.

## P ř í k l a d 15

## 4-(4-(4-(4-(1-naftyl)piperaziny)butyl)fenyl)-2-aminothiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 125 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 2,61 g (7,5 mmol) 4-(4-(4-chlorbutyl)fenyl)-2-methylaminothiazol-hydrobromidu, 1,59 g (7,5 mmol) N-(1-naftyl)piperazínu, 1,31 ml (7,5 mmol) diisopropylethylaminu, 1,59 g (15 mmol) uhličitanu sodného, 5 mg jodidu sodného a 50 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 4,5 dne zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, vyloučená sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se vyjme methylenchloridem, podrobí se chromatografii na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu jako elučního činidla, získaný olejovitý materiál se vyjme ethylacetátem a z roztoku se přidáním ethylacetátu nasyceného chlorovodíkem vysráží hydrochlorid. Sraženina se odfiltruje, promyje se ethylacetátem a vysuší se. Získá se 1,67 g (43 %) bílého pevného produktu o teplotě tání 242 až 245 °C.

## P ř í k l a d 16

## A. 4-(2-chlorethyl)acetofenon-tosylhydrazon

Do půllitrové baňky s kulatým dnem, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 32 g (176 mmol) 4-(2-chlorethyl)acetofenonu, 32,7 g (176 mmol) tosylhydrazidu a 250 ml ethanolu. Reakční směs se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří. Produkt vykřystaluje stáním v etheru. Získá se 20,3 g (33 %) pevné látky o teplotě tání 122 až 125 °C.

## B. 4-(2-chlorethyl)fenyl-1,2,3-thiadiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 100 ml, opatřené uváděčkou dusíku, se předloží 1,3 g (3,71 mmol) shora připraveného tosylhydrazonu a 3,0 ml (41,1 mmol) thionylchloridu. Reakční směs se nechá 1 hodinu stát při teplotě místnosti, přičemž se z ní vyloučí krystalická sraženina, která se izoluje za použití hexanu. Získá se 0,33 g (39 %) pevného produktu o teplotě tání 80 až 81 °C. Zbývající část reakční směsi se podrobí chromatografii za použití methylenchloridu jako elučního činidla, čímž se získá dalších 0,33 g produktu.

## C. 4-(4-(2-(4-(3-benzisothiazolyl)piperaziny)ethyl)fenyl)-1,2,3-thiadiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 100 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 0,90 g (4 mmol) 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)-1,2,3-thiadiazolu, 0,88 g (4 mmol) N-benzisothiazolyl-piperazínu, 0,84 g (8 mmol) uhličitanu sodného, 1,39 ml (8 mmol) diisopropylethylaminu, 2 mg jodidu sodného a 40 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 2,5 dne zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, zfiltruje se a filtrát se odpaří. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu jako elučního činidla. Získá se olejovitý materiál, který se vyjme methylenchloridem a z roztoku se přidáním etheru nasyceného chlorovodíkem vysráží hydrochlorid. Pevný produkt se odfiltruje, promyje se etherem, vysuší se v dusíkové atmosféře,

promyje se acetonem a znovu se vysuší. Získá se 1,02 g (57,4 %) bílé pevné látky o teplotě tání 257 až 259 °C.

## P ř í k l a d 17

## A. 4-(4-(4-chlorbutyl)fenyl)-1,2,3-thiadiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 125 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 6,25 g (29,65 mmol) p-(4-chlorbutyl)acetofenonu, 5,57 g (29,65 mmol) tosylhydrazinu a 50 ml ethanolu. Reakční směs se 3,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří se. Zbytek se vyjme 23,4 ml (326 mmol) thionylchloridu a roztok se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi hexanu a methylenchloridu jako elučního činidla. Získá se 6,1 g olejovitého produktu (výtěžek 81,5 %).

NMR (deutorochloroform): 1,84 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 7,3 a 7,95 (m, 4H), 8,59 (s, 1H).

## B. 4-(4-(4-(4-(3-benzisothiazolyl)piperazinyl)butyl)fenyl)-1,2,3-thiadiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 65 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 1,43 g (5,66 mmol) 4-(4-(4-chlorbutyl)fenyl)-1,2,3-thiadiazolu, 0,90 g (4,11 mmol) N-benzisothiazolyl-piperazinu, 1,43 ml (8,22 mmol) diisopropylethylaminu, 0,87 g (8,22 mmol) uhličitanu sodného, 2 mg jodidu sodného a 30 ml methylobutylketonu. Reakční směs se 24 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, zfiltruje se a filtrát se odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu jako elučního činidla. Získá se olejovitý materiál, který se vyjme ethylacetátem a z roztoku se přidáním ethylacetátu nasyceného chlorovodíkem vysráží hydrochlorid. Pevná látka se odfiltruje a po promytí ethylacetátem se vysuší. Získá se 1,70 g (87,6 %) bílého pevného produktu o teplotě tání 246 až 247 °C.

## P ř í k l a d 18

## A. 6-fluor-1-naftoová kyselina

Do baňky s kulatým dnem, o obsahu 1 litru, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 345 ml (3,68 mol) fluorbenzenu a 48 g (0,428 mol) furoové kyseliny. K vzniklé suspenzi se za míchání po částech přidá 120 g (0,899 mmol) chloridu hlinitého. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě 95 °C a pak se k ní přidá směs vody, ledu a 1N kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se 1 hodinu míchá, pak se vodná vrstva odděkantuje a přidá se benzen a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Po jednodinovém míchání se vrstvy oddělí, vodná vrstva se promyje benzenem, okyslí se a extrahuje se ethylacetátem. Ethylacetátová fáze se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se na pevný zbytek, který triturací s isopropyletherem poskytne 5,0 g (6,1 %) bílého pevného produktu.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 7,0 - 8,0 (m, 5H), 8,6 (m, 1H).

## B. 6-fluor-1-aminonaftalen

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 125 ml, opatřené chladičem, přikapávací nálevkou a uváděčkou dusíku, se předloží 5,0 g (26,3 mmol) 6-fluor-1-naftoové kyseliny a 50 ml acetonu. K vzniklé suspenzi se za míchání přikape 6,25 ml (28,9 mmol) difenylfosforylazidu a 4 ml (28,9 mmol) triethylaminu. Reakční směs se 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem, pak se vylíje do směsi vody a ethylacetátu, směs se zfiltruje, filtrát se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se.

Zbytek se působením chlorovodíku převede na hydrochlorid, z něhož se pak hydroxidem sodným uvolní 1,0 g (24 %) olejovité volné báze.

#### C. 1-benzyl-4-(6-fluornaftyl)piperazin

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 125 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 1,0 g (6,21 mmol) 6-fluor-1-aminonaftalenu, 1,8 g (7,76 mmol) N-benzyl-bis(2-chlorethyl)aminu, 3,3 ml (19,2 mmol) diisopropylethylaminu a 50 ml isopropanolu. Reakční směs se 24 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří se. Olejovitý odparek se vyjme ethylacetátem, roztok se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se na olejovitý zbytek, který chromatografií na silikagelu za použití methylenchloridu jako elučního činidla poskytne 1,5 g (75,5 %) olejovitého produktu.

#### D. N-(1-(6-fluor)naftyl)piperazin

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 125 ml, opatřené uváděčkou dusíku, se předloží 1,5 g (4,69 mmol) 1-benzyl-4-(6-fluornaftyl)piperazinu, 1,2 ml (31,3 mmol) kyseliny mravenčí, 3,0 g 5% paladia na uhlí a 50 ml ethanolu. Reakční směs se při teplotě místnosti 16-hodin míchá, pak se katalyzátor pod dusíkem odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 0,420 g (39 %) olejovitého produktu, který se přímo používá v následujícím reakčním stupni.

#### E. 4-(4-(2-(4-(6-fluornaft-1-yl)piperazinyl)ethyl)fenyl)-2-aminothiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 100 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 500 mg (2,17 mmol) N-(1-(6-fluor)naftyl)piperazinu, 700 mg (2,17 mmol) 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)-2-aminothiazol-hydrobromidu, 460 mg (4,35 mmol) uhličitánu sodného, 0,37 ml (2,17 mmol) diisopropylethylaminu a 25 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 24 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří se. Zbytek se vyjme ethylacetátem, roztok se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Odparek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí, odpaří se, zbytek se rozpustí ve směsi methylenchloridu a methanolu, k roztoku se přidá ethylacetát nasycený chlorovodíkem, vyloučená sraženina se shromáždí a vysuší se. Získá se 297 mg (25,3 %) bílého pevného produktu o teplotě tání 220 až 225 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 3,3 - 3,6 (m, 10H), 3,7 - 3,8 (m, 2H), 7,2 - 8,3 (m, 11H), 11,6 (šs, 2H).

#### P ř í k l a d 19

#### 4-(4-(2-(4-(6-fluornaft-1-yl)piperazinyl)ethyl)fenyl)thiazol-2-on

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 100 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 750 mg (3,27 mmol) N-(1-(6-fluor)naftyl)piperazinu, 1,05 g (3,27 mmol) 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)thiazol-2-on-hydrobromidu, 700 mg (6,52 mmol) uhličitánu sodného, 0,60 ml (3,27 mmol) diisopropylethylaminu, 2 mg jodidu sodného a 35 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 24 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří se. Zbytek se vyjme ethylacetátem, roztok se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Odparek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu jako elučního činidla. Ze spojených frakcí obsahujících produkt se získá 281 mg (19 %) pevné látky o teplotě tání 228 až 270 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 2,7 - 3,3 (m, 12H), 6,80 (s, 1H), 7,1 - 8,2 (10H), 11,8 (šs, 1H).

## P ř í k l a d 20

## 4-(4-(2-(4-(6-chlor-naft-1-yl)piperazinyl)ethyl)fenyl)-2-aminothiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 100 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 440 mg (1,55 mmol) N-(1-(6-chlor)naftyl)piperazinu (připraven analogicky jako fluorderivát v příkladu 19 D), 500 mg (1,55 mmol) 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)-2-aminothiazol-hydrobromidu, 500 mg (4,66 mmol) uhličitanu sodného, 2 mg jodidu sodného a 30 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 24 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří se. Zbytek se vyjme ethylacetátem, roztok se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Odparek se rozpustí ve směsi etheru a methylenchloridu a z roztoku se uváděním plynného chlorovodíku vysráží hydrochlorid. Sraženina se odfiltruje a po promytí etherem se vysuší. Získá se 425 mg (42,5 %) pevného produktu o teplotě tání 210 až 215 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 3,0 - 4,0 (m, 12H), 7,2 - 8,2 (m, 11H), 11,1 (šs, 2H).

## P ř í k l a d 21

## 4-(4-(2-(4-(3-benzisothiazolyl)piperazinyl)ethyl)thiazol-2-on

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 100 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 1,0 g (4,57 mmol) 3-piperazinylbenzisothiazolu, 1,46 g (4,57 mmol) 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)thiazol-2-on-hydrobromidu, 970 mg (9,13 mmol) uhličitanu sodného, 600 mg (4,57 mmol) diisopropylethylaminu, 2 mg jodidu sodného a 35 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 24 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří se. Zbytek se vyjme ethylacetátem, roztok se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Odparek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí, odpaří se, odparek se rozpustí ve směsi methylenchloridu a ethylacetátu a z roztoku se plynným chlorovodíkem vysráží hydrochlorid. Po odfiltrování sraženiny se získá 455 mg (21,9 %) pevného produktu o teplotě tání 190 °C.

## P ř í k l a d 22

## 4-(4-(4-(4-(3-benzisothiazolyl)piperazinyl)butyl)fenyl)-2-aminothiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 100 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 1,22 g (3,52 mmol) 4-(4-(4-chlorbutyl)fenyl)-2-aminothiazol, 0,90 g (3,52 mmol) 3-piperazinyl-benzisothiazolu, 1,84 ml (10,57 mmol) diisopropylethylaminu, 0,75 g (7,04 mmol) uhličitanu sodného, 2 mg jodidu sodného a 35 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 6 dnů zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří se. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu jako elučního činidla. Produkt izolovaný z příslušných frakcí se rozpustí ve směsi methylenchloridu a methanolu a z roztoku se přidáním methylenchloridu nasyceného chlorovodíkem vysráží hydrochlorid. Vyloučená sraženina se odfiltruje a vysuší se. Získá se 242 mg (13 %) pevné látky o teplotě tání 258 až 261 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 1,6 - 1,8 (m, 4H), 2,7 (t, 2H), 3,2 - 3,6 (m, 8H), 4,1 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,3 - 8,2 (m, 8H).

## P ř í k l a d 23

## 4-(4-(2-(4-(3-benzisothiazolyl)piperazinyl)ethyl)fenyl)-2-methylthiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 100 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku,

se předloží 0,95 g (4,34 mmol) 3-piperazinylnbenziso-thiazolu, 1,38 g (4,34 mmol) 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)thiazol-2-on-hydrobromidu, 1,51 ml (8,68 mmol) diisopropylethylaminu, 0,92 g (8,68 mmol) uhličitanu sodného, 2 mg jodidu sodného a 40 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 6 dnů zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methylacetátu jako elučního činidla. Produkt získaný z odpovídajících frakcí se rozpustí ve směsi etheru a methylenchloridu a přidáním etheru nasyceného chlorovodíkem se vysráží hydrochlorid. Sraženina se odfiltruje a vysuší se, čímž se získá 1,09 g (51 %) pevného produktu o teplotě tání 135 až 140 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 2,74 (s, 3H), 3,1 - 3,7 (m, 10H), 4,1 (d, 2H), 7,3 - 8,2 (m, 9H).

## P ř í k l a d 24

## 4-(4-(2-(4-(1-naftyl)piperazinylnethyl)fenyl)-1,2,3-thiadiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 100 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 0,64 g (2,83 mmol) 4-(4-(2-chlorethyl)fenyl)-1,2,3-thiadiazolu, 0,60 g (2,83 mmol) N-(1-naftyl)piperazinu, 0,49 ml (2,83 mmol) diisopropylethylaminu, 0,60 g (5,66 mmol) uhličitanu sodného, 2 mg jodidu sodného a 20 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 4 dny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří se. Zbytek se vyjme ethylacetátem, roztok se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a znovu se odpaří. Odparek se podrobí chromatografii za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu jako elučního činidla. Produkt izolovaný z příslušných frakcí se rozpustí v ethylacetátu a přidáním ethylacetátu nasyceného chlorovodíkem se vysráží hydrochlorid. Sraženina se odfiltruje a vysuší se. Získá se 0,62 g (50 %) pevného produktu o teplotě tání 286 až 289 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid a trifluoroctová kyselina): 3,6 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 4,4 - 4,7 (m, 8H), 7,5 - 8,2 (m, 11H), 9,42 (s, 1H).

## P ř í k l a d 25

## 4-(4-(4-(4-(3-kyanpyridin-2-yl)piperazinylnbutyl)fenyl)-2-aminothiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 100 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 2,37 g (6,81 mmol) 4-(4-(4-chlorbutyl)fenyl)-2-aminothiazol-hydrobromidu, 1,28 g (6,81 mmol) 3-kyan-2-piperazinylnpyridínu, 2,38 ml (13,6 mmol) diisopropylethylaminu, 1,44 g (13,6 mmol) uhličitanu sodného, 2 mg jodidu sodného a 40 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 4 dny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří se. Zbytek se třituruje s ethylacetátem a vzniklý pevný materiál se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu jako elučního činidla. Produkt izolovaný z příslušných frakcí se rozpustí v ethylacetátu a z roztoku se přidáním ethylacetátu nasyceného chlorovodíkem vysráží hydrochlorid. Po odfiltrování a vysušení sraženiny se získá 1,84 g (55 %) pevného produktu o teplotě tání 155 až 162 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 1,6 - 1,8 (m, 4H), 2,67 (t, 2H), 3,1 - 4,4 (m, 10H), 7,34 (s, 1H), 7,1 - 8,5 (m, 7H), 11,3 (šs, 2H).

## P ř í k l a d 26

## A. 4-chlorbutylacetofenon

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 250 ml, se předloží 5,0 g (29,65 mmol) 4-chlor-



fenylbutanu a 10 ml 1,2-dichlorethanu. K tomuto roztoku se za míchání přidá roztok 4,35 g (32,62 mmol) chloridu hlinitého a 4,22 ml (59,31 mmol) acetylchloridu v 50 ml 1,2-dichlorethanu. Roztok, z něhož se uvolňuje chlorovodík, se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, načechá se vylije do vody. Vrstvy se oddělí, organická vrstva se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Získá se 6,7 g (více než 100 %) olejovitého produktu.

NMR (deuteriochloroform): 1,76 (m, 4H), 2,54 (m, 3H), 2,66 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 7,2 a 7,85 (m, 4H).

IČ (v substanci): 1678  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

#### B. 4-(4-chlorbutyl)fenyl-2-methylthiazol-hydrobromid

Olejovitý materiál připravený v předcházejícím odstavci se spolu s 15 ml kyseliny octové vnese do baňky s kulatým dnem, o objemu 100 ml, opatřené uváděčkou dusíku. Po přikopání 1,53 ml (29,65 mmol) bromu se roztok 15 minut míchá při teplotě místnosti, přičemž se zhruba za 7 minut odbarví. Reakční roztok se opatrně vyjme ethylacetátem, promyje se vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se na olejovitý produkt. Výtěžek činí 8,9 g (cca 100 %).

Tento olejovitý produkt se rozpustí v 70 ml acetonu, k roztoku se přidá 2,23 g (29,65 mmol) thioacetamidu a směs se 15 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí a odpaří se na objem 10 ml. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se nejprve 10 ml acetonu a pak důkladně etherem, a vysuší se. Získá se 6,8 g (66,2 %) bílé pevné látky tající při 128 až 129 °C.

#### C. 4-(4-(4-(4-(3-benzisothiazolyl)piperazinyl)butyl)fenyl-2-methylthiazol

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 100 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 1,43 g (4,11 mmol) 4-(4-chlorbutyl)fenyl-2-methylthiazol-hydrobromidu, 0,90 g (4,11 mmol) N-benzisothiazolylpiperazinu, 0,72 g (4,11 mmol) diisopropylethylaminu, 0,87 g (8,22 mmol) uhličitanu sodného, 2 mg jodidu sodného a 40 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 31 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, zfiltruje se a filtrát se odpaří. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu jako elučního činidla. Získaný olejovitý materiál se vyjme methylenchloridem a přidáním etheru nasyceného chlorovodíkem se vysráží hydrochlorid. Sraženina se odfiltruje, promyje se etherem, zběžně se vysuší, pak se promyje minimálním množstvím acetonu a vysuší se. Získá se 1,87 g (87,2 %) bílého pevného produktu o teplotě tání 207 až 212 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid) : 1,6 - 1,8 (m, 4H), 2,64 (t, 2H), 2,72 (s, 3H)  
3,1 - 3,3 (m, 4H), 3,4 - 3,6 (m, 4H), 4,0 (d, 2H),  
7,2 - 8,1 (m, 8H), 7,85 (s, 1H).

P ř í k l a d 27

#### A. 4-(4-(4-chlorbutyl)fenyl)thiazol-2-on

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 500 ml, opatřené uváděčkou dusíku, se předloží 18 g (60 mmol) brommethyl-(p-chlorbutyl)fenylketonu, 5,76 g (60 mmol) thiokyanátu draselného a 150 ml acetonu. Reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, přičemž se z ní rychle vyloučí bílá sraženina. Tato sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří na olejovitý odparek. Tento olej se vyjme 100 ml vroucího ethanolu a do roztoku se velmi pomalu přidává 50 ml 1N kyseliny chlorovodíkové tak, aby se reakční směs udržela

v roztoku po dobu 1,5 hodiny. Pak se přidá 1 ml koncentrované kyseliny sírové, reakční směs se 24 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a vyloučené malé množství černého oleje se oddekantuje do 1,2 litru vody. Vodná směs se 20 minut míchá, pak se vyloučená sraženina odfiltruje a po promytí vodou a hexanem se vysuší. Získá se 11,89 g (74,9 %) žluté pevné látky o teplotě tání 111 až 117 °C.

NMR (deuteriochloroform): 1,79 (m, 4H), 2,64 (t, 2H), 3,53 (t, 2H), 6,23 (d, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 4H).

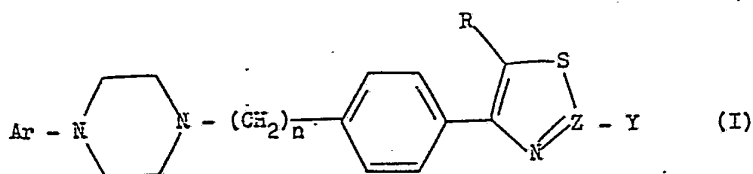
#### B. 4-(4-(4-(4-(3-benzisothiazolyl)piperazinyl)butyl)fenyl)thiazol-2-on

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 125 ml, opatřené chladičem a uváděčkou dusíku, se předloží 1,10 g (4,11 mmol) 4-(4-(4-chlorbutyl)fenyl)thiazol-2-onu, 0,90 g (4,11 mmol) N-(3-benzisothiazolyl)piperazinu, 0,87 g (8,22 mmol) uhličitanu sodného, 2 mg jodidu sodného a 40 ml methylisobutylketonu. Reakční směs se 44 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, zfiltruje se a filtrát se odpaří. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí a odpaří se. Odparek se vyjme směsí methylenchloridu a methanolu, k roztoku se přidá ether nasycený chlorovodíkem a směs se odpaří. Pevný zbytek poskytne po tritraci s acetonem 1,10 g (55 %) bílého pevného produktu o teplotě tání 140 až 145 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 1,6 - 1,8 (m, 4H), 2,62 (t, 2H), 3,1 - 3,3 (m, 4H), 3,4 - 3,6 (m, 4H), 4,0 - 4,1 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,2 - 8,1 (m, 8H).

### P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby arylpiperazinyl-alkylenfenyl-heterocyklických sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

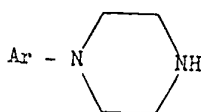
Ar znamená 3-trifluormethylfenylový zbytek, 3-kyanpyridylový zbytek, naftylový zbytek, 6-fluornaftylový zbytek, 6-chlornaftylový zbytek, 3-benzisothiazolylový zbytek nebo 8-chinolylový zbytek,

$n$  má hodnotu 2 nebo 4,

R představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

Z-Y představuje seskupení C-H, C-OH, C-NH<sub>2</sub>, C-alk nebo C-NH-alk, kde alk je alkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo představuje dusík,

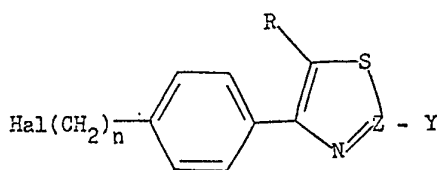
a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se piperazinový derivát obecného vzorce II



(II)

ve kterém

Ar má shora uvedený význam,  
nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

ve kterém

Hal znamená fluor, chlor, brom nebo jod a  
R a Z-Y mají shora uvedený význam.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž Z-Y představuje seskupení C-H, C-OH, C-NH<sub>2</sub>, C-alk nebo C-NH-alk, kde alk je alkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž n má hodnotu 2, R představuje atom vodíku a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.

4. Způsob podle bodu 1 nebo 3, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž Ar znamená naftylový zbytek a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1 nebo 3, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.

5. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž Z-Y představuje skupinu C-NH<sub>2</sub> a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 2, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí s kyselinami.

6. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž Ar znamená 3-benzisothiazolylový zbytek a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 4, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.