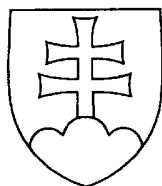


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **19. 2. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **101 07 683.5**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **19. 2. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 3. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/EP02/01746**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/066458**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1024-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D401/04,
A61K 31/4164,
A61P 43/00,
C07D401/14**

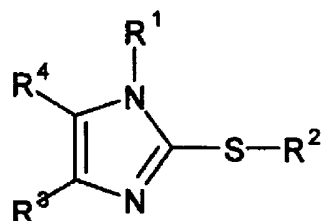
(71) Prihlasovateľ: **MERCKLE GmbH, Chem.-pharm. Fabrik, Ulm, DE;**

(72) Pôvodca: **Laufer Stefan, Blaubeuren, DE;
Kotschenreuther Dunja, Ulm, DE;
Merckle Philipp, Blaubeuren-Weiler, DE;
Tollmann Karola, Brechen, DE;
Striegel Hans-Günter, Blaustein, DE;**

(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **2-Tiosubstituované imidazolové deriváty a ich použitie vo farmácii**

(57) Anotácia:
Sú opísané 2-tiosubstituované imidazolové deriváty vzorca (I). Zlúčeniny podľa vynálezu majú imunomodulačné pôsobenie a/alebo pôsobenie inhibíciou cytokínu, a sú preto vhodné na liečbu porúch spojených s narušeným imunitným systémom.



(I)

2-Tiosubstituované imidazolové deriváty a ich použitie vo farmácii

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka 2-thiosubstituovaných imidazolových derivátov s imunomodulačným pôsobením a inhibíciou uvoľňovania cytokínu, farmaceutických kompozícií obsahujúcich tieto zlúčeniny a ich použitia vo farmácii.

Doterajší stav techniky

Farmakologicky aktívne imidazolové zlúčeniny s protizápalovou aktivitou sú už známe.

Medzi inými boli bližšie skúmané zlúčeniny so 4,5-di(hetero)arylimidazolovými zoskupeniami a boli opísané ich rôzne farmaceutické pôsobenia. Známe sú aj zlúčeniny, ktoré sú substituované v polohe 2. Patent USA 4,585,771 publikuje 4,5-difenylimidazolové deriváty, ktoré sú substituované v polohe 2 skupinou pyrolyl, indolyl, imidazolyl alebo tiazolyl a ktoré majú protizápalovú a antialergickú aktivitu.

Patenty USA 4,528,298 a 4,402,960 opisujú 4,5-di(hetero)arylimidazolové deriváty, ktoré sú substituované v polohe 2 cez tio, sulfinylovú alebo sulfonylovú skupinu skupinou fenyl, pyridyl, N-oxypyridyl, pyrimidyl, tiazolyl alebo tienyl a ktoré majú protizápalovú a antialergickú aktivitu.

Patenty USA 4,461,770 a 4,584,310 opisujú 4-(5-aryl)-5-(4-heteroaryl)imidazolové deriváty, ktoré sú substituované v polohe 2 cez skupinu tio, sulfinyl alebo sulfonyl substituovaným alebo nesubstituovaným alifatickým uhľovodíkom a ktoré majú medzi iným aj protizápalové pôsobenie.

DE 198 42 833 sa týka 4-heteroaryl-5-fenylimidazolových derivátov, ktoré sú substituované v polohe 2 skupinou fenylalkyltio. Tieto zlúčeniny pôsobia ako protizápalové prostriedky a inhibítory uvoľňovania cytokínu. Patenty WO 99/03837 a WO 93/14081 opisujú 2-substituované imidazoly, ktoré inhibujú syntézu niekoľkých zápalových cytokínov. Zlúčeniny opísané vo WO 93/14081 majú v polohe 2 pripojený

cez atóm síry substituent obsahujúci fosfor alebo arylový alebo heteroarylový substituent. WO 91/10662 opisuje imidazolové deriváty, ktoré inhibujú acyl-CoA: cholesterol O-acyl transferázu a viazanie tromboxánu TxA₂. WO 95/00501 opisuje imidazolové deriváty, ktoré možno použiť ako cyklooxygenázové inhibítory. Imidazolové deriváty opísané v DE 28 23 297 A majú protizápalové, antialergické a imunostimulačné pôsobenie.

J. Med. Chem. 1996, 39, 3927-37 opisuje zlúčeniny s inhibičným pôsobením na 5-lipoxygenázu a cyklooxygenázu, pričom 2-(4-metylsulfinylfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(pyrid-4-yl)imidazol má aj inhibičné pôsobenie na cytokín.

Zistilo sa, že známe zlúčeniny sú nestabilné a ťažko sa spracúvajú, alebo že ich účinnosť je nízka.

Napriek skutočnosti, že sú známe mnohé zlúčeniny, ešte stále existuje potreba zlúčenín s protizápalovým pôsobením, ktoré inhibujú uvoľňovanie cytokínu.

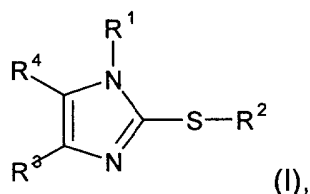
Cieľom vynálezu je poskytnúť také zlúčeniny.

Prekvapujúco sa teraz zistilo, že isté 2-substituované imidazolové deriváty poskytujú stabilné zlúčeniny, ktoré sú ľahko spracovateľné a ktoré majú vysokú imunomodulačnú aktivitu a aktivitu inhibície uvoľňovania cytokínu.

Podstata vynálezu

V súlade s uvedeným predložený vynález poskytuje

2-tiosubstituované imidazolové deriváty vzorca I



kde

R^1 je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z nasledujúcich:

C_1 - C_6 -alkyl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou alebo dvoma hydroxylovými alebo C_1 - C_4 -alkoxylovými skupinami alebo nearomatickým heterocyklickým radikálom s 5 alebo 6 atómami v kruhu a 1 alebo 2 heteroatómami navzájom nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z N, O a S,

C_2 - C_6 -alkenyl,

C_3 - C_6 -cykloalkyl,

aryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými halogénovými atómami alebo skupinou C_1 - C_4 -alkylsulfanyl,

amino- C_1 - C_4 -alkyl, kde aminoskupina je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným alebo dvoma C_1 - C_4 -alkylmi,

aminoaryl, kde aminoskupina je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným alebo dvoma C_1 - C_4 -alkylmi,

aryl- C_1 - C_4 -alkyl alebo

aromatický alebo nearomatický heterocyklický radikál s 5 alebo 6 atómami v kruhu a 1 alebo 2 heteroatómami navzájom nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z N, O a S, ktorý heterocyklický radikál je nesubstituovaný alebo substituovaný 1, 2, 3 alebo 4 C_1 - C_4 -alkylmi, arylom alebo aryl- C_1 - C_4 -alkylom,

R^2 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí:

H;

C_1 - C_6 -alkyl,

fenyl- C_1 - C_4 -alkyl, kde fenyl môže mať jeden alebo dva substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C_1 - C_4 -alkyl, halogén, C_1 - C_4 -alkylsulfanyl, C_1 - C_4 -alkylsulfinyl a C_1 - C_4 -alkylsulfonyl,

C₂-C₆-alkenyl,

C₂-C₆-alkenyl, ktorý je substituovaný jedným alebo dvoma halogénovými atómami a/alebo fenylmi, kde fenyl môže byť nezávisle substituovaný jedným alebo dvoma C₁-C₄-alkylmi alebo halogénovými atómami,

C₂-C₆-alkinyl,

C₂-C₆-alkinyl, ktorý je substituovaný fenylom, ktorý môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma C₁-C₄-alkylmi alebo halogénovými atómami,

C₁-C₆-alkyl, ktorý je substituovaný nearomatickým heterocyklickým radikálom s 5 alebo 6 atómami v kruhu a 1 alebo 2 heteroatómami navzájom nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí N, O a S, C₁-C₄-alkylsulfanyl, C₁-C₄-alkylsulfinyl alebo C₁-C₄-alkylsulfonyl,

fenyl alebo

fenyl, ktorý má jeden alebo dva substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C₁-C₄-alkyl, halogén, C₁-C₄-alkylsulfanyl, C₁-C₄-alkylsulfinyl a C₁-C₄-alkylsulfonyl, alebo

R¹ a R² sú spolu -CH₂CH₂- alebo -CH₂CH₂CH₂-,

jeden z radikálov R³ a R⁴ je C₁-C₆-alkyl alebo aromatický heterocyklický radikál s 5 alebo 6 atómami v kruhu a 1 alebo 2 heteroatómami navzájom nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí N, O a S, kde aromatický heterocyklický radikál môže mať 1 alebo 2 substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C₁-C₆-alkyl, amino, C₁-C₄-alkylamino, di-C₁-C₄-alkylamino, fenyl-C₁-C₄-alkylamino a R⁵CONR⁶-, kde R⁵ je C₁-C₄-alkyl, fenyl, ktorý môže mať jeden alebo dva substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy a halogén, alebo C₃-C₆-cykloalkyl a R⁶ je H, C₁-C₄-alkyl alebo benzyl, a

druhý z radikálov R^3 a R^4 je C_1 - C_6 -alkyl alebo aryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénovým atómom, kde len jeden z radikálov R^3 a R^4 môže byť C_1 - C_6 -alkyl,

s výhradou, že keď R^1 predstavuje aryl- C_1 - C_5 -alkyl alebo amino- C_1 - C_6 -alkyl, R^2 predstavuje alkylsulfonyl- alebo alkylsulfinylaryl- C_1 - C_5 -alkyl,

ich optické izoméry a fyziologicky prijateľné soli.

Výhodné sú zlúčeniny vzorca I, v ktorom R^1 je C_1 - C_6 -alkyl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma hydroxylmi alebo nearomatickým heterocyklickým radikálom, C_2 - C_6 -alkenyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, aryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými halogénovými atómami alebo C_1 - C_4 -alkylsulfonyl, amino- C_1 - C_4 -alkyl, kde aminoskupina je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným alebo dvoma C_1 - C_4 -alkylmi, aminoaryl, kde aminoskupina je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným alebo dvoma C_1 - C_4 -alkylmi, aryl- C_1 - C_4 -alkyl alebo aromatický alebo nearomatický heterocyklický radikál s 5 alebo 6 atómami v kruhu a 1 alebo 2 heteroatómami navzájom nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z N, O a S, ktorý heterocyklický radikál je nesubstituovaný alebo substituovaný 1, 2, 3 alebo 4 C_1 - C_4 -alkylmi, aryl alebo aryl- C_1 - C_4 -alkyl,

R^2 je H, C_1 - C_6 -alkyl, fenyl- C_1 - C_4 -alkyl, kde fenyl môže mať jeden alebo dva substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C_1 - C_4 -alkyl, halogén, C_1 - C_4 -alkylsulfonyl, C_1 - C_4 -alkylsulfinyl a C_1 - C_4 -alkylsulfonyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkenyl, ktorý je substituovaný jedným alebo dvoma halogénovými atómami a/alebo fenylmi, kde fenyl môže byť nezávisle substituovaný jedným alebo dvoma C_1 - C_4 -alkylmi alebo halogénovými atómami, C_2 - C_6 -alkinyl, C_2 - C_6 -alkinyl, ktorý je substituovaný fenylom, ktorý môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma C_1 - C_4 -alkylmi alebo halogénovými atómami, C_1 - C_6 -alkyl, ktorý je substituovaný nearomatickým heterocyklickým radikálom s 5 alebo 6 atómami v kruhu a 1 alebo 2 heteroatómami navzájom nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z N, O a S,

jeden z radikálov R^3 a R^4 je C_1 - C_6 -alkyl alebo aromatický heterocyklický radikál s 5 alebo 6 atómami v kruhu a 1 alebo 2 heteroatómami navzájom nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí N, O a S, kde aromatický heterocyklický radikál môže mať 1 alebo 2 substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C_1 - C_6 -alkyl, amino, C_1 - C_4 -alkylamino, di- C_1 - C_4 -alkylamino, fenyl- C_1 - C_4 -alkylamino, R^5CONR^6 -, kde R^5 je C_1 - C_4 -alkyl, fenyl, ktorý môže mať jeden alebo dva substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy a halogén, alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl a R^6 je H, C_1 - C_4 -alkyl alebo benzyl, a druhý z radikálov R^3 a R^4 je C_1 - C_6 -alkyl alebo aryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénovým atómom, kde len jeden z radikálov R^3 a R^4 môže byť C_1 - C_6 -alkyl.

Ak zlúčeniny podľa vynálezu majú centrá asymetrie, rozsah vynálezu zahŕňa racemáty aj optické izoméry (enantioméry, diastereoméry).

Pojem „alkyl“ (aj v kombinácii s inými skupinami, napríklad fenylalkyl, alkylsulfonyl atď.) zahŕňa lineárne aj rozvetvené alkyly s výhodou s 1 až 6 alebo 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad metyl, etyl, n- a i-propyl, n-, i- a t-butyl, sek-butyl, n-pentyl a n-hexyl.

Pojem „aryl“ zahŕňa aromatické kruhové systémy, ako je fenyl alebo naftyl.

Pojem „halogén“ predstavuje atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, najmä atóm fluóru alebo chlóru.

C_3 - C_6 -cykloalkylové skupiny sú cyklopropyl, cyklobutyl a najmä cyklopentyl a cyklohexyl.

Nearomatické heterocyklické radikály môžu byť nasýtené alebo nenasýtené. Výhodný je piperidiny, piperaziny, pyrany, morfoliny alebo pyrolidiny, kde piperidiny môže byť substituovaný 1, 2, 3 alebo 4 C_1 - C_4 -alkylmi, najmä metylmi.

Výhodnými aromatickými heterocyklickými radikálmi sú pyridyl, najmä 3- alebo 4-pyridyl, pyrimidiny, pyrily, imidazoly, oxazoly, izoxazoly, furyl, tienyl alebo tiazoly.

Heterocyklický radikál, najmä pyridylový radikál, môže byť substituovaný, ako je uvedené vyššie. Pyridylový radikál je substituovaný najmä v polohe 2.

Fenyl- C_1 - C_4 -alkyl je najmä benzyl alebo fenyletyl.

Výhodné sú zlúčeniny vzorca I, v ktorom jeden z radikálov R^3 a R^4 je C_1 - C_4 -alkyl alebo halogénom substituovaný fenyl a druhý z radikálov R^3 a R^4 je C_1 - C_4 -alkyl alebo pyridyl alebo substituovaný pyridyl, s výhradou, že oba radikály nie sú C_1 - C_4 -alkyl.

Ďalej sú výhodné zlúčeniny vzorca I, kde R^3 je halogénom substituovaný, najmä 4-substituovaný fenyl a R^4 je nesubstituovaný alebo substituovaný pyridyl, najmä 4-pyridyl alebo substituovaný 4-pyridyl.

Podľa osobitne výhodného uskutočnenia radikál R^3 vo vzorci I je 4-fluórfenyl a R^4 je 4-pyridyl alebo substituovaný pyridyl.

Ak R^1 je C_1 - C_6 -alkyl, ktorý je substituovaný nearomatickým heterocyklickým radikálom, tento radikál s výhodou obsahuje aspoň jeden atóm dusíka a pripojenie k alkylovej skupine je s výhodou cez atóm dusíka.

Ak R^1 je aromatický alebo nearomatický heterocyklický radikál, tento je s výhodou pripojený k imidazolovej skupine cez atóm uhlíka.

R^1 je s výhodou C_1 - C_3 -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, najmä cyklopropyl, alebo nasýtený heterocyklický radikál s jedným alebo dvoma atómami dusíka, najmä piperidinyľ alebo 2,2,6,6-tetrametylpiperidinyľ. S osobitnou výhodou je piperidinyľ alebo 2,2,6,6-tetrametylpiperidinyľ pripojený v polohe 4 na atóm dusíka imidazolu.

R^2 je s výhodou C_1 - C_3 -alkyl (metyl, etyl, n-propyl alebo i-propyl) alebo fenyl- C_1 - C_4 -alkyl, najmä benzyl, ktorý môže byť substituovaný, ako je uvedené vyššie. S osobitnou výhodou R^2 je C_1 - C_3 -alkyl alebo benzyl, ktorý je substituovaný skupinou C_1 - C_4 -alkylsulfanyl, C_1 - C_4 -alkylsulfinyl alebo C_1 - C_4 -alkylsulfonyľ, najmä v polohe 4.

Osobitne výhodné sú zlúčeniny vzorca, kde R^4 je pyridyl, najmä 4-pyridyl, ktorý je substituovaný skupinou amino, C_1 - C_4 -alkylamino alebo R^5COR^6 -, kde R^5 a R^6 majú vyššie uvedený význam, R^1 je C_1 - C_3 -alkyl a R^2 je C_1 - C_3 -alkyl.

Fyziologicky tolerovateľné soli môžu v tomto prípade byť kyselinové adičné soli alebo bázové adičné soli. Na kyselinové adičné soli sa používajú anorganické kyseliny, napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina sírová alebo kyselina fosforečná, alebo organické kyseliny, napríklad kyselina vínna, kyselina citrónová, kyselina maleínová, kyselina fumarová, kyselina jablčná, kyselina mandľová, kyselina askorbová, kyselina glukónová a podobne.

Zlúčeniny podľa vynálezu, kde $R^2 \neq H$, sa pripravujú v dvojstupňovom procese. V prvom stupni sa najprv pripraví substituovaný imidazol-2-tión ($R^2 = H$). Tento sa potom nechá reagovať v druhom stupni tak, že sa zavedie požadovaný substituent.

1) Príprava imidazol-2-tiónu

Na prípravu imidazol-2-tiónu sú k dispozícii dva varianty procesu. Tieto dva varianty sú ilustrované na zlúčeninách, kde R^3 je 4-fluórfenyl a R^4 je 4-pyridyl. Zlúčeniny s inými radikálmi R^3 a R^4 možno pripraviť analogicky.

Variant 1

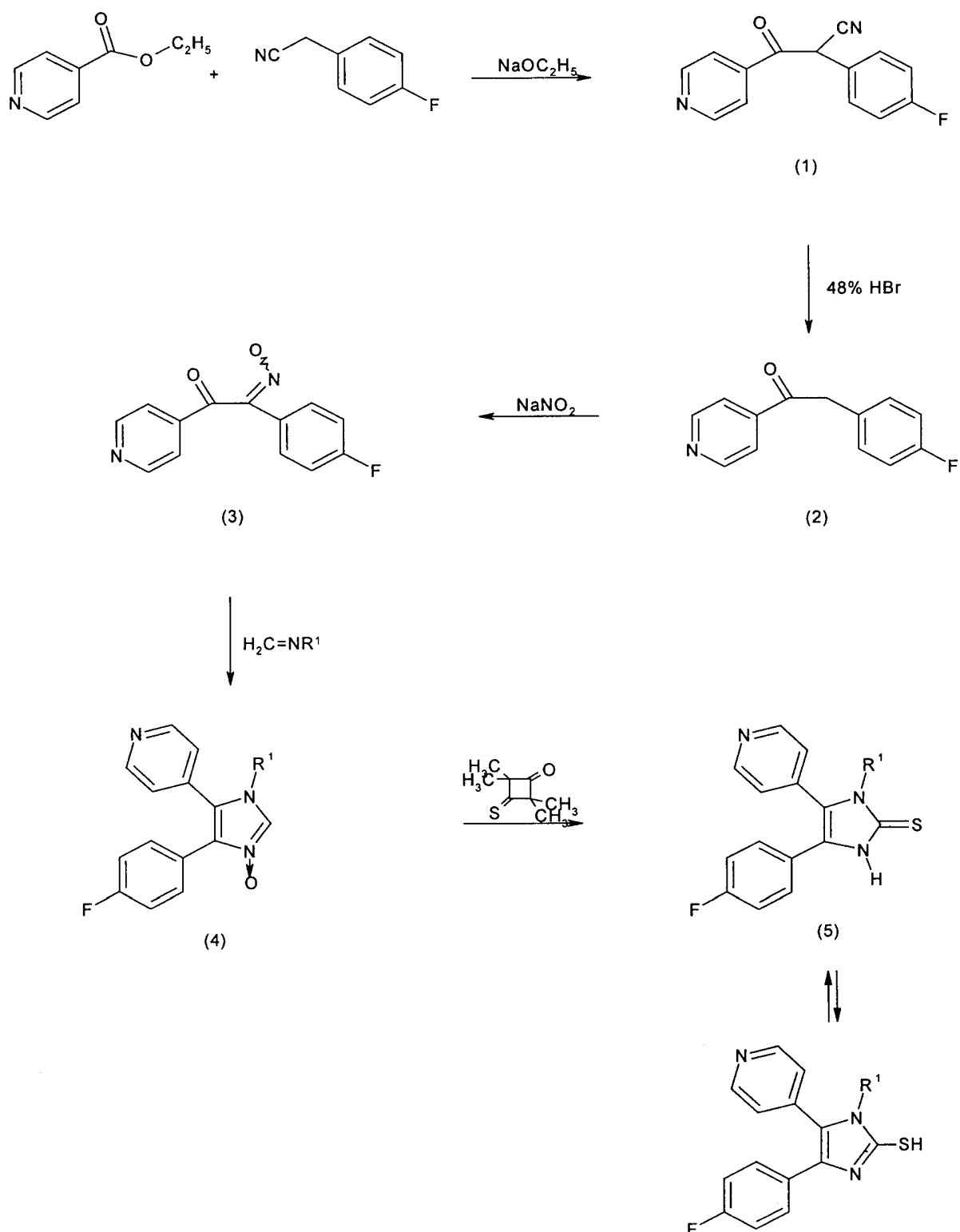
Syntéza substituovaných imidazol-2-tiónov sa uskutočňuje podľa reakčnej schémy 1 použitím etyl izonikotínátu a 4-fluórfenylacetonitrilu ako východiskových látok.

Východiskové látky sa skonvertujú v kondenzačnej reakcii pomocou kovového sodíka v alkohole, napríklad etanole, na 2-kyano-2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)etanón (zlúčenina 1). Kyanoskupina sa potom odstráni hydrolýzou, napríklad kyselinou bromovodíkovou, a dekarboxyláciou, čím sa získa 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)etanón (zlúčenina 2). V ďalšom kroku sa zlúčenina 2 nitrózuje v polohe 2 napríklad pomocou dusitanov, napríklad dusitanom sodným alebo izoamylnitritom. Takto sa získa zlúčenina vzorca 3, oxím 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetán.

Použitím tohto intermediátu sa uskutoční cyklizácia za vzniku imidazolového derivátu vzorca 4, substituovaného 5-(4-fluórfenyl)-4-(4-pyridyl)imidazol N-oxidu, ktorý nesie substituent R^1 na atóme dusíka v polohe 3, reakciou s imínom všeobecného vzorca $H_2C=NR_1$, ktorý je prítomný ako 1,3,5-trisubstituovaný hexahydro-1,3,5-triazín, v alkoholickom rozpúšťadle, napríklad etanole, a za zvýšenej teploty (50 – 90 °C). Imidazol N-oxid vzorca 4 sa potom nechá reagovať s 2,2,4,4-tetrametyl-3-tiocyklobutanónom v chlórovanom rozpúšťadle za vzniku zodpovedajúceho 3-substituovaného 5-(4-fluórfenyl)-4-(4-pyridyl)imidazole-2-tiónu (zlúčenina 5; zlúčenina vzorca I, kde $R^2 = H$).

Schéma 1:

Syntetická cesta pre tióny podľa vynálezu (variant 1)

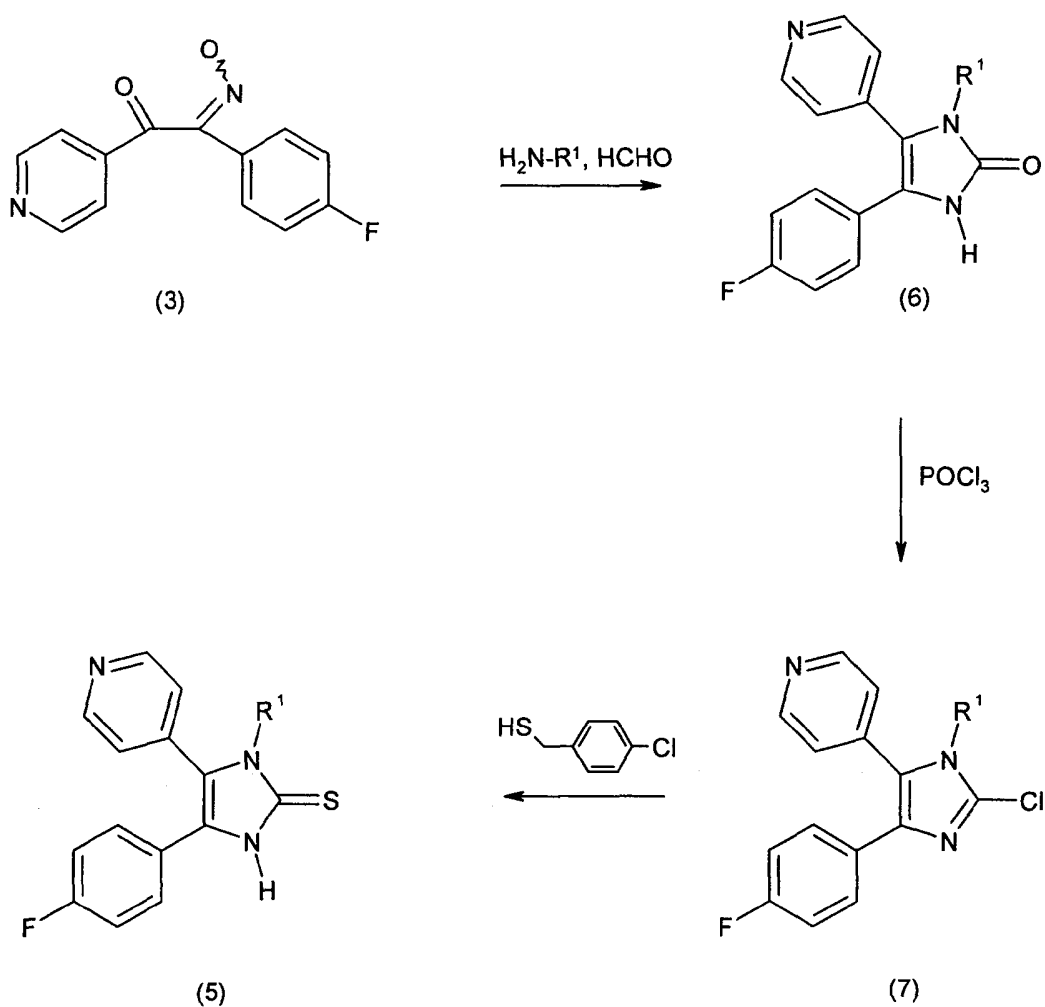


Variant 2

Najprv sa pripraví oxím vzorca 3, 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetán, podľa opisu vo variante 1 (schéma 1, kroky 1 až 3). Použitím tejto východiskovej látky sa uskutoční syntéza substituovaných imidazol-2-tiónov podľa schémy 2.

Schéma 2:

Syntetická cesta pre tióny podľa vynálezu (variant 2)



2-(4-Fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetán sa podľa schémy 2 nechá reagovať s vybraným amínom všeobecného vzorca $\text{NH}_2\text{-R}^1$ a formaldehydom za vzniku, pri uzavretí kruhu, zlúčeniny vzorca 6, t.j. 1-substituovaného 4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol-2-ónu. Ten sa nechá reagovať s nadbytkom oxychloridu fosforečného, čím sa získa zlúčenina vzorca 7, t.j. 1-substituovaný 4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol 2-chlorid. Z tejto zlúčeniny sa získa zodpovedajúci 1-substituovaný 4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol-2-tión (zlúčenina 5) reakciou s 4-chlórbenzyltiolom v polárnom aprotickom rozpúšťadle a za zvýšenej teploty (100 – 150 °C).

2) Príprava 2-tioimidazolu

Tiónové zlúčeniny 5) získané podľa variantu 1 alebo 2 sa konvertujú substitúciou atómu síry v polohe 2 na zlúčeniny vzorca I podľa vynálezu, kde $\text{R}^2 \neq \text{H}$. Substitúcie sa môžu uskutočniť známym spôsobom nukleofilnou substitučnou reakciou, ako je ukázané na príklade niektorých zlúčenín v schéme 3. Zlúčenina 5 sa tu nechá reagovať s $\text{R}^2\text{-X}$ v inertnom polárnom rozpúšťadle, napríklad alkohole. X je ľahko vymeniteľná skupina, napríklad halogén, najmä Cl, Br, I, metylsulfonyl, tozyl atď.

2-Tioimidazolové zlúčeniny, kde atóm síry v polohe 2 je substituovaný vinylom, možno získať nukleofilnou adíciou zlúčeniny 5 na trojitú väzbu. S týmto cieľom sa zlúčenina 5 nechá reagovať s bázou, napríklad alkoxidom alkalického kovu v príslušnom alkohole, a potom s nadbytkom zlúčeniny s trojitou väzbou.

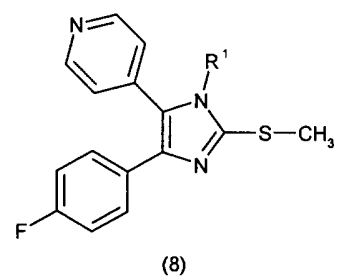
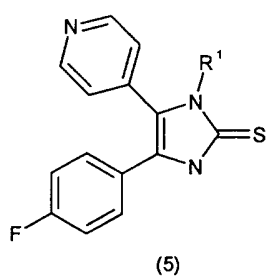
Zodpovedajúce bisaryltioétery sa pripravujú z 3-substituovaného 2-chlór-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu (zlúčenina 7 zo schémy 2). Zlúčeniny 7 sa nechajú reagovať s dvoma ekvivalentmi vhodného tiofenolu v aprotickom rozpúšťadle, napríklad dimetylformamide, čím sa získajú zlúčeniny vzorca 12.

Zodpovedajúce regioizomérne zlúčeniny možno pripraviť podľa schémy 5. Vychádzajúc z 1-(4-fluórfenyl)-2-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanónu (získaný analogicky ako v schéme 1) sa získajú zlúčeniny vzorca 15 analogicky ako v schéme 1 reakciou s vhodnými imínmi. Zlúčeninu 13 možno pripraviť postupom opísaným vo WO 93/14081.

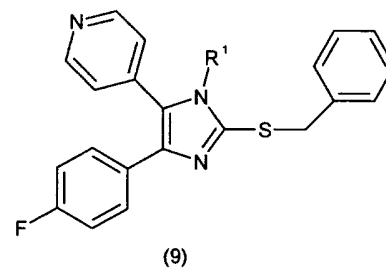
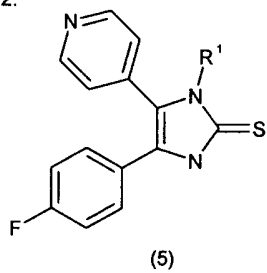
Schéma 3:

3. Substitúcia síry

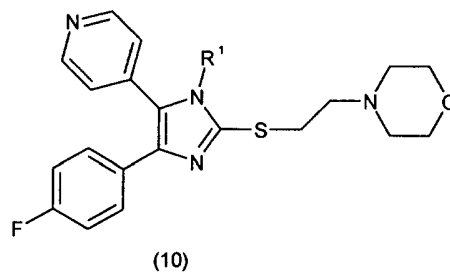
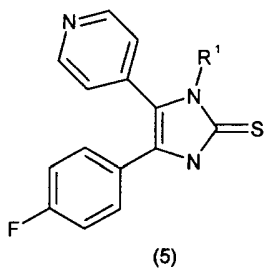
3.1.



3.2.



3.3.



3.4.

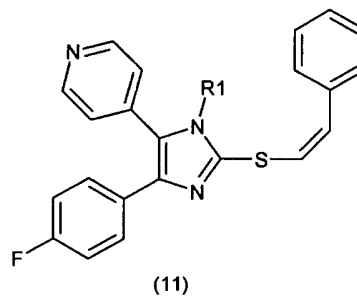
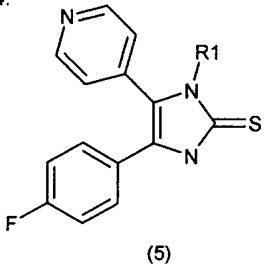


Schéma 4:

Bisaryltioétery

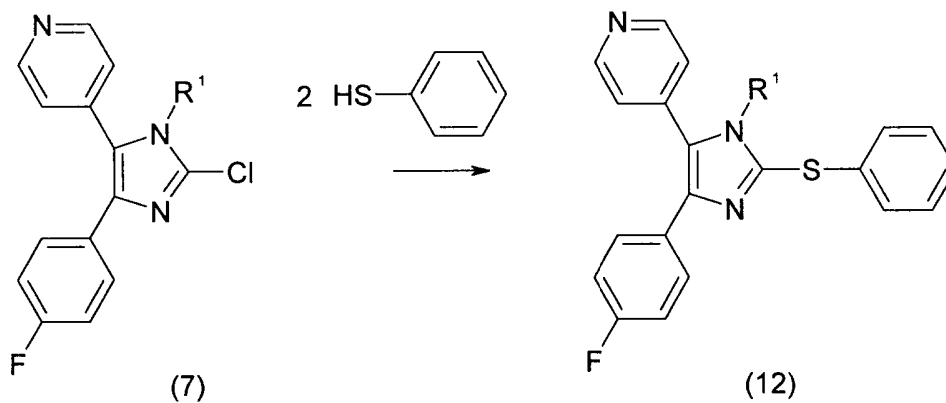
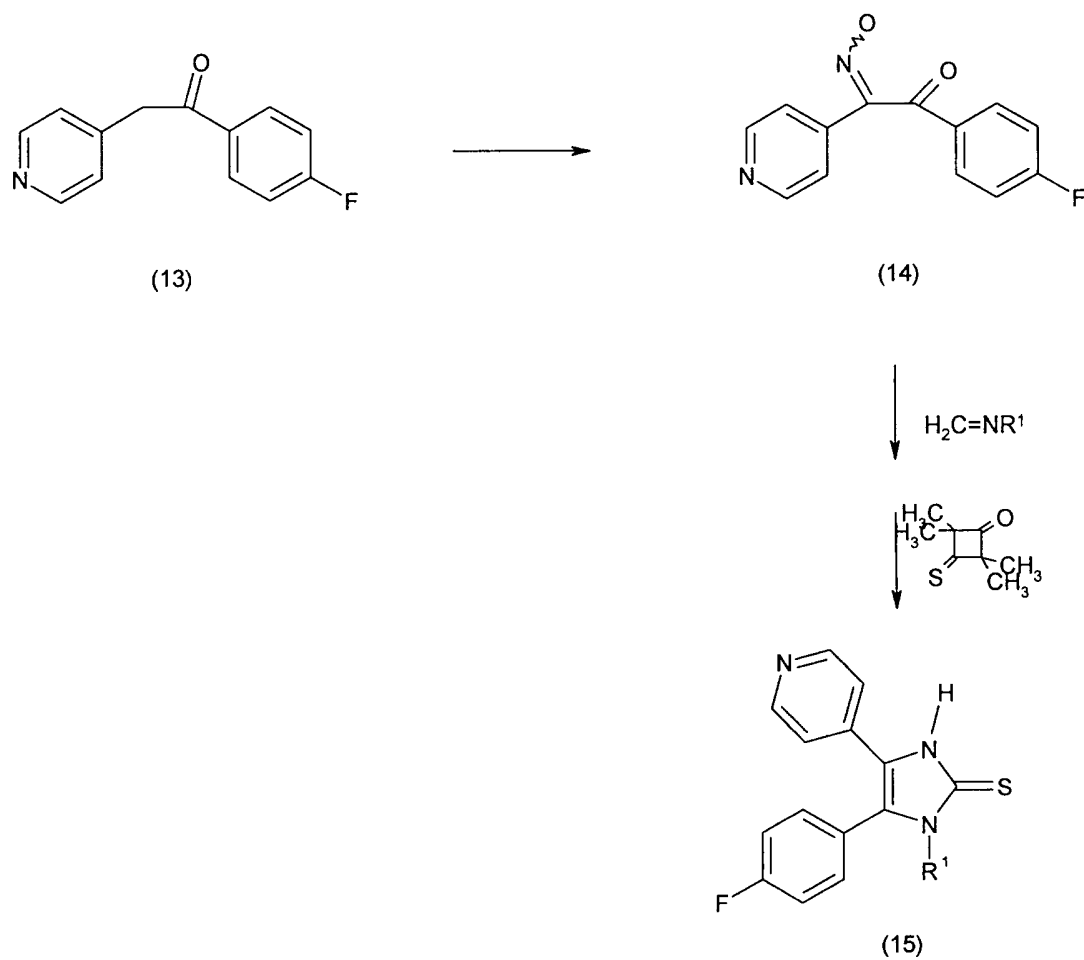


Schéma 5:

Regioizomérne tióny



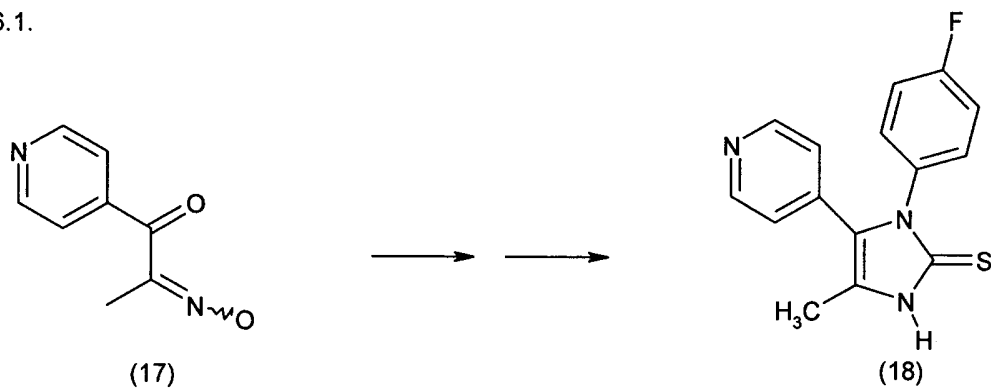
Tieto zlúčeniny možno nechať reagovať ďalej, ako je opísané v schéme 3.

Imidazoltioley, ktoré nesú C₁-C₄-alkyl v polohe 4, sa získajú zo zodpovedajúcich α -hydroxyiminoetanónov (zlúčenina 17/19 v nižšie uvedenej schéme 6) analogicky ako v schémach 1 a 2.

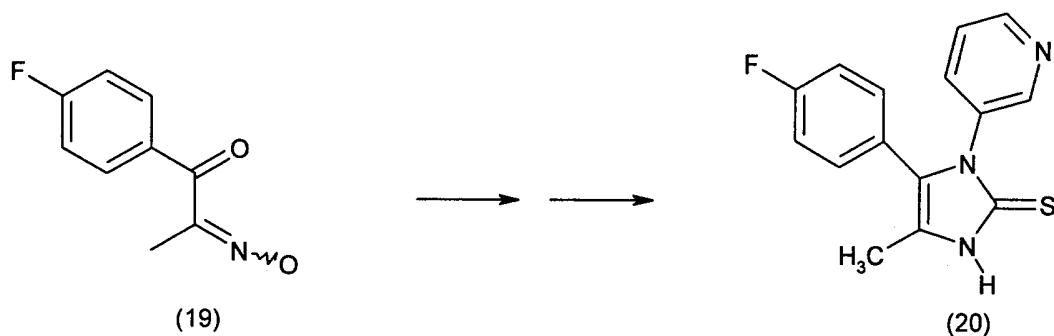
Schéma 6:

4-Metylimidazoltióny

6.1.



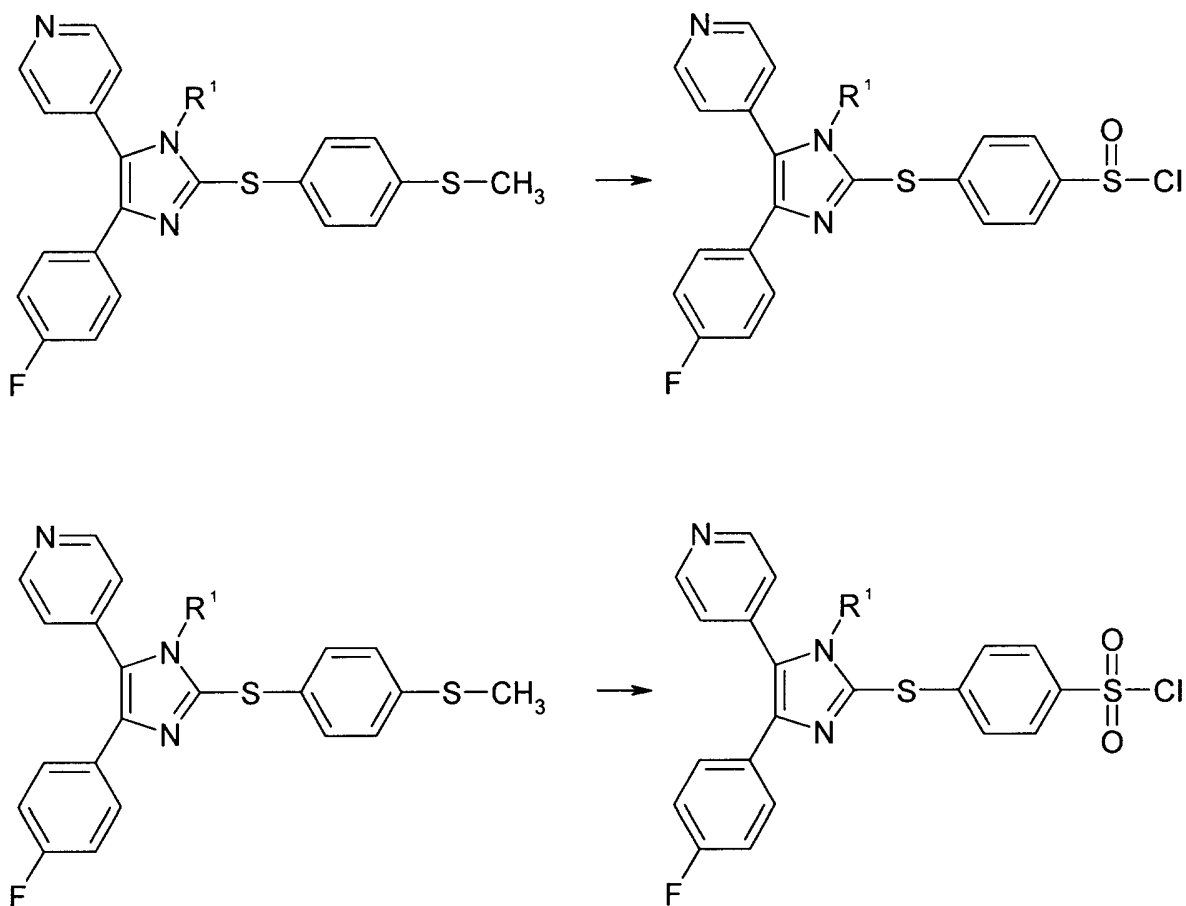
6.2.



Tieto zlúčeniny možno nechať reagovať ďalej podľa schém 3 a 4. Zodpovedajúce regioizomérne zlúčeniny možno pripraviť podľa schémy 5.

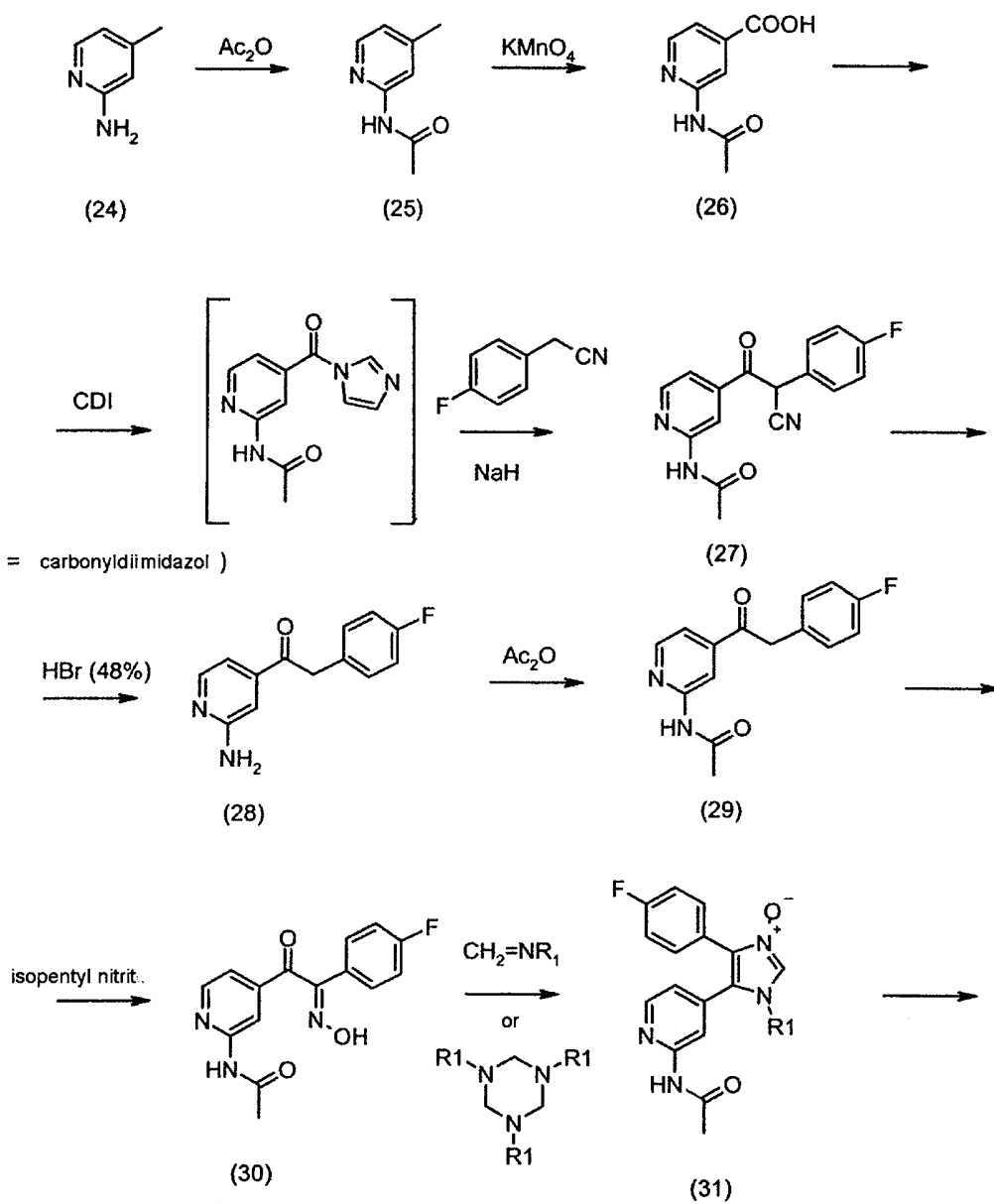
Zlúčeniny vzorca I, ktoré nesú C_1 - C_4 -alkylsulfanylový radikál, možno oxidovať známymi postupmi použitím vhodného oxidačného činidla, napríklad kyseliny m-chlórperbenzoovej, peroxidu vodíka, benzoylperoxidu atď. za vzniku zodpovedajúcej C_1 - C_4 -alkylsulfinylovej alebo C_1 - C_4 -alkylsulfonylovej zlúčeniny; pozrite schému 7.

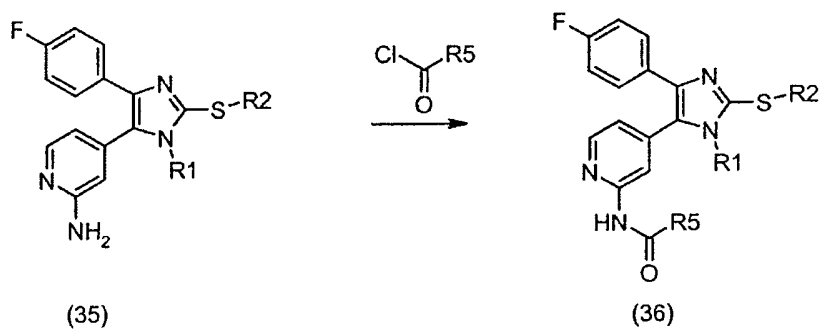
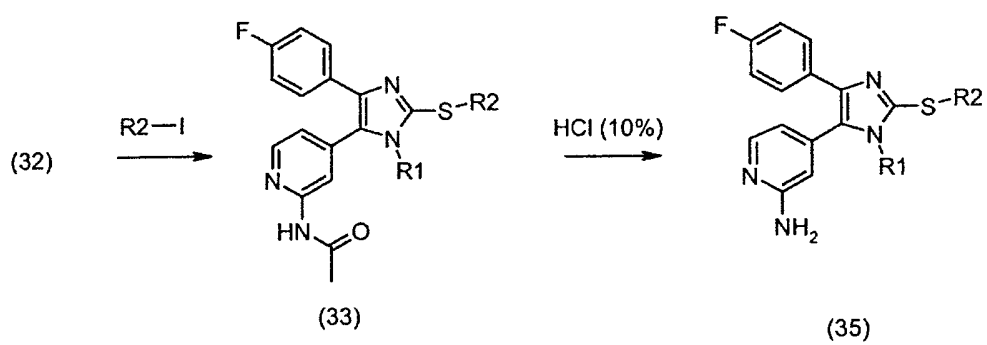
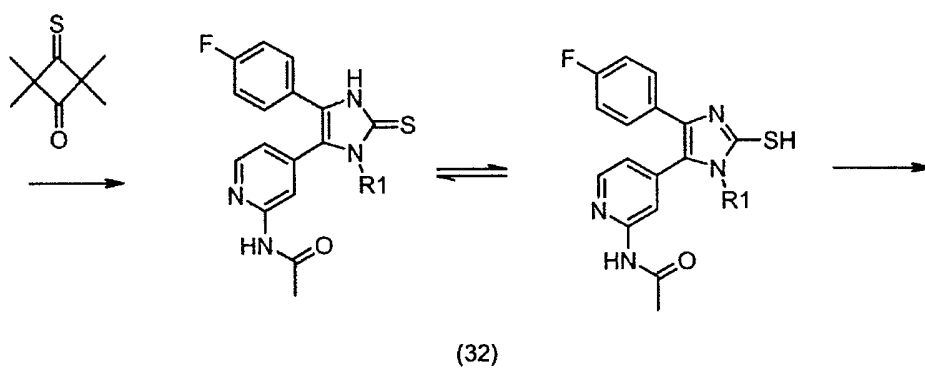
Schéma 7:

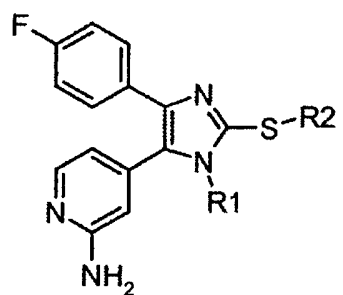


Príprava zlúčenín, v ktorých R^4 je amino- alebo amido-substituovaný heterocyklický radikál, najmä pyridylový radikál, sa uskutočňuje podľa schémy 8, kde príprava je ilustrovaná použitím 2-substituovaných 4-pyridínových zlúčenín (zlúčeniny, v ktorých R^4 je alkyl-substituovaný heterocyklický radikál, sa pripravujú vyššie spomenutými procesmi použitím vhodne substituovaných východiskových látok):

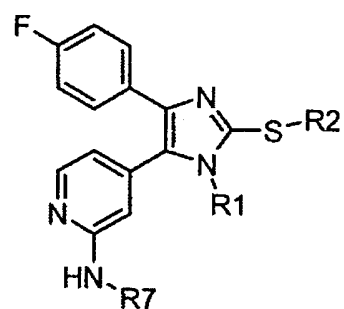
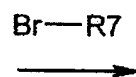
Schéma 8:



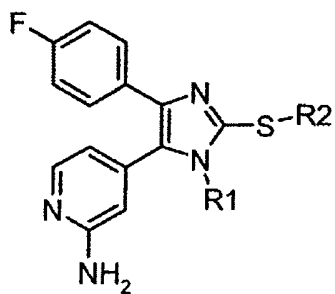




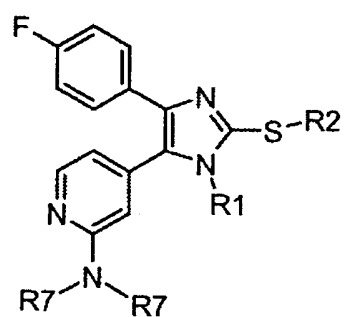
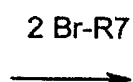
(35)



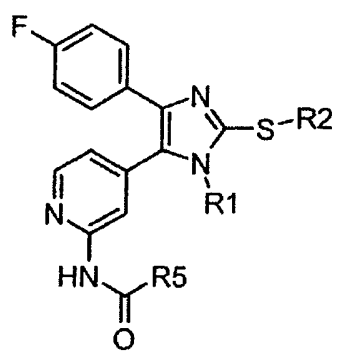
(37)



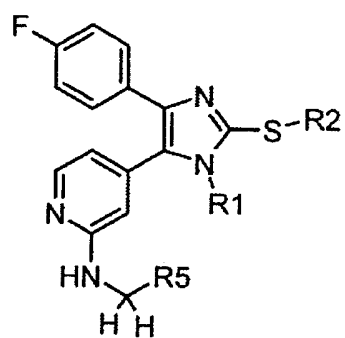
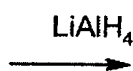
(35)



(38)



(36)



(39)

Aminoskupina východiskovej látky 2-amino- γ -pikolínu (24) je chránená napríklad zavedením acetylovej skupiny pomocou acetanhydridu. Metylová skupina zlúčeniny 25 sa potom oxiduje na karboxylovú skupinu pomocou napríklad manganistanu draselného vo vodnom prostredí pri 20 až 90 °C.

Reakcia výslednej kyseliny pyridínkarboxylovej (26) s 4-fluórfenylacetonitrilom za vzniku zlúčeniny 27 a následné odstránenie nitrilovej skupiny sa uskutočňuje podľa variantu 1. Toto vedie aj k odstráneniu acetylovej skupiny na aminoskupine pyridínovej zlúčeniny, pričom vzniká zlúčenina 28.

V ďalšom kroku sa aminoskupina znova chráni, napríklad zavedením acetylovej skupiny pomocou acetanhydridu. Výsledná zlúčenina 29 sa podľa variantu 1 alebo 2 (uvedené v schéme 8 použitím variantu 1) skonvertuje na tionozlúčeninu 32. Do tejto zlúčeniny sa zavedie požadovaný radikál R^2 , ako je opísané v schémach 3, 4 a 7.

Aby sa zaviedol požadovaný substituent do pyridylovej skupiny, acetyl sa najprv odstráni hydrolyticky, napríklad použitím vodnej kyseliny, pričom sa získa aminozlúčenina (35). Acylový radikál sa zavedie acyláciou, konkrétne zodpovedajúcim chloridom kyseliny $R^5\text{COCl}$ v inertnom rozpúšťadle, napríklad v éteri, napríklad v tetrahydrofuráne alebo dioxáne, alebo v chlórovanom uhľovodíku, napríklad v dichlórmétáne alebo 1,2-dichlóretáne, atď. Acylácia sa vo všeobecnosti uskutočňuje za prítomnosti bázy, napríklad trietylamínu, prinajmenšom v ekvimolárnom množstve.

Pri príprave substituovaných amínov sa zlúčenina 35 nechá reagovať s jedným alebo dvoma molárnymi ekvivalentmi alkylbromidu alebo fenylalkylbromidu v inertnom rozpúšťadle, napríklad v dimetylformamide, za prítomnosti bázy, napríklad hydridu sodného, čím sa získajú zlúčeniny 37 alebo 38. Alternatívne možno amidy 34 alebo 36 redukovať tetrahydridohlinitanom lítnym, napríklad v tetrahydrofuráne, za vzniku zlúčeniny 39.

Zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú in vitro a in vivo imunomodulačné pôsobenie a inhibíciu uvoľňovania cytokínu. Cytokíny sú proteíny ako $\text{TNF-}\alpha$ a $\text{IL-}\beta$, ktoré hrajú dôležitú úlohu v početných zápalových poruchách. Zlúčeniny podľa vynálezu sú vďaka

svoju pôsobeniu inhibície uvoľňovania cytokínu vhodné na liečbu porúch, ktoré sú spojené s narušením imunitného systému. Sú vhodné napríklad na liečbu autoimunitných porúch, rakoviny, reumatickej artritídy, dny, septického šoku, osteoporózy, neuropatickej bolesti, šírenia HIV, HIV demencie, vírusovej myokarditídy, od inzulínu závislého diabetes, periodontálnych porúch, restenózy, alopecie, úbytku lymfocytov T spojeného s HIV infekciami alebo AIDS, psoriázy, akútnej pankreatitídy, odmietavých reakcií alogénnych transplantátov, alergického zápalu pľúc, arteriosklerózy, roztrúsenej sklerózy, kachexie, Alzheimerovej choroby, mŕtvice, iktu, ulceróznej kolitídy, Crohnovej choroby, zápalovej choroby čreva, ischémie, kongestívneho zlyhania srdca, pľúcnej fibrózy, hepatitídy, glioblastómu, Guillain-Barreho syndrómu, systémového lupus erytematodes, syndrómu respiračnej poruchy dospelých a syndrómu respiračnej poruchy.

Zlúčeniny podľa vynálezu možno podávať buď ako individuálne terapeuticky aktívne zlúčeniny alebo ako zmesi s inými terapeuticky aktívnymi zlúčeninami. Zlúčeniny možno podávať samy osebe, ale vo všeobecnosti sa formulujú a podávajú vo forme farmaceutických kompozícií, t.j. ako zmesi účinných zlúčenín s vhodnými farmaceutickými nosičmi alebo riedidlami. Zlúčeniny alebo kompozície možno podávať orálne alebo parenterálne, ale s výhodou sa podávajú v orálnych liekových formách.

Typ farmaceutickej kompozície alebo nosiča alebo riedidla závisí od formy podávania. Orálne kompozície môžu byť napríklad vo forme tabliet alebo kapsúl a môžu obsahovať zvyčajné pomocné látky ako napríklad spojivá (napr. sirup, arabskú gumu, želatínu, sorbitol, tragant alebo polyvinylpyrolidón), plnivá (napr. laktóza, cukor, kukuričný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol alebo glycerol), mazivá (napr. stearan horečnatý, mastenec, polyetylénglykol alebo oxid kremičitý), dezintegrátory (napr. škrob) alebo zmáčadlá (napr. natrium laurylsulfát). Kvapalné orálne prípravky môžu mať formu vodných alebo olejových suspenzií, roztokov, emulzií, sirupov, elixírov alebo sprejov a podobne. Môžu byť aj vo forme suchého prášku, ktorý sa rekonštituuje použitím vody alebo iného vhodného nosiča. Také kvapalné prípravky môžu obsahovať zvyčajné prísady, napríklad suspenzné činidlá, príchute, riedidlá alebo

emulgátory. Na parenterálne podávanie možno použiť roztoky alebo suspenzie s konvenčnými farmaceutickými nosičmi.

Zlúčeniny alebo kompozície podľa vynálezu možno podávať cicavcom (človeku alebo zvieratú) v dávke približne 0,5 mg až približne 100 mg na kg telesnej hmotnosti a deň. Možno ich podávať v jednej dávke alebo v niekoľkých dávkach. Spektrum aktivity zlúčenín ako inhibítorov uvoľňovania cytokínu bolo skúmané pomocou nižšie uvedených testovacích systémov opísaných v práci C. Donat a S. Laufer, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 333, Suppl. 1, 1-40, 2000.

In vitro test s celou ľudskou krvou

Testovaná látka sa pridá do vzoriek ľudskej celej krvi s draselnou soľou EDTA (po 400 µl) a vzorky sa predinkubujú v CO₂ inkubátore (5 % CO₂; 95 % vzduch nasýtený vlhkosťou) pri 37 °C počas 15 min. Vzorky sa potom stimulujú 1 µg/ml LPS (*E. coli* 026:B6) pri 37 °C v CO₂ inkubátore (5 % CO₂; 95 % vzduch nasýtený vlhkosťou) počas 4 hodín. Reakcia sa zastaví umiestnením vzoriek na ľad, pridaním tlmivého roztoku DPBS a potom centrifugovaním pri 1 000*g počas 15 min. Množstvo IL-1β a TNF α v plazmovom supernatante sa potom určí testom ELISA.

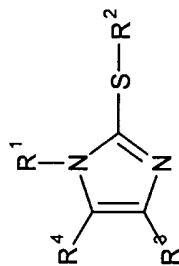
In vitro test s PBMC

Mononukleárne bunky (PBMC) z ľudskej celej krvi s draselnou soľou EDTA, zriedenej 1:3, sa izolujú centrifugovaním s hustotným gradientom (Histopaque®-1.077). Bunky sa premyjú dvakrát tlmivým roztokom DPBS, resuspendujú sa v makrofágovom SFM médiu a upravujú sa na počet buniek 1*10⁶ buniek/ml.

Výsledná suspenzia PBMC (vzorky vždy 390 µl) a testovaná látka sa predinkubujú pri 37 °C v CO₂ inkubátore (5 % CO₂; 95 % vzduch nasýtený vlhkosťou) počas 15 min. Vzorky sa potom stimulujú v každom prípade 1 µg/ml LPS (*E. coli* 026:B6) pri 37 °C v CO₂ inkubátore (5 % CO₂; 95 % vzduch nasýtený vlhkosťou) počas 4 hodín. Reakcia sa zastaví umiestnením vzoriek na ľad, pridaním tlmivého roztoku DPBS a potom centrifugovaním pri 15 880*g počas 12 min. Množstvo IL-1β a TNF α v plazmovom supernatante sa potom určí testom ELISA.

Výsledky in vitro testov sú uvedené v tabuľkách 1 a 2.

Tabuľka 1



Príklad	R^1	R^2	R^3	R^4	Výťažok ^{b)}	TNF- α^a	IL-1 β^a
1	CH ₃	H	4-F-fenyl	4-pyridyl	36	19	3,6
2	C ₂ H ₅	H	4-F-fenyl	4-pyridyl	11	41	1,3
3	n-C ₃ H ₇	H	4-F-fenyl	4-pyridyl	31/22	32	2,4
4	i-C ₃ H ₇	H	4-F-fenyl	4-pyridyl	15	46%	2,2
5	cyklohexyl	H	4-F-fenyl	4-pyridyl	9	33	5,4
6	cyklopropyl	H	4-F-fenyl	4-pyridyl	33	^{b)}	-
7	fenyl	H	4-F-fenyl	4-pyridyl	7	37	2,3
8	benzyl	H	4-F-fenyl	4-pyridyl	8	20	1,0
9	4-dimetylamino fenyl	H	4-F-fenyl	4-pyridyl	8	15	1,8
10	3-pyridyl	H	4-F-fenyl	4-pyridyl	16	42%	8,0
11	dimetylaminoetyl	H	4-F-fenyl	4-pyridyl	15	19%	12

12	2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl	H		4-F-fenyl	4-pyridyl	13	45	1,6
13	dimetylaminoethyl	H		4-F-fenyl	4-pyridyl	22	-	-
14	N-morfolinoethyl	H		4-F-fenyl	4-pyridyl	38	100	18
15	4-metylsulfanylfenyl	H		4-F-fenyl	4-pyridyl	13	-	-
16	N-morfolinoethyl	H		4-F-fenyl	4-pyridyl	16	34%	44%
17	3-hydroxyethyl	H		4-F-fenyl	4-pyridyl	13	49%	7,3
18	1-benzylpiperidin-4-yl	H		4-F-fenyl	4-pyridyl	18	38	5,8
19	allyl	H		4-F-fenyl	4-pyridyl	28	-	-
20	CH ₃	CH ₃		4-F-fenyl	4-pyridyl	15	2,5	0,45
21	n-C ₃ H ₇	CH ₃		4-F-fenyl	4-pyridyl	6	1,3	0,36
22	cyklopropyl	CH ₃		4-F-fenyl	4-pyridyl	12	1,1	0,34
23	N-morfolinoethyl	CH ₃		4-F-fenyl	4-pyridyl	3		
24	N-morfolinoethyl	CH ₃		4-F-fenyl	4-pyridyl	4	2,7	1,0
25	2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl	CH ₃		4-F-fenyl	4-pyridyl	11	16	0,85
26	1-benzylpiperidin-4-yl	CH ₃		4-F-fenyl	4-pyridyl	3	-	-
27	C ₂ H ₅	4-CH ₃ -SO ₂ -benzyl		4-F-fenyl	4-pyridyl	6	4,1	0,95
28	n-C ₃ H ₇	benzyl		4-F-fenyl	4-pyridyl	24	29	0,65
29	n-C ₃ H ₇	4-Cl-benzyl		4-F-fenyl	4-pyridyl	20	62	1,3

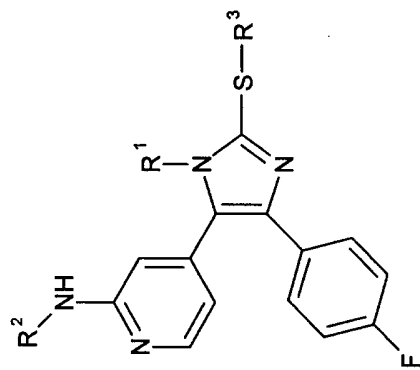
30	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃ -benzyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	20	22	1,3
31	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃ -S-benzyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	12	35%	4,7
32	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃ -SO-benzyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	3	24	1,6
33	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃ -SO ₂ -benzyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	9	6,8	0,72
34	i-C ₃ H ₇	4-Cl-benzyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	6	53	5,3
35	i-C ₃ H ₇	4-CH ₃ -SO ₂ -benzyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	7	2,7	1,5
36	cyklopropyl	-CH ₂ -CH=CH-fenyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	27	-	-
37	cyklopropyl	-CH ₂ -CH=CH-4-Cl-fenyl (trans)	4-F-fenyl	4-pyridyl	11	-	-
38	cyklopropyl	-CH ₂ -CH=CH-fenyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	12	-	-
39	cyklohexyl	4-CH ₃ -SO ₂ -benzyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	5	13	1,8
40	fenyl	4-CH ₃ -SO ₂ -benzyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	2	3,4	1,3
41	benzyl	4-CH ₃ -SO ₂ -benzyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	3	1,0	0,36
42	N-morfolinoetyl	benzyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	5	11	1,3
43	N-morfolinopropyl	benzyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	25	5,4	0,89
44	N-morfolinopropyl	4-CH ₃ -SO ₂ -benzyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	31	12	1,4
45	N-morfolinopropyl	4-CH ₃ -SO-benzyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	4	12	2,4
46	2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl	benzyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	9	12	0,87

47	CH ₃	N-morfolinoetyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	26	28	1,7
48	CH ₃	cis-fenyletenyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	10	22	1,7
49	n-C ₃ H ₇	cis-fenyletenyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	20	-	-
50	cyklopropyl	cis-fenyletenyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	3	-	-
51	n-C ₃ H ₇	-CHBr-CHBr-fenyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	20	-	-
52	n-C ₃ H ₇	fenyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	26	14	1,0
53	n-C ₃ H ₇	4-Cl-fenyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	25	29	3,3
54	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃ -S-fenyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	22	68	2,5
55	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃ -SO-fenyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	16	6,2	0,72
56	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃ -SO ₂ -fenyl	4-F-fenyl	4-pyridyl	15	19	1,5
57	4-F-fenyl	H	CH ₃	4-pyridyl	7	34%	19
58	3-pyridyl	H	4-F-fenyl	CH ₃	15	32%	28
59	n-C ₃ H ₇	H	4-pyridyl	4-F-fenyl	5	83	16%
60	N-morfolinoetyl	H	4-pyridyl	4-F-fenyl	5	-	-

a) IC₅₀[μmol x l⁻¹]

b) Celkový výťažok [%] pre všetky kroky

Tabuľka 2



Pr.	R^1	R^7	R^2	TNF- α^b	IL-1 β^a
61	CH ₃	-COCH ₃	CH ₃	0,87	0,07
62	C ₃ H ₇	-COCH ₃	CH ₃	0,49	0,12
63	2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl	-COCH ₃	CH ₃	4,5	0,46
64	N-morfolinopropyl	-COCH ₃	CH ₃	-	-
65	3-hydroxypropyl	-COCH ₃	CH ₃	-	-
66	CH ₃	-H	CH ₃	2,3	0,27
67	CH ₃	p-metoxibenzoyl	CH ₃	0,64	0,44
68	CH ₃	-CO-cyklopropyl	CH ₃	-	-
69	CH ₃	-CO-cyklopentyl	CH ₃	-	-

70	CH ₃		-Bz	CH ₃	0,39	0,08
71	CH ₃		-1-fenyletyl	CH ₃	0,13	0,01
73	CH ₃		-C ₂ H ₅	CH ₃	0,35	0,05
74	C ₃ H ₇		-C ₂ H ₅	CH ₃	0,41	0,15
75	2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl		-C ₂ H ₅	CH ₃	2,9	0,62
76	N-morfolinopropyl		-COCH ₃	4-metylsulfinylbenzyl	-	-

c) IC₅₀[$\mu\text{mol} \times \text{l}^{-1}$] Bz = benzyl

Zlúčeniny podľa vynálezu a postupy na ich prípravu sú ďalej ilustrované nasledujúcimi príkladmi bez obmedzenia rozsahu vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1: 4-(4-fluórfenyl)-1-metyl-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol

a) 2-Kyano-2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)etán

250 ml suchého etanolu sa pridalo po kvapkách ku kovovému sodíku (17,3 g/0,7 mol). Potom sa po kvapkách pridal etyl izonikotinát (75,8 g/0,5 mol) a 4-fluórfenylacetonitril (67,6 g/0,5 mol) a zmes sa zahrieva pod refluxom 15 min. Po ochladení sa do zmesi pridalo 600 ml destilovanej vody. Keď sa zmes okyslila na pH 1 pomocou koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (HCl), požadovaná zlúčenina 2-kyano-2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)etán sa vyzrážala vo forme žltej zrazeniny. Zrazenina sa odfiltrovala, premyla destilovanou vodou a vysušila za zníženého tlaku nad oxidom fosforečným (P_2O_5). Výťažok bol 85,0 g (62 %).

b) 2-(4-Fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)etanón

2-Kyano-2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)etán (40,6 g / 0,15 mol) z príkladu 1a sa suspendoval v 300 ml 48 % kyseliny bromovodíkovej (HBr) a reakčná zmes sa zahrieva pod refluxom 18 h. Po ochladení sa pH zmesi upravilo na 9 pomocou vodného amoniaku. Titulná zlúčenina, ktorá sa počas tejto operácie vyzrážala, sa odfiltrovala, premyla destilovanou vodou a vysušila za zníženého tlaku nad P_2O_5 . Výťažok bol 25,6 g (80 %).

c) 2-(4-Fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón

15,0 g (0,07 mol) 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)etanónu z príkladu 1b sa rozpustilo v 70 ml ľadovej kyseliny octovej. Roztok 4,8 g (0,07 mol) $NaNO_2$ v 11 ml vody sa pomaly po kvapkách pridal do počiatočnej zmesi a reakčná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote. Po 3 h sa pridalo 400 ml destilovanej vody a zmes sa miešala pri teplote miestnosti ďalšie 3 h. Titulná zlúčenina (3) sa vyzrážala. Zlúčenina sa odfiltrovala, premyla destilovanou vodou a vysušila za zníženého tlaku nad P_2O_5 . Výťažok bol 15,2 g (90 %).

d) 4-(4-Fluórfenyl)-1-metyl-5-(4-pyridyl)imidazol N-oxid

2,0 g 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanónu z vyššie uvedeného príkladu 1c a dva ekvivalenty 1,3,5-trimetylhexahydro-1,3,5-triazínu sa rozpustili v 20 ml suchého etanolu a zahrievali sa pod refluxom 10 h. Po ochladení sa etanol odstránil na rotačnej odparke. Mierne olejovitý zvyšok stuhol pri pridaní dietyléteru. Zrazenina sa odfiltrovala a vysušila za zníženého tlaku. Výťažok bol 82 %.

e) 4-(4-Fluórfenyl)-1-metyl-5-(4-pyridyl)imidazol-2-tión

0,5 g 5-(4-fluórfenyl)-4-(4-pyridyl)-3-metylimidazol N-oxidu z príkladu 1d sa rozpustilo v 20 ml CHCl_3 a reakčná zmes sa ochladila v ľadovom kúpeli. Do počiatkovej zmesi sa pomaly po kvapkách pridal ekvimolárny roztok 2,2,4,4-tetrametyl-3-tionocyklobutanónu v CHCl_3 a zmes sa miešala v ľadovom kúpeli 30 min. Ľadový kúpeľ sa odstránil a miešanie pokračovalo pri teplote miestnosti 1 h. Rozpúšťadlo sa potom odstránilo pomocou rotačnej odparky a tuhý zvyšok sa rozotrel s dietyléterom. Zrazenina sa odfiltrovala a vysušila za zníženého tlaku. Výťažok bol 98 %.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1601, 1506, 1229, 1004, 843, 832

^1H NMR (d_6 -DMSO, ppm): 12,95 (bs, 1H), 8,69-8,66 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,27-7,12 (m, 4H), 3,39 (s, 3H)

Príklad 2: 1-Etyl-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol

a) 1-Etyl-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol-2-ón

Najprv sa pripravil 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón podľa opisu v príklade 1, kroky (a) až (c). 4,0 g iminoetanónu sa potom spolu s ekvimolárnym množstvom etylamínu a ekvimolárnym množstvom formaldehydu (36 % vodný roztok) zahrievali na reflux 4 h. Po ochladení sa reakčná zmes neutralizovala vodným amoniakom a extrahovala sa trikrát do CH_2Cl_2 . Organické fázy sa spojili a vysušili nad Na_2SO_4 . Sušidlo sa odfiltrovalo a rozpúšťadlo sa odstránilo pomocou rotačnej odparky. Mierne olejovitý zvyšok stuhol pri pridaní dietyléteru. Zrazenina sa odfiltrovala a vysušila za zníženého tlaku. Výťažok bol 63 %.

b) 2-Chlór-1-etyl-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol

35 ml POCl_3 a malé množstvo NH_4Cl sa pridali do 2,0 g 1-etyl-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol-2-ónu a reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom 9 h. Po ochladení sa väčšina nadbytku POCl_3 oddestilovala a k zvyšku sa opatrne pridala destilovaná voda. Zmes sa neutralizovala 20 % NaOH , čo viedlo k vyzrážaniu titulnej zlúčeniny. Zrazenina sa odfiltrovala a vysušila nad P_2O_5 za zníženého tlaku. Výťažok: 81 %.

c) 1-Etyl-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol-2-tión

NaH (4,5 ekv.) sa suspendoval v 10 ml DMF a pomaly po kvapkách sa pridal 4-chlórbenzyltiol (4,5 ekv.). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 45 minút. Potom sa pridali 2,0 g 2-chlór-1-etyl-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu získaného vo vyššie uvedenom kroku. Zmes sa zahrievala na reflux 10 hodín. Po ochladení sa do zmesi pridala destilovaná voda, pH sa upravilo na 1 koncentrovanou HCl a zmes sa premyla šesťkrát dietyléterom. Neutralizácia vodnej fázy pomocou 20 % NaOH viedla k vyzrážaniu titulnej zlúčeniny. Zrazenina sa odfiltrovala a vysušila nad P_2O_5 za zníženého tlaku. Látka sa vyčistila rekryštalizáciou. Výťažok bol 50 %.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3059, 1587, 1498, 1220, 837, 814

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 12,63 (bs, 1H), 8,74-8,72 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 4H), 7,0-6,90 (m, 2H), 4,08 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 1,21 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz)

Príklad 3A: 4-(4-Fluórfenyl)-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol

Použil sa postup z príkladu 1, kde v kroku d) sa nechal reagovať 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón s dvoma ekvivalentmi 1,3,5-tri-n-propylhexahydro-1,3,5-triazínu.

Výťažok bol v rozmedzí 60 – 91 %.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2932, 1586, 1500, 1221, 831, 814

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 12,47 (bs, 1H), 8,76-8,73 (m, 2H), 7,26-7,13 (m, 4H), 7,0-6,96 (m, 2H), 3,98 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 1,65 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz)

Príklad 3B: 4-(4-Fluórfenyl)-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol

Alternatívne sa na prípravu titulnej zlúčeniny použil postup z príkladu 2, kde v kroku a) sa nechal reagovať 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón s ekvimolárnym množstvom n-propylamínu.

Výťažok bol v rozmedzí 32 – 72 %.

Príklad 4: 4-(4-Fluórfenyl)-1-izopropyl-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol

Na prípravu titulnej zlúčeniny sa použil postup z príkladu 2, kde v kroku a) sa nechal reagovať 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón s ekvimolárnym množstvom izopropylamínu.

IČ: $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3040, 1584, 1500, 1230, 841, 819

¹H NMR (CDCl₃, ppm): 11,73 (bs, 1H), 8,76-8,74 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 2H), 7,0-6,92 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,45 (s, 3H)

Príklad 5: 1-Cyklohexyl-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol

Na prípravu titulnej zlúčeniny sa použil postup z príkladu 2, kde v kroku a) sa nechal reagovať 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón s ekvimolárnym množstvom cyklohexylamínu.

IČ: $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2934, 1560, 1505, 1228, 842

¹H NMR (CDCl₃, ppm): 11,32 (bs, 1H), 8,76-8,73 (m, 2H), 7,30-7,31 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 2H), 7,01-6,92 (m, 2H), 4,60-4,25 (m, 1H), 2,0-1,18 (m, 10H)

Príklad 6: 1-Cyklopropyl-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol

Použil sa rovnaký postup ako v príklade 1, kde v kroku d) sa nechal reagovať 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón s dvoma ekvivalentmi 1,3,5-tricyklopropylhexahydro-1,3,5-triazínu.

IČ: $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3013, 1589, 1515, 1499, 1487, 1223, 830, 685

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 12,76 (bs, 1H), 8,68-8,65 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 4H), 7,07-6,99 (m, 2H), 3,12-3,08 (m, 1H), 1,02-0,95 (m, 2H), 0,76-0,71 (m, 2H)

Príklad 7: 4-(4-Fluórfenyl)-1-fenyl-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol

Na prípravu titulnej zlúčeniny sa použil postup z príkladu 2, kde v kroku a) sa nechal reagovať 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón s ekvimolárnym množstvom anilínu.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2880, 1597, 1504, 1227, 844, 825

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 11,58 (bs, 1H), 8,48-8,41 (m, 2H), 7,78-6,74 (m, 11H)

Príklad 8: 1-Benzyl-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol

Na prípravu titulnej zlúčeniny sa použil postup z príkladu 2, kde v kroku a) sa nechal reagovať 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón s ekvimolárnym množstvom benzylamínu.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3032, 1587, 1497, 1225, 1158, 837, 816

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 12,88 (bs, 1H), 8,56-8,53 (m, 2H), 7,27-6,90 (m, 11H), 5,28 (s, 2H)

Príklad 9: 1-Dimetylamino-fenyl-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol

Na prípravu titulnej zlúčeniny sa použil postup z príkladu 2, kde v kroku a) sa nechal reagovať 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón s ekvimolárnym množstvom 4-dimetylamino-benzylamínu.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2891, 1606, 1500, 1357, 1225, 835, 816

^1H NMR (d_6 -DMSO, ppm): 13,05 (bs, 1H), 8,43-8,41 (m, 2H), 7,37-7,03 (m, 8H), 6,98-6,60 (m, 2H), 2,89 (s, 6H)

Príklad 10: 4-(4-Fluórfenyl)-1-(3-pyridyl)-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol

Na prípravu titulnej zlúčeniny sa použil postup z príkladu 2, kde v kroku a) sa nechal reagovať 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón s ekvimolárnym množstvom 3-pyridylamínu.

IČ: $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3035, 1597, 1478, 1433, 1433, 1224, 813, 708

¹H NMR (d₆-DMSO, ppm): 13,34 (s, 1H), 8,54-8,45 (m, 4H), 7,76-7,75 (m, 1H), 7,40-7,13 (m, 7H)

Príklad 11: 1-Dimetylaminoetyl-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol

Použil sa rovnaký postup ako v príklade 1, kde v kroku d) sa nechal reagovať 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón s dvoma ekvivalentmi 1,3,5-tri(2-dimetylaminoetyl)hexahydro-1,3,5-triazínu.

IČ: $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2772, 1597, 1503, 1225, 835, 815

¹H NMR (CDCl₃, ppm): 8,74-8,72 (m, 2H), 7,30-7,17 (m, 4H), 7,04-6,94 (m, 2H), 4,13 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,56 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 2,11 (s, 6H)

Príklad 12: 4-(4-Fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)-2-tioimidazol

Použil sa rovnaký postup ako v príklade 1, kde v kroku d) sa nechal reagovať 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón s dvoma ekvivalentmi 2,2,6,6-tetrametyl-4-metylénaminopiperidínu.

IČ: $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2964, 1587, 1498, 1352, 1234, 838, 815

Príklad 13: 1-Dimetylaminoethyl-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol

Použil sa rovnaký postup ako v príklade 1, kde v kroku d) sa nechal reagovať 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón s dvoma ekvivalentmi 1,3,5-tri(3-dimetylaminoethyl)hexahydro-1,3,5-triazínu.

Príklad 14: 4-(4-Fluórfenyl)-1-(3-N-morfolinopropyl)-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol

Použil sa rovnaký postup ako v príklade 1, kde v kroku d) sa nechal reagovať 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón s dvoma ekvivalentmi 1,3,5-tri(N-morfolinopropyl)hexahydro-1,3,5-triazínu.

IČ: $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2847, 1502, 1233, 1114, 842, 817

¹H NMR (CDCl₃, ppm): 12,11 (bs, 1H), 8,75-8,71 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 4H), 7,05-6,95 (m, 2H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,61-3,57 (m, 4H), 2,32-2,23 (m, 6H), 1,86-1,75 (m, 2H)

Príklad 15: 4-(4-Fluórfenyl)-1-(4-metylsulfanylfenyl)-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol

Použil sa rovnaký postup ako v príklade 1, kde v kroku d) sa nechal reagovať 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón s dvoma ekvivalentmi 1,3,5-tri(4-metylsulfanylfenyl)hexahydro-1,3,5-triazínu.

IČ: $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2693, 1597, 1495, 1220, 844, 817

¹H NMR (CDCl₃, ppm): 12,43 (bs, 1H), 8,47-8,44 (m, 2H), 7,32-7,12 (m, 6H), 7,06-6,97 (m, 2H), 6,90-6,87 (m, 2H), 2,50 (s, 3H)

Príklad 16: 4-(4-Fluórfenyl)-1-N-morfolinoetyl-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol

Použil sa rovnaký postup ako v príklade 1, kde v kroku d) sa nechal reagovať 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón s dvoma ekvivalentmi 1,3,5-tri(N-morfolinoetyl)hexahydro-1,3,5-triazínu.

IČ: $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2813, 1599, 1508, 1232, 1117, 850, 835

¹H NMR (d₆-DMSO): 12,91 (bs, 1H), 8,71-8,68 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,25-7,16 (m, 4H), 4,04 (t, 2H, J= Hz), 2,40 (t, 2H, J= Hz), 2,16 (t, 4H, J= 3,8 Hz)

Príklad 17: 4-(4-Fluórfenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol

Použil sa rovnaký postup ako v príklade 1, kde v kroku d) sa nechal reagovať 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón s dvoma ekvivalentmi 1,3,5-tri(3-hydroxypropyl)hexahydro-1,3,5-triazínu.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3049, 2926, 1499, 1223, 1162, 1061, 838

^1H NMR (d_6 -DMSO, ppm): 12,98 (s, 1H), 8,71-8,68 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,29-7,12 (m, 4H), 4,47-4,43 (bs, 1H), 3,97 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 3,27 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 1,68-1,54 (m, 2H)

Príklad 18: 1-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol

Použil sa rovnaký postup ako v príklade 1, kde v kroku d) sa nechal reagovať 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón s dvoma ekvivalentmi 1-benzyl-4-metylénaminopiperidínu.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2903, 1504, 1247, 1227, 853, 741

^1H NMR (d_6 -DMSO): 12,93 (s, 1H), 8,73-8,70 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,29-7,11 (m, 9H), 3,96-4,12 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,85-3,75 (m, 2H), 2,31-2,18 (m, 2H), 1,93-1,64 (m, 4H)

Príklad 19: 1-Allyl-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol

Použil sa rovnaký postup ako v príklade 1, kde v kroku d) sa nechal reagovať 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón s dvoma ekvivalentmi 1,3,5-tri(prop-2-en-1-yl)hexahydro-1,3,5-triazínu.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2695, 1700, 1600, 1506, 1421, 1227, 1005, 934, 927, 841, 829, 817

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 12,49 (bs, 1H), 8,72-8,65 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 4H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,00-5,81 (m, 1H), 5,25-5,19 (m, 1H), 5,02-4,93 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 2H)

Príklad 20: 4-(4-Fluórfenyl)-1-metyl-2-metyltio-5-(4-pyridyl)imidazol

a) 1-substituovaný 4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol-2-tión (zlúčenina 5 zo schémy 1) sa pripravil podľa príkladu 1, pričom pridaným imínom bol 1,3,5-trimetylhexasahydro-1,3,5-triazín.

b) Aby sa metylovala síra, 0,7 g získaného tiónu (5) sa suspendovalo pod inértnym plynom v 20 ml suchého etanolu a pridalo sa ekvimolárne množstvo

dimetylsulfátu alebo metyljodidu. Pridalo sa za špičku špachtle Na_2CO_3 a reakčná zmes sa zahrieva na reflux 3 h. Po ochladení sa anorganické soli odfiltrovali a rozpúšťadlo sa odstránilo pomocou rotačnej odparky. Surový produkt sa vyčistil stĺpcovou chromatografiou.

Výťažok bol 43 %.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1603, 1510, 1220, 1160, 850, 830, 814

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,70-8,67 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 2H), 6,98-6,89 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,72 (s, 3H)

Príklad 21: 4-(4-Fluórfenyl)-2-metyltio-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)imidazol

Titulná zlúčenina sa pripravila analogicky ako v príklade 20. Na cyklizáciu imidazolovej zlúčeniny sa použil 1,3,5-tri-n-propylhexahydro-1,3,5-triazín.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2929, 1601, 1511, 1221, 849, 829, 816

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,71- 8,68 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,96-6,87 (m, 2H), 3,79 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 2,74 (s, 3H), 1,64-1,52 (m, 2H), 0,80 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz)

Príklad 22: 1-Cyklopropyl-4-(4-fluórfenyl)-2-metyltio-5-(4-pyridyl)imidazol

Titulná zlúčenina sa pripravila analogicky ako v príklade 20. Na cyklizáciu imidazolovej zlúčeniny sa použil 1,3,5-tricyklopropylhexahydro-1,3,5-triazín.

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,64-8,61 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,27-7,24 (m, 2H), 6,98-6,90 (m, 2H), 3,13-3,02 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 0,95-0,91 (m, 2H), 0,70-0,66 (m, 2H)

Príklad 23: 4-(4-Fluórfenyl)-2-metyltio-1-N-morfolinoetyl-5-(4-pyridyl)imidazol

Titulná zlúčenina sa pripravila analogicky ako v príklade 20. Na cyklizáciu imidazolovej zlúčeniny sa použil 1,3,5-tri(N-morfolino)etylhexahydro-1,3,5-triazín.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2852, 1600, 1509, 1215, 1114, 871, 841, 813

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,71-8,68 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,96-6,87 (m, 2H), 3,96 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 3,60 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz), 2,74 (s, 3H), 2,46 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,32 (t, 4H, $J = 4,7$ Hz)

Príklad 24: 4-(4-Fluórfenyl)-2-metyltio-1-N-morfolinopropyl-5-(4-pyridyl)imidazol

Titulná zlúčenina sa pripravila analogicky ako v príklade 20. Na cyklizáciu imidazolovej zlúčeniny sa použil 1,3,5-tri(3-N-morfolinopropyl)hexahydro-1,3,5-triazín.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2814, 1509, 1219, 1114, 842

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,71-8,68 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,96-6,87 (m, 2H), 3,98-90 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,27-2,19 (m, 6H), 1,77-1,68 (m, 2H)

Príklad 25: 4-(4-Fluórfenyl)-2-metyltio-5-(4-pyridyl)-1-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)imidazol

Titulná zlúčenina sa pripravila analogicky ako v príklade 20. Na cyklizáciu imidazolovej zlúčeniny sa použil 2,2,6,6-tetrametyl-4-metylenaminopiperidín.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2968, 1600, 1509, 1343, 1229, 1033, 835, 813

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,73-8,70 (m, 2H), 7,37-7,22 (m, 4H), 6,94-6,86 (m, 2H), 4,41-4,28 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,05-2,04 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 2H), 1,16, 1,04 (2s, 12H)

Príklad 26: 1-Benzylpiperidin-4-yl-4-(4-fluórfenyl)-2-metyltio-5-(4-pyridyl)imidazol

Titulná zlúčenina sa pripravila analogicky ako v príklade 20. Na cyklizáciu imidazolovej zlúčeniny sa použil 1-benzyl-4-metylénaminopiperidín.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2929, 2809, 1602, 1509, 1220, 1158, 840, 828, 814, 743, 701

^1H NMR (d_6 -DMSO, ppm): 8,72-8,69 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 7H), 7,09-7,0 (m, 2H), 3,60-3,72 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,42-2,22 (m, 2H), 1,81-1,76 (m, 4H)

Príklad 27: 1-Etyl-4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metylsulfonyl)benzyltio-5-(4-pyridyl)imidazol

a) 1-substituovaný 4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol-2-tión (zlúčenina 5 zo schémy 2) sa pripravil podľa príkladu 2, pričom pridaným amínom bol etylamín.

b) Aby sa benzylovala síra, 0,4 g získaného tiónu (5) sa suspendovalo pod inertným plynom v 15 ml suchého etanolu a pridalo sa ekvimolárne množstvo 4-metylsulfonylbenzylchloridu. Pridalo sa za špičku špachtle Na_2CO_3 a reakčná zmes sa zahrievala na reflux 5 h. Po ochladení sa Na_2CO_3 odfiltroval a rozpúšťadlo sa odstránilo pomocou rotačnej odparky. Surová titulná zlúčenina (zlúčenina 9 v schéme 3.2) sa vyčistila stĺpcovou chromatografiou.

Výťažok: 55 %

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1510, 1304, 1149, 841, 766

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,71-8,69 (m, 2H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 6,98-6,91 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,73 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,05 (s, 3H), 1,07 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz)

Príklad 28: 2-Benzyltio-4-(4-fluórfenyl)-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)imidazol

a) 1-substituovaný 4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol-2-tión (zlúčenina 5 zo schémy 1) sa pripravil podľa príkladu 1, pričom pridaným imínom bol 1,3,5-tri-n-propylhexahydro-1,3,5-triazín.

b) Síra sa benzylovala pomocou benzylchloridu podľa postupu z príkladu 27 (krok b).

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1602, 1510, 1220, 851, 833, 815, 695

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,70-8,67 (m, 2H), 7,43-7,26 (m, 6H), 7,19-7,16 (m, 2H), 6,98-6,89 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,56 (t, 2H, $J = 7,6\text{Hz}$), 1,42-1,30 (m, 2H), 0,66 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz)

Príklad 29: 2-(4-Chlórbenzyl)tio-4-(4-fluórfenyl)-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)imidazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa príkladu 28, ale na benzyláciu sa použil 4-chlórbenzylchlorid.

IČ: $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2972, 1602, 1509, 1343, 1222, 1092, 844, 828, 816, 743, 698

¹H NMR (CDCl₃, ppm): 8,71-8,68 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,27-7,26 (m, 4H), 7,19-7,16 (m, 2H), 6,98-6,89 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,61 (t, 2H, J= 7,6 Hz), 1,45-1,33 (m, 2H), 0,68 (t, 3H, 7,4 Hz)

Príklad 30: 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-metylbenzyl)tio-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)imidazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa príkladu 28, ale na benzyláciu sa použil 4-metylbenzylchlorid.

IČ: $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2927, 1603, 1510, 1222, 849, 831, 815

¹H NMR (CDCl₃, ppm): 8,70-8,67 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,23-7,09 (m, 6H), 6,98-6,89 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,59 (t, 2H, J= 7,7 Hz), 2,34 (s, 3H), 1,44-1,33 (m, 2H), 0,67 (t, 3H, J= 7,4 Hz)

Príklad 31: 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-metyltio)benzyltio-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)imidazol

Titulná zlúčenina sa pripravila postupom podľa príkladu 27, pričom v kroku (a) sa použil n-propylamín a v kroku (b) sa na benzyláciu použil 4-metyltiobenzylchlorid.

IČ: $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2922, 1602, 1508, 1405, 1222, 848, 814

¹H NMR (CDCl₃, ppm): 8,70-8,67 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 6H), 6,98-6,89 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,60 (t, 2H, J= 7,6 Hz), 2,48 (s, 3H), 1,44-1,33 (m, 2H), 0,68 (t, 3H, J= 7,4 Hz)

Príklad 32: 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-metylsulfinyl)benzyltio-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)imidazol

Zopakoval sa postup z príkladu 31, ale v kroku (b) sa na benzyláciu použil 4-metylsulfinylbenzylchlorid.

IČ: $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2959, 1602, 1509, 1407, 1221, 1089, 1048, 842, 816

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,71-8,68 (m, 2H), 7,63-7,51 (m, 4H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,98-6,90 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,72 (s, 3H), 1,42-1,35 (m, 2H), 0,69 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz)

Príklad 33: 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-metylsulfonyl)benzyltio-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)imidazol

Zopakoval sa postup z príkladu 31, ale v kroku (b) sa na benzyláciu použil 4-metylsulfonylbenzylchlorid.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1509, 1306, 1219, 1150, 964, 844, 768, 744

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,70-8,68 (m, 2H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,41-7,26 (m, 4H), 7,0-6,92 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,66 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 3,05 (s, 3H), 1,48-1,37 (m, 2H), 0,71 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz)

Príklad 34: 2-(4-Chlórbenzyl)tio-4-(4-fluórfenyl)-1-izopropyl-5-(4-pyridyl)imidazol

Titulná zlúčenina sa pripravila postupom podľa príkladu 27, pričom v kroku (a) sa použil izopropylamín a v kroku (b) sa na benzyláciu použil 4-chlórbenzylchlorid.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1509, 1222, 1092, 850, 815

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,73-8,71 (m, 2H), 7,38-7,21 (m, 8H), 6,97-6,88 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27-4,20 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,27 (s, 3H)

Príklad 35: 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-metylsulfonyl)benzyltio-1-izopropyl-5-(4-pyridyl)imidazol

Titulná zlúčenina sa pripravila postupom podľa príkladu 27, pričom v kroku (a) sa použil izopropylamín a v kroku (b) sa na benzyláciu použil 4-metylsulfonylbenzylchlorid.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1510, 1306, 1219, 1149, 843, 766, 744

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,72-8,69 (m, 2H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,35-7,21 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,39, 1,35 (2s, 6H)

Príklad 36: 1-Cyklopropyl-4-(4-fluórfenyl)-2-(1-fenylpropinyl)tio-5-(4-pyridyl)imidazol

Titulná zlúčenina sa pripravila postupom podľa príkladu 28, pričom v kroku (a) sa použil 1,3,5-tricyklopropylhexahydro-1,3,5-triazín a v kroku (b) sa na benzyláciu použil 1-fenylprop-1-ynylchlorid.

IČ: $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1603, 1509, 1388, 1221, 842, 816, 753, 688

¹H NMR (CDCl₃, ppm): 8,64-8,61 (m, 2H), 7,44-7,22 (m, 9H), 6,99-6,91 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,18-3,11 (m, 1H), 0,97-0,90 (m, 2H), 0,75-0,69 (m, 2H)

Príklad 37: 1-Cyklopropyl-4-(4-fluórfenyl)-2-(1-(4-chlór)fenylpropenyl)tio-5-(4-pyridyl)imidazol

Použil sa postup z príkladu 36, ale v kroku (b) sa na benzyláciu použil 1-(4-chlór-fenyl)prop-1-enylchlorid.

¹H NMR (CDCl₃, ppm): 8,64-8,61 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 4 H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,0-6,91 (m, 2H), 6,60 (d, 1H, J= 15,7 Hz), 6,48 -6,37 (m, 1H), 4,11 (d, 2H, J= 6,5 Hz), 3,12-3,0 (m, 1H), 0,94-0,90 (m, 2H), 0,68-0,64 (m, 2H)

Príklad 38: 1-Cyklopropyl-4-fenyl-2-(1-(4-fluórfenylpropenyl)tio-5-(4-pyridyl)imidazol

Použil sa postup z príkladu 36, ale v kroku (b) sa na benzyláciu použil 1-fenylprop-1-enyl chlorid.

IČ: $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3025, 1599, 1509, 1384, 1219, 963, 838, 824, 815, 750, 692

¹H NMR (CDCl₃, ppm): 8,64-8,61 (m, 2H), 7,44-7,28 (m, 7H), 7,23-7,20(m, 2H), 7,02-6,92 (m, 2H), 6,65 (d, 2H, J= 15,8 Hz), 6,51-6,40 (m, 1H), 4,13 (d, 2H, J= 6,7 Hz), 3,11-3,04 (m, 1H), 0,95-0,88 (m, 2H), 0,71-0,65 (m, 2H)

Príklad 39: 1-Cyklohexyl-4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metylsulfonyl)benzyltio-5-(4-pyridyl)imidazol

Titulná zlúčenina sa pripravila postupom podľa príkladu 27, pričom v kroku (a) sa použil cyklohexylamín a v kroku (b) sa na benzyláciu použil 4-metylsulfonylbenzylchlorid.

IČ: $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2930, 1599, 1509, 1304, 1149, 838, 763

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,73-8,70 (m, 2H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,34-7,21 (m, 4H), 6,97-6,88 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,73-3,71 (m, 1H), 2,10-1,62 (m, 10 H)

Príklad 40: 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-metylsulfonyl)benzyltio-1-fenyl-5-(4-pyridyl)imidazol

Použil sa postup z príkladu 39, ale amínom v kroku (a) bol anilín.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1598, 1510, 1408, 1303, 1149, 1090, 840, 765, 694

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,41-8,38 (m, 2H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,61-7,38 (m, 7H), 7,07-6,92 (m, 6H), 4,50 (s, 2H), 3,04 (s, 3H)

Príklad 41: 1-Benzyl-4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metylsulfonyl)benzyltio-5-(4-pyridyl)imidazol

Použil sa postup z príkladu 39, ale imínom použitým v kroku (a) bol benzylamín.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1600, 1509, 1304, 1220, 1147, 1090, 843, 767, 725

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,57-8,54 (m, 2H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 3H), 7,08-6,97 (m, 4H), 6,80-6,79 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,05 (s, 3H)

Príklad 42: 2-Benzyltio-4-(4-fluórfenyl)-1-N-morfolinoetyl-5-(4-pyridyl)imidazol

Titulná zlúčenina sa pripravila postupom podľa príkladu 27, pričom v kroku (a) sa použil N-morfolinoetylamin a v kroku (b) sa na benzyláciu použil benzylchlorid.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2802, 1603, 1510, 1219, 1116, 870, 836, 814, 712, 695

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,71-8,68 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 5H), 7,26-7,19 (m, 2H), 6,99-6,90 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,80-3,54 (m, 6H), 2,24-2,17 (m, 6H)

Príklad 43: 2-Benzyltio-4-(4-fluórfenyl)-1-N-morfolinopropyl-5-(4-pyridyl)imidazol

Zopakoval sa príklad 28, ale imínovou zlúčeninou pridanou v kroku (a) bol 1,3,5-tri(3-N-morfolinopropyl)hexahydro-1,3,5-triazín.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2814, 1602, 1509, 1460, 1218, 1114, 970, 842, 812, 696

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,70-8,67 (m, 2H), 7,43-7,26 (m, 7H), 7,20-7,17 (m, 2H), 6,98-6,89 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,74-3,56 (m, 6H), 2,19-2,06 (m, 6H), 1,55-1,36 (m, 2H)

Príklad 44: 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-metylsulfonyl)benzyltio-1-N-morfolinoetyl-5-(4-pyridyl)imidazol

Titulná zlúčenina sa pripravila postupom podľa príkladu 28, pričom v kroku (a) sa použil 1,3,5-tri(3-N-morfolinopropyl)hexahydro-1,3,5-triazín a v kroku (b) sa na benzyláciu použil 4-metylsulfonylbenzylchlorid.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2924, 1600, 1510, 1302, 1147, 1115, 839, 765

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,71-8,68 (m, 2H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,99-6,90 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,77 (t, 2H, $J=5,7\text{Hz}$), 3,63-3,58 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,23-2,15 (m, 6H), 1,60-1,41 (m, 2H)

Príklad 45: 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-metylsulfinyl)benzyltio-1-N-morfolinoetyl-5-(4-pyridyl)imidazol

Titulná zlúčenina sa pripravila postupom podľa príkladu 28, pričom v kroku (a) sa použil 1,3,5-tri(3-N-morfolinopropyl)hexahydro-1,3,5-triazín a v kroku (b) sa na benzyláciu použil 4-metylsulfinylbenzylchlorid.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2956, 1601, 1509, 1406, 1220, 1115, 1047, 837, 815

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,71-8,68 (m, 2H), 7,63-7,50 (m, 4H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,98-90 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,78 (t, 2H, $J=7,8\text{Hz}$), 3,60-3,56 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 6H), 1,60-1,42 (m, 2H)

Príklad 46: 2-Benzyltio-4-(4-fluórfenyl)-1-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)imidazol

Titulná zlúčenina sa pripravila postupom podľa príkladu 28, pričom v kroku (a) sa použil 2,2,6,6-tetrametyl-4-metylénaminopiperidín a v kroku (b) sa na benzyláciu použil benzylchlorid.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2739, 1602, 1510, 1390, 1354, 1224, 1158, 840, 700

Príklad 47: 4-(4-Fluórfenyl)-1-metyl-2-N-morfolinoetyltio-5-(4-pyridyl)imidazol

a) 1-substituovaný 4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol-2-tión (zlúčenina 5 zo schémy 1) sa pripravil podľa príkladu 1, pričom pridaným imínom bol 1,3,5-trimetylhexahydro-1,3,5-triazín.

b) Aby sa substituovala síra, 0,4 g získaného tiónu (5) sa suspendovalo pod inertným plynom v 20 ml suchého etanolu a pridalo sa ekvimolárne množstvo N-(2-chlóretyl)morfolínhydrochloridu. Pridalo sa za špičku špachtle Na_2CO_3 a za špičku špachtle NaI a reakčná zmes sa zahrievala na reflux 5 h. Po ochladení sa soli odfiltrovali a rozpúšťadlo sa odstránilo pomocou rotačnej odparky. Surová titulná zlúčenina (zlúčenina 10 zo schémy 3) sa vyčistila stĺpcovou chromatografiou.

Výťažok: 72 %

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2930, 2806, 1602, 1508, 1218, 1131, 1113, 1072, 1007, 865, 850, 829, 814

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,70-8,67 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 6,97-6,88 (m, 2H), 3,69 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz), 3,50 (s, 3H), 3,39 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 2,79 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,52 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz)

Príklad 48: 1-cis-Fenyletenylytio-4-(4-fluórfenyl)-1-metyl-5-(4-pyridyl)imidazol

a) 1-substituovaný 4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol-2-tión (zlúčenina 5 zo schémy 1) sa pripravil podľa príkladu 1, pričom pridaným imínom bol 1,3,5-trimetylhexahydro-1,3,5-triazín.

b) Potom sa pridal suchý etanol k návažku 0,1 g kovového sodíka. Pridalo sa 1,2 g zlúčeniny 5 z kroku (a) a potom desaťnásobný nadbytok fenylacetylénu. Reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom 6 hodín. Po ochladení sa zmes vyliala na ľad a extrahovala sa trikrát petroléterom. Organické fázy sa spojili. Keď sa organická fáza nakoncentrovala na rotačnej odparke, vyzrážala sa titulná zlúčenina (zlúčenina 11 zo schémy 3).

Výťažok: 27 %

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3380, 1600, 1513, 1226, 842

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,72-8,69 (m, 2H), 7,52-7,23 (m, 9H), 6,99-6,90 (m, 3H), 6,74 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 3,52 (s, 3H)

Príklad 49: 1-cis-Fenyletenyltio-4-(4-fluórfenyl)-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)imidazol

Titulná zlúčenina sa pripravila analogicky ako v príklade 48, pričom imínom pridaným v kroku (a) bol 1,3,5-tri-n-propylhexahydro-1,3,5-triazín.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1596, 1217, 835, 776, 682

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,74-8,71 (m, 2H), 7,49-7,25 (m, 9H), 7,02-6,89 (m, 3H), 6,73 (d, 1H, J = 10,7 Hz), 3,86 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 1,66-1,51 (m, 2H), 0,78 (t, 3H, J = 7,4 Hz)

Príklad 50: 2-cis-Fenyletenyltio-1-cyklopropyl-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol

Titulná zlúčenina sa pripravila analogicky ako v príklade 48, pričom imínom pridaným v kroku (a) bol 1,3,5-tricyklopropylhexahydro-1,3,5-triazín.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1596, 1509, 1385, 1217, 832, 785, 686

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,67-8,64 (m, 2H), 7,54-7,26 (m, 10H), 7,0-6,92 (m, 2H), 6,76 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 3,17-3,13 (m, 1H), 1,0-0,96 (m, 2H), 0,72-0,68 (m, 2H)

Príklad 51: 2-(1,2-Dibróm-2-fenyletyl)tio-4-(4-fluórfenyl)-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)imidazol

Aby sa pripravila titulná zlúčenina, 0,4 g produktu z príkladu 49 (zlúčenina 11 zo schémy 3) sa rozpustila v CH_2Cl_2 a pomaly po kvapkách sa pridalo ekvimolárne množstvo brómu v 15 ml CH_2Cl_2 . Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 5 hodiny a potom sa opakovane premyla vodným roztokom tiosíranu sodného. Organická fáza sa vysušila nad Na_2SO_4 , sušidlo sa odfiltrovalo a rozpúšťadlo sa odstránilo pomocou rotačnej odparky.

Výťažok: 98 %

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2963, 1631, 1603, 1513, 1224, 1158, 840, 815, 697

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,74-8,72 (m, 2H), 7,59-7,25 (m, 9H), 6,99-6,90 (m, 2H), 6,21 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 5,74 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), 3,89-3,85 (m, 2H), 1,55-1,51 (m, 2H), 0,77 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz)

Bisaryltioéter

Príklad 52: 4-(4-Fluórfenyl)-2-fenyltio-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)imidazol

2-Chlór-1-n-propyl-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol (zlúčenina 7 zo schémy 4) sa pripravila analogicky ako v postupe opísanom v príklade 2, pričom použitým amínom bol ako v príklade 3B n-propylamín.

b) Získaná imidazolová zlúčenina (7) sa potom skonvertovala na bisaryltioéter. S týmto cieľom sa NaH (2 ekv.) suspendoval v 10 ml suchého DMF a pomaly po kvapkách sa pridal tiofenol (2 ekv.). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 45 minút a potom sa pridalo 0,3 g látky 4. Zmes sa zahrieva na reflux 5,5 hodiny. Po ochladení sa do zmesi pridala destilovaná voda, pH sa upravilo na 1 koncentrovanou HCl a zmes sa premyla šesťkrát dietyléterom. Keď sa zmes neutralizovala 20 % NaOH, vyzrážala sa titulná zlúčenina (zlúčenina 12 zo schémy 4). Zrazenina sa odfiltrovala a vysušila nad P_2O_5 za zníženého tlaku.

Výťažok: 70 %

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1509, 1226, 847, 729, 685

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,75-8,72 (m, 2H), 7,45-7,26 (m, 9H), 6,98-6,89 (m, 2H), 3,95-3,87 (m, 2H), 1,49-1,34 (m, 2H), 0,71 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz)

Príklad 53: 2-(4-Chlórfenyl)tio-4-(4-fluórfenyl)-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)imidazol

Uskutočnil sa rovnaký postup ako v príklade 52, ale v kroku (b) sa použil 4-chlórtiofenol.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2958, 1601, 1511, 1473, 1226, 1090, 1013, 854, 824

^1H NMR (d_6 -DMSO, ppm): 8,74-8,71 (m, 2H), 7,49-7,32 (m, 8H), 7,14-7,05 (m, 2H), 3,92 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,37-1,26 (m, 2H), 0,59 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz)

Príklad 54: 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-metylsulfanyl)fenylsulfanyl-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)imidazol

Uskutočnil sa rovnaký postup ako v príklade 52, ale v kroku (b) sa použil 4-metylsulfanyltiofenol.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2961, 1602, 1510, 1478, 1226, 1103, 851, 796

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,74-8,71 (m, 2H), 7,43-7,17 (m, 8H), 6,97-6,88 (m, 2H), 3,90 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 2,47 (s, 3H), 1,50-1,38 (m, 2H), 0,72 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz)

Príklad 55: 4-(4-Fluórfenyl)-2-[(4-metylsulfinyl)fenyl]tio-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)imidazol

0,4 g produktu z príkladu 54 sa rozpustilo v 10 ml CH_2Cl_2 a pridalo sa 0,9 ekvivalentu kyseliny m-chlórperbenzoovej. Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 3 h. Vzniknutá zrazenina sa odfiltrovala a vyčistila sa stĺpcovou chromatografiou.

Výťažok: 73 %

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1602, 1510, 1226, 1056, 814, 699

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,77-8,74 (m, 2H), 7,61-7,57 (m 2H), 7,46-7,37 (m, 4H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,98-6,90 (m, 2H), 3,92 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 2,72 (s, 3H), 1,49-1,45 (m, 2H), 0,72 (t, 3H, 7,4 Hz)

Príklad 56: 4-(4-Fluórfenyl)-2-[(4-metylsulfonyl)fenyl]tio-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)imidazol

0,4 g produktu z príkladu 54 sa rozpustilo v 10 ml CH_2Cl_2 a pridalo sa 2,5 ekvivalentu kyseliny m-chlórperbenzoovej. Zmes sa zahrievala na reflux 3 hodiny. Vzniknutá zrazenina sa odfiltrovala a vyčistila sa stĺpcovou chromatografiou.

Výťažok: 67 %

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2967, 1604, 1510, 1316, 1226, 1153, 1094, 1078, 954, 815, 771

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8,79-8,76 (m, 2H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,45-7,27 (m, 6H), 6,99-6,90 (m, 2H), 3,92 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 3,04 (s, 3H), 1,50-1,43 (m, 2H), 0,73 (t, 3H, 7,4 Hz)

4-Metylimidazoltiole

Príklad 57: 1-(4-Fluórfenyl)-4-metyl-5-(4-pyridyl)imidazol-2-tiol

Titulná zlúčenina sa pripravila analogicky ako v príklade 1 zo zodpovedajúceho α -hydroxyiminoetanónu (zlúčenina 17 zo schémy 6).

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3039, 1591, 1516, 1372, 849, 823, 780

^1H NMR (d_6 -DMSO, ppm): 12,76 (bs, 1H), 8,47-8,44 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 4H), 7,03-7,0 (m, 2H), 2,19 (s, 3H)

Príklad 58: 4-(4-Fluórfenyl)-5-metyl-1-(3-pyridyl)imidazol-2-tiol

Titulná zlúčenina sa pripravila analogicky ako v príklade 2 zo zodpovedajúceho α -hydroxyiminoetanónu (zlúčenina 19 zo schémy 6).

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3035, 1515, 1482, 1430, 1367, 1227, 844, 815, 711

^1H NMR (d_6 -DMSO, ppm): 12,67 (bs, 1H), 8,50-8,49 (m, 1H), 8,48-8,47 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 4H), 2,08 (s, 3H)

Regioizomérne tioly

Príklad 59: 5-(4-Fluórfenyl)-1-n-propyl-4-(4-pyridyl)imidazol-2-tiol

a) 1-(4-Fluórfenyl)-2-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón

2,2 g (0,01 mol) 1-(4-fluórfenyl)-2-(4-pyridyl)etanónu (zlúčenina 13 zo schémy 5) sa rozpustilo v 10 ml ľadovej kyseliny octovej. Roztok 0,7 g (0,01 mol) NaNO_2 v 1 ml vody sa pomaly po kvapkách pridal do počiatočnej zmesi a reakčná zmes sa 2 hodiny miešala pri laboratórnej teplote. Pridalo sa 50 ml destilovanej vody a miešanie pokračovalo 1 h. Vyzrážaná zlúčenina 14, 1-(4-fluórfenyl)-2-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón, sa odfiltrovala, premyla destilovanou vodou a vysušila nad P_2O_5 za zníženého tlaku.

Výťažok: 2,0 g (80 %)

b) 4-(4-Fluórfenyl)-1-metyl-5-(4-pyridyl)imidazol-2-tión

0,5 g zlúčeniny 14 sa spolu s dvoma ekvivalentmi 1,3,5-trimetylhexahydro-1,3,5-triazínu rozpustilo v 20 ml suchého etanolu a zahrievalo sa na reflux 24 h. Po ochladení sa rozpúšťadlo odstránilo na rotačnej odparke. Zvyšok sa rozpustil v 20 ml CHCl_3 , ochladil sa v ľadovom kúpeli a pomaly s miešaním sa pridal 2,2,4,4-tetrametyl-3-tionocyklobutanón. Ľadový kúpeľ sa odstránil a miešanie pokračovalo pri teplote miestnosti 1 h. Rozpúšťadlo sa odstránilo pomocou rotačnej odparky získaný olejovitý zvyšok stuhol po pridaní dietyléteru. Zrazenina (15) sa odfiltrovala a vyčistila rekryštalizáciou.

Výťažok: 15 %

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2727, 1604, 1397, 1223, 833, 817

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 12,03 (bs, 1H), 8,50-8,47 (m, 2H), 7,39-7,20 (m, 4H), 7,10-7,07 (m, 2H), 3,93-3,85 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz)

Príklad 60: 5-(4-Fluórfenyl)-1-N-morfolinoetyl-4-(4-pyridyl)imidazol-2-tiol

Použil sa postup z príkladu 59, ale imínom v kroku (b) bol N-metylén-(N-morfolino)etánamín.

IČ: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2803, 1605, 1220, 1118, 849, 833

^1H NMR (d_6 -DMSO): 13,09 (bs, 1H), 8,44-8,41 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 2H), 3,93 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,44 (t, 4H, $J = 4,5$ Hz), 2,42 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), 2,14 (t, 4H, $J = 4,4$ Hz)

Príklady 61 až 65

(Číslo zlúčenín sa vzťahuje na schému 8)

a) 2-Acetamido-4-metylpyridín (25)

100 mg 4-dimetylamino-pyridínu sa pridá do 200,0 g 2-aminopikolínu a 400 ml acetanhydridu a zmes sa refluxuje 5 h. Po ochladení sa väčšina nadbytku acetanhydridu

oddestiluje, zvyšok sa vyleje na ľad a zmes sa neutralizuje vodným roztokom amoniaku. Získaná zrazenina (25) sa odfiltruje a vysuší za zníženého tlaku nad P_2O_5 .

Výtťažok: 209,0 g (75 %)

b) Kyselina 2-acetamidopyridín-4-karboxylová (26)

214,0 g látky 25 sa s miešaním zavedie po trošku do vodného roztoku (teplota 50 °C) 160 g manganistanu draselného. Po troške sa v priebehu jednej hodiny pridá ďalších 360 g manganistanu draselného. Teplota reakčnej zmesi by tu nemala prekročiť 90 °C. Zmes sa mieša ďalších 1,5 h, prefiltruje sa zahorúca a filtrát sa upraví na pH 3 – 4 pomocou koncentrovanej HCl. Získaná biela zrazenina (26) sa odfiltruje a vysuší za zníženého tlaku nad P_2O_5 .

Výtťažok: 108,0 g (42 %)

c) 2-Kyano-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-acetamido-4-pyridyl)etanón (27)

18,0 g látky 26 sa rozpustí v 50 ml absolútneho dimetylformamidu (DMF), pridá sa 17,0 g karbonyldiimidazolu (CDI) a zmes sa mieša pri laboratórnej teplote 45 min. Potom sa pridá 14,9 g 4-fluóracetonitrilu a 14,6 g terc-butoxidu draselného a reakčná zmes sa zahrieva na 120 °C 2 h. Po ochladení sa zmes mieša cez noc pri teplote miestnosti. Do roztoku sa potom pridá ľad a zmes sa neutralizuje pomocou koncentrovanej HCl. Získaná zrazenina (27) sa odfiltruje a vysuší za zníženého tlaku nad P_2O_5 .

Výtťažok: 18,1 g (65 %)

d) 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-amino-4-pyridyl)etanón (28)

150 ml 48 % kyseliny chlorovodíkovej sa pridá do 27,9 g látky 27 a reakčná zmes sa jemne varí 30 h. Po ochladení sa zmes vyleje na ľad a neutralizuje sa koncentrovaným amoniakom. Získaná zrazenina látky 28 sa odsaje dosucha, opakovane sa premyje petroléterom a ľadovo studeným dietyléterom a vysuší sa.

Výtťažok: 11,7 g (55 %)

e) 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-acetamido-4-pyridyl)etanón (29)

12,0 g zlúčeniny 28 sa suspenduje v 100 ml acetanhydridu, pridá sa na špičku špachtle 4-dimetylaminopyridínu a reakčná zmes sa zahrieva pod refluxom 5 h. Väčšina nadbytku acetanhydridu oddestiluje, zvyšok sa zhydrolyzuje a zmes sa upraví na pH 7 koncentrovaným amoniakom. Získaná číra zrazenina (29) sa odfiltruje a vysuší za zníženého tlaku nad P_2O_5 .

Výťažok: 13,5 g (94 %)

f) 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-acetamido-4-pyridyl)- α -hydroxyiminoetanón (3)

30 ml metanolu sa pridá do 2,1 g roztoku metoxidu sodného (30 % v metanole) a zmes sa pridá do roztoku 1,2 g izoamylnitritu v 20 ml metanolu. S miešaním sa po troškách pridá 3,0 g látky 29 a zmes sa potom mieša pri teplote miestnosti ďalšie 2 h. Rozpúšťadlo sa oddestiluje, tuhý zvyšok sa rozpustí vo vode a pH sa upraví na 7 pomocou 10 % HCl. Získaná číra zrazenina (30) sa odfiltruje a vysuší za zníženého tlaku nad P_2O_5 .

Výťažok: 1,8 g (54 %)

g) Príprava zlúčenín 31:

Látka 30 sa spolu s dvoma ekvivalentmi príslušného triazínu rozpustí v absolútnom etanole a refluxuje sa, kým sa východisková látka úplne neskonvertuje. Po ochladení sa etanol odstráni na rotačnej odparke. Mierne olejovitý zvyšok stuhne pri pridaní dietyléteru. Zrazenina zlúčeniny 31 sa odfiltruje a vysuší za zníženého tlaku.

Výťažky: $R^1 = -CH_3$: 74 %
 $R^1 = -C_3H_7$: 62 %
 $R^1 = 2,2,6,6$ -tetrametylpiperidin-4-yl: 81 %
 $R^1 = N$ -morfolinopropyl-: 72 %
 $R^1 = 3$ -hydroxypropyl-: 56 %

h) Príprava zlúčenín 32

Zlúčenina 31 sa rozpustí v CHCl_3 a reakčná zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli. Do počiatočnej zmesi sa pomaly po kvapkách pridá ekvimolárny roztok 2,2,4,4-tetrametylcyklobután-3-tioxobutanónu v CHCl_3 a zmes sa mieša v ľadovom kúpeli 30 min. Ľadový kúpeľ sa odstráni a miešanie pokračuje pri teplote miestnosti 1 h. Rozpúšťadlo sa potom odstráni pomocou rotačnej odparky a tuhý zvyšok sa rozotrie s dietyléterom. Zrazenina zlúčeniny 32 sa odfiltruje a vysuší za zníženého tlaku.

Výtážky: $\text{R}^1 = -\text{CH}_3$: 96 %
 $\text{R}^1 = -\text{C}_3\text{H}_7$: 74 %
 $\text{R}^1 = 2,2,6,6\text{-tetrametylpiperidin-4-yl}$: 61 %
 $\text{R}^1 = \text{N-morfolinopropyl}$:- 82 %
 $\text{R}^1 = 3\text{-hydroxypropyl}$:- 71 %

i) Príprava zlúčenín 33

Zlúčenina 32 sa suspenduje pod inertným plynom v absolútnom etanole a pridá sa ekvimolárne množstvo metyljodidu. Pridá sa za špičku špachtle Na_2CO_3 a reakčná zmes sa refluxuje, kým sa východisková látka úplne neskonvertuje. Po ochladení sa anorganické soli odfiltrujú a rozpúšťadlo sa odstráni pomocou rotačnej odparky. Surový produkt 33 sa vyčistí stĺpcovou chromatografiou.

Príklad 61: 4-(4-Fluórfenyl)-1-metyl-5-(2-acetamido-4-pyridyl)-2-metyltioimidazol

$\text{R}^1 = -\text{CH}_3$: Výťažok 63 %

NMR (CDCl_3 , ppm): 8,75 (bs, 1H), 8,26-8,24 (m, 2H), 7,46- 7,39 (m, 2H), 6,97-6,88 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)

IČ ($1/\text{cm}$): 1669, 1607, 1543, 1505, 1416, 1268, 1218, 843

Príklad 62: 4-(4-Fluórfenyl)-1-n-propyl-5-(2-acetamido-4-pyridyl)-2-metyltioimidazol

$\text{R}^1 = -\text{C}_3\text{H}_7$: Výťažok 28 %

NMR (CDCl_3 , ppm): 8,28- 8,25 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 6,96-6,88 (m, 2H), 3,85 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 2,73 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,65-1,57 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz)

IČ (1/cm): 3303, 1674, 1544, 1501, 1416, 1264, 1213, 845

Príklad 63: 4-(4-Fluórfenyl)-1-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)-5-(2-acetamido-4-pyridyl)-2-metyltioimidazol

R¹ = 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl: Výťažok 23 %

NMR (CDCl₃, ppm): 10,62 (s, 1H), 8,38-8,35 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,04-6,95 (m, 3H), 4,19-4,03 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,78 (s, 6H)

IČ (1/cm): 2976, 1699, 1533, 1407, 1255, 838

Príklad 64: 4-(4-Fluórfenyl)-1-[3-(N-morfolino)propyl]-5-(2-acetamido-4-pyridyl)-2-metyltioimidazol

R¹ = N-morfolinopropyl: Výťažok 52 %

NMR (CDCl₃, ppm): 8,29 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 6,96-6,87 (m, 3H), 4,08-3,92 (m, 6H), 3,17-3,00 (m, 6H), 2,74 (s, 3H), 2,41-2,34 (m, 2H), 2,24 (s, 3H)

Príklad 65: 4-(4-Fluórfenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-5-(2-acetamido-4-pyridyl)-2-metyltioimidazol

R¹ = 3-hydroxypropyl: Výťažok 32 %

NMR (CDCl₃, ppm): 8,69 (bs, 1H), 8,23-8,19 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 6,98-6,86 (m, 3H), 4,04 (t, 2H, J= 7,9 Hz), 3,70 (t, 2H, J= 7,2 Hz), 2,74 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 2H)

Príklad 66: 4-(4-Fluórfenyl)-1-metyl-5-(2-amino-4-pyridyl)-2-metyltioimidazol

Zlúčenina z príkladu 61 sa rozpustí v 10 % HCl a refluxuje sa 14 h. Po ochladení sa zmes neutralizuje 20 % NaOH. Získaná číra zrazenina sa odfiltruje a vysuší za zníženého tlaku nad P₂O₅.

Výťažok: 82 %

NMR (CDCl₃, ppm): 8,16-8,13 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 6,98-6,89 (m, 2H), 6,60-6,57 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,60 (bs, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,70 (s, 3H)

IČ (1/cm): 1629, 1542, 1509, 1215, 837, 814

Príklady 67 až 69

Zlúčenina z príkladu 66 sa rozpustí v absolútnom tetrahydrofuráne (THF) a pridá sa 1,2 ekvivalentu trietylamínu. Reakčná zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli. S miešaním sa po kvapkách pridá 1,2 ekvivalentu chloridu kyseliny a miešanie pokračuje, kým sa nespotrebuje východisková látka. Reakčná zmes sa odfiltruje a filtrát sa nakoncentruje dosucha. Surový produkt sa vyčistí stĺpcovou chromatografiou.

Príklad 67: 4-([lacuna]-Fluórfenyl)-1-metyl-5-[2-(4-metoxibenzamido)-4-pyridyl]-2-metyltioimidazol

Výtťažok: 62 %

NMR (CDCl₃, ppm): 8,66 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,29-8,28 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 2H), 6,95-6,90 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,72 (s, 3H)

IČ (1/cm): 3410, 1674, 1500, 1412, 1253, 1175, 840, 759

Príklad 68: 4-([lacuna]-Fluórfenyl)-1-metyl-5-(2-cyklopropylamido-4-pyridyl)-2-metyltioimidazol

Výtťažok: 24 %

NMR (CDCl₃, ppm): 8,67-8,62 (m, 1H), 7,63-7,38 (m, 3H), 6,98-6,85 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,26-1,14 (m, 2H), 1,21-1,14 (m, 2H)

Príklad 69: 4-([lacuna]-Fluórfenyl)-1-metyl-5-(2-cyklopentylamido-4-pyridyl)-2-metyltioimidazol

Výtťažok: 53 %

NMR (CDCl₃, ppm): 8,28-8,22 (m, 3H), 7,46-7,39 (m, 2H), 6,97-6,87 (m, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,97-1,67 (m, 8H)

Príklady 70 až 72

1,2 ekvivalentu NaH sa suspenduje v DMF, pomaly sa pridá zlúčenina z príkladu 66 a reakčná zmes sa mieša pri laboratórnej teplote 1 h. Pridá sa ekvivalentné množstvo benzylbromidu alebo fenyletylbromidu a zmes sa mieša, kým sa nespotrebuje východisková látka. Reakčná zmes sa zriedi vodou a získaná zrazenina sa odfiltruje. Surový produkt sa vyčistí stĺpcovou chromatografiou.

Príklad 70: 4-(4-Fluórfenyl)-1-metyl-5-(2-benzylamino-4-pyridyl)-2-metyltioimidazol

Výťažok: 13 %

NMR (CDCl₃, ppm): 8,12-8,16 (m, 1H), 7,47- 7,26 (m, 7H), 6,95-6,86 (m, 2H), 6,53-6,50 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,47 (d, 2H, J= 5,8 Hz), 3,32 (s, 3H), 2,68 (s, 3H)

IČ (1/cm): 3241, 1610, 1507, 1219, 839, 813, 737, 698

Príklad 71: 4-(4-Fluórfenyl)-1-metyl-5-[2-(2-fenyletyl)amino-4-pyridyl]-2-metyltioimidazol

Výťažok: 54 %

NMR (CDCl₃, ppm): 8,12-8,10 (m, 1H), 7,41- 7,19 (m, 7H), 6,92- 6,84 (m, 2H), 6,46-6,43 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,18 (d, 1H, J= 6,3 Hz), 4,63-4,57 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,70 (s, 3H),

IČ (1/cm): 1605, 1505, 1432, 1219, 839, 701

Ak sa pridá 2,5 ekvivalentu benzylbromidu, dusík 13 sa substituuje dvojnásobne.

Príklad 72: 4-(4-Fluórfenyl)-1-metyl-5-(2-dibenzylamino-4-pyridyl)-2-metyltioimidazol

Výťažok: 81 %

NMR (CDCl₃, ppm): 8,27-8,24 (m, 1H), 7,45-7,19 (m, 12 H), 6,95- 6,86 (m, 2H), 6,51-6,48 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,80 (s, 4H), 3,17 (s, 3H), 2,66 (s, 3H)

IČ (1/cm): 1598, 1496, 1427, 1219, 840, 831, 734, 702

Príklady 73 až 75

Zlúčenina z príkladov 61, 62 alebo 63 sa rozpustí v THF a s miešaním sa pridá 10-násobný nadbytok LiAlH_4 . Reakčná zmes sa potom zahrieva 2 h. Po vychladnutí sa pomaly pridá voda. Zmes sa opakovane extrahuje CH_2Cl_2 a spojené organické fázy sa vysušia nad Na_2SO_4 . Sušidlo sa odfiltruje a rozpúšťadlo sa odstráni. Surový produkt sa vyčistí stĺpcovou chromatografiou.

Príklad 73: 4-(4-Fluórfenyl)-1-metyl-5-(2-ethylamino-4-pyridyl)-2-metyltioimidazol

Výťažok: 70 %

NMR (CDCl_3 , ppm): 8,17-8,15 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 6,98-6,89 (m, 2H), 6,52-6,49 (m, 1H), 6,27-6,26 (m, 1H), 4,59 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 3,47 (s, 3H), 3,29-3,23 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,23 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz)

IČ (1/cm): 3235, 1604, 1562, 1506, 1435, 1221, 844, 806

Príklad 74: 4-(4-Fluórfenyl)-1-n-propyl-5-(2-ethylamino-4-pyridyl)-2-metyltioimidazol

Výťažok: 25 %

NMR (CDCl_3 , ppm): 8,17-8,14 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 6,98-6,87 (m, 2H), 6,53-6,50 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,61 (t, 1H, $J = 2,8$ Hz), 3,79 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,24 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 0,83 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz)

IČ (1/cm): 3275, 2930, 1607, 1525, 1507, 1219, 846, 813

Príklad 75: 4-(4-Fluórfenyl)-1-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)-5-(2-ethylamino-4-pyridyl)-2-metyltioimidazol

Výťažok: 52 %

NMR (CDCl_3 , ppm): 8,10-8,07 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,12-7,03 (m, 2H), 6,44-6,41 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,30-4,14 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,11-1,91 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 2H), 1,12-1,01 (m, 9H), 0,90 (s, 6H)

IČ (1/cm): 3325, 2959, 1603, 1516, 1499, 1217, 1158, 849, 812

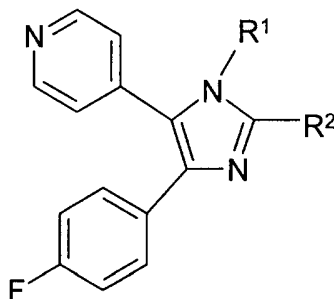
Príklad 76: 4-(4-Fluórfenyl)-1-(3-N-morfolinopropyl)-5-(2-acetamido-4-pyridyl)-2-(4-metylsulfinylbenzyl)tioimidazol

Pod inertným plynom sa 4-(4-fluórfenyl)-1-(3-N-morfolinopropyl)-5-(2-acetamido-4-pyridyl)imidazol-2-tión suspenduje v absolútnom etanole a pridá sa ekvimolárne množstvo 4-metylsulfinylbenzylchloridu. Pridá sa za špičku špachtle Na_2CO_3 a reakčná zmes sa refluxuje, kým sa východisková látka úplne neskonvertuje. Po ochladení sa anorganické soli odfiltrujú a rozpúšťadlo sa odstráni pomocou rotačnej odparky. Surový produkt sa vyčistí stĺpcovou chromatografiou.

Výťažok: 27 %

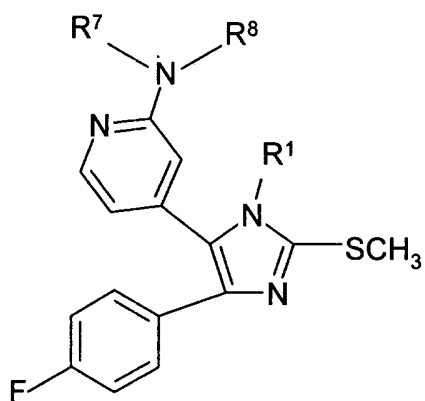
NMR (CDCl_3 , ppm): 8,67 (bs, 1H), 8,28-8,25 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,64-7,49 (m, 4H), 7,44-7,37 (m, 2H), 6,98-6,86 (m, 3H), 4,45 (s, 2H), 3,81-3,65 (m, 6H), 2,72 (s, 3H), 2,54-2,52 (m, 6H), 2,22 (s, 3H), 1,85-1,73 (m, 2H)

Pomocou vyššie opísaného postupu sa získali nasledujúce zlúčeniny:



Príklad	R ¹	R ²
77	cyklo-C ₆ H ₁₁	CH ₃
78	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	CH ₃
79	-(CH ₂) ₃ -OH	CH ₃
80	-(CH ₂) ₃ -OCH ₃	CH ₃
81	CH ₃	-(CH ₂) ₂ S CH ₃
82	CH ₃	-(CH ₂) ₂ SO CH ₃

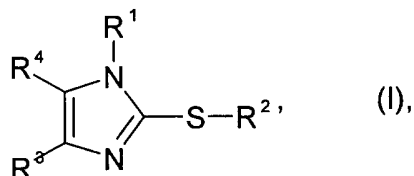
83	cyklo-C ₆ H ₁₁	CH ₂ -Ph-4-SO CH ₃
84	cyklo-C ₆ H ₁₁	CH ₂ -Ph-4-SCH ₃



Príklad	R ¹	R ⁷	R ⁸
85		COCH ₃	H
86		C ₂ H ₅	H
87	n-C ₃ H ₇	H	H
88	CH ₃	benzyl	benzyl

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 2-Tiosubstituovaný imidazolový derivát vzorca I



kde

R^1 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí:

$\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou alebo dvoma hydroxylovými alebo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoxylovými skupinami alebo nearomatickým heterocyklickým radikálom s 5 alebo 6 atómami v kruhu a 1 alebo 2 heteroatómami navzájom nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z N, O a S,

$\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkenyl,

$\text{C}_3\text{-C}_6$ -cykloalkyl,

aryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými halogénovými atómami alebo skupinou $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylsulfanyl,

amino- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl, kde aminoskupina je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným alebo dvoma $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylmi,

aminoaryl, kde aminoskupina je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným alebo dvoma $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylmi,

aryl- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl alebo

aromatický alebo nearomatický heterocyklický radikál s 5 alebo 6 atómami v kruhu a 1 alebo 2 heteroatómami navzájom nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z N, O a S, ktorý heterocyklický radikál je nesubstituovaný alebo substituovaný 1, 2, 3 alebo 4 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylmi, arylom alebo aryl- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylom,

R^2 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí:

H;

C_1 - C_6 -alkyl,

fenyl- C_1 - C_4 -alkyl, kde fenyl môže mať jeden alebo dva substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C_1 - C_4 -alkyl, halogén, C_1 - C_4 -alkylsulfanyl, C_1 - C_4 -alkylsulfinyl a C_1 - C_4 -alkylsulfonyl,

C_2 - C_6 -alkenyl,

C_2 - C_6 -alkenyl, ktorý je substituovaný jedným alebo dvoma halogénovými atómami a/alebo fenylmi, kde fenyl môže byť nezávisle substituovaný jedným alebo dvoma C_1 - C_4 -alkylmi alebo halogénovými atómami,

C_2 - C_6 -alkinyl,

C_2 - C_6 -alkinyl, ktorý je substituovaný fenylom, ktorý môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma C_1 - C_4 -alkylmi alebo halogénovými atómami,

C_1 - C_6 -alkyl, ktorý je substituovaný nearomatickým heterocyklickým radikálom s 5 alebo 6 atómami v kruhu a 1 alebo 2 heteroatómami navzájom nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí N, O a S, C_1 - C_4 -alkylsulfanyl, C_1 - C_4 -alkylsulfinyl alebo C_1 - C_4 -alkylsulfonyl,

fenyl alebo

fenyl, ktorý má jeden alebo dva substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C_1 - C_4 -alkyl, halogén, C_1 - C_4 -alkylsulfanyl, C_1 - C_4 -alkylsulfinyl a C_1 - C_4 -alkylsulfonyl, alebo

R^1 a R^2 sú spolu $-CH_2CH_2-$ alebo $-CH_2CH_2CH_2-$,

jeden z radikálov R^3 a R^4 je C_1 - C_6 -alkyl alebo aromatický heterocyklický radikál s 5 alebo 6 atómami v kruhu a 1 alebo 2 heteroatómami navzájom nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí N, O a S, kde aromatický heterocyklický radikál môže mať 1

alebo 2 substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C₁-C₆-alkyl, amino, C₁-C₄-alkylamino, di-C₁-C₄-alkylamino, fenyl-C₁-C₄-alkylamino a R⁵CONR⁶-, kde R⁵ je C₁-C₄-alkyl, fenyl, ktorý môže mať jeden alebo dva substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy a halogén, alebo C₃-C₆-cykloalkyl a R⁶ je H, C₁-C₄-alkyl alebo benzyl, a

druhý z radikálov R³ a R⁴ je C₁-C₆-alkyl alebo aryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénovým atómom, kde len jeden z radikálov R³ a R⁴ môže byť C₁-C₆-alkyl,

s výhradou, že ak R¹ predstavuje aryl-C₁-C₅-alkyl alebo amino-C₁-C₆-alkyl, kde aminoskupina je nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo dvoma C₁-C₄-alkylmi, R² predstavuje alkylsulfonyl- alebo alkylsulfinylaryl-C₁-C₅-alkyl,

alebo jeho optický izomér alebo fyziologicky prijateľná soľ.

2. Zlúčenina vzorca I podľa nároku 1, kde

R¹ je C₁-C₆-alkyl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma hydroxylmi alebo nearomatickým heterocyklickým radikálom, C₂-C₆-alkenyl, C₃-C₆-cykloalkyl, aryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými halogénovými atómami alebo C₁-C₄-alkylsulfanyl, amino-C₁-C₄-alkyl, kde aminoskupina je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným alebo dvoma C₁-C₄-alkylmi, aminoaryl, kde aminoskupina je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným alebo dvoma C₁-C₄-alkylmi, aryl-C₁-C₄-alkyl alebo aromatický alebo nearomatický heterocyklický radikál s 5 alebo 6 atómami v kruhu a 1 alebo 2 heteroatómami navzájom nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z N, O a S, ktorý heterocyklický radikál je nesubstituovaný alebo substituovaný 1, 2, 3 alebo 4 C₁-C₄-alkylmi, aryl alebo aryl-C₁-C₄-alkyl,

R² je H, C₁-C₆-alkyl, fenyl-C₁-C₄-alkyl, kde fenyl môže mať jeden alebo dva substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C₁-C₄-alkyl, halogén, C₁-C₄-alkylsulfanyl, C₁-C₄-alkylsulfinyl a C₁-C₄-alkylsulfonyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₆-alkenyl, ktorý je substituovaný jedným alebo dvoma halogénovými atómami

a/alebo fenylmi, kde fenyl môže byť nezávisle substituovaný jedným alebo dvoma C_1 - C_4 -alkylmi alebo halogénovými atómami, C_2 - C_6 -alkynyl, C_2 - C_6 -alkynyl, ktorý je substituovaný fenylom, ktorý môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma C_1 - C_4 -alkylmi alebo halogénovými atómami, C_1 - C_6 -alkyl, ktorý je substituovaný nearomatickým heterocyklickým radikálom s 5 alebo 6 atómami v kruhu a 1 alebo 2 heteroatómami navzájom nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z N, O a S,

jeden z radikálov R^3 a R^4 je C_1 - C_6 -alkyl alebo aromatický heterocyclický radikál s 5 alebo 6 atómami v kruhu a 1 alebo 2 heteroatómami navzájom nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí N, O a S, a druhý z radikálov R^3 a R^4 je C_1 - C_6 -alkyl alebo aryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný atómom halogénu, kde len jeden z radikálov R^3 a R^4 môže byť C_1 - C_6 -alkyl,

alebo jeho optický izomér alebo fyziologicky prijateľná soľ.

3. Zlúčenina vzorca I podľa nároku 1 alebo 2, kde jeden z radikálov R^3 a R^4 je halogénom substituovaný fenyl a druhý z radikálov R^3 a R^4 je pyridyl, ktorý môže byť nesubstituovaný, alebo môže mať 1 alebo 2 substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C_1 - C_6 -alkyl, amino, C_1 - C_4 -alkylamino, di- C_1 - C_4 -alkylamino, fenyl- C_1 - C_4 -alkylamino a R^5CONR^6 -, kde R^5 je C_1 - C_4 -alkyl, fenyl, ktorý môže mať jeden alebo dva substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy a halogén, alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl a R^6 je H, C_1 - C_4 -alkyl alebo benzyl.
4. Zlúčenina vzorca I podľa nároku 3, kde jeden z radikálov R^3 a R^4 je 4-fluórfenyl a druhý z radikálov R^3 a R^4 je 4-pyridyl, ktorý môže byť nesubstituovaný, alebo môže mať 1 alebo 2 substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C_1 - C_6 -alkyl, amino, C_1 - C_4 -alkylamino, di- C_1 - C_4 -alkylamino, fenyl- C_1 - C_4 -alkylamino a R^5CONR^6 -, kde R^5 je C_1 - C_4 -alkyl, fenyl, ktorý môže mať jeden alebo dva substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy a halogén, alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl a R^6 je H, C_1 - C_4 -alkyl alebo benzyl.

5. Zlúčenina vzorca I podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde R^4 je pyridyl, ktorý je substituovaný skupinou amino, C_1 - C_4 -alkylamino, feny- C_1 - C_4 -alkylamino alebo R^5CONR^6 -, kde R^5 a R^6 majú význam podľa nároku 1.
6. Zlúčenina podľa nároku 5, kde R^4 je 4-pyridyl, ktorý je substituovaný skupinou amino, C_1 - C_4 -alkylamino, feny- C_1 - C_4 -alkylamino alebo R^5CONR^6 -, kde R^5 a R^6 majú význam podľa nároku 1.
7. Zlúčenina podľa nároku 8, kde R^4 je 4-pyridyl, ktorý je substituovaný skupinou feny- C_1 - C_4 -alkylamino.
8. Zlúčenina vzorca I podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde R^1 je C_1 - C_3 -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl alebo 2,2,6,6-tetrametylpiperidiny.
9. Zlúčenina podľa nároku 8, kde R^1 je C_1 - C_3 -alkyl alebo 2,2,6,6-tetrametylpiperidiny.
10. Zlúčenina vzorca I podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde R^2 je C_1 - C_6 -alkyl alebo feny- C_1 - C_4 -alkyl, kde feny je substituovaný skupinou C_1 - C_4 -alkylsulfanyl, C_1 - C_4 -alkylsulfinyl alebo C_1 - C_4 -alkylsulfonyl.
11. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je 1-dimetylaminoetyl-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol, 1-dimetylaminoetyl-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-2-tioimidazol alebo 1-metyl-4-(4-fluórfenyl)-5-[2-(1-etylamo)pyrid-4-yl]-2-tioimidazol.
12. Zlúčenina vzorca I, kde R^1 je C_1 - C_6 -alkyl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma hydroxylmi alebo C_1 - C_4 -alkoxyli, alebo nearomatický heterocyklický radikál s 5 alebo 6 atómami v kruhu a 1 alebo 2 heteroatómami navzájom nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí N, O a S, C_3 - C_6 -cykloalkyl alebo aromatický alebo nearomatický heterocyklický radikál s 5 alebo 6 atómami v kruhu a 1 alebo 2 heteroatómami navzájom nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí N, O a S, ktorý heterocyklický radikál je nesubstituovaný alebo substituovaný 1, 2, 3 alebo 4 skupinami C_1 - C_4 -alkyl, aryl alebo aryl- C_1 - C_4 -alkyl,

R^2 je H, C_1 - C_6 -alkyl, feny- C_1 - C_4 -alkyl, kde feny môže mať jeden alebo dva substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C_1 - C_4 -alkyl,

halogén, C₁-C₄-alkylsulfanyl, C₁-C₄-alkylsulfinyl a C₁-C₄-alkylsulfonyl, fenyl, C₁-C₆-alkyl substituovaný nearomatickým heterocyklickým radikálom s 5 alebo 6 atómami v kruhu a 1 alebo 2 heteroatómami navzájom nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí N, O a S, C₁-C₄-alkylsulfanyl, C₁-C₄-alkylsulfinyl alebo C₁-C₄-alkylsulfonyl, alebo je fenyl, ktorý má jeden alebo dva substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C₁-C₄-alkyl, halogén, C₁-C₄-alkylsulfanyl, C₁-C₄-alkylsulfinyl a C₁-C₄-alkylsulfonyl,

jeden z radikálov R³ a R⁴ je C₁-C₆-alkyl alebo aromatický heterocyklický radikál s 5 alebo 6 atómami v kruhu a 1 alebo 2 heteroatómami navzájom nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí N, O a S, kde aromatický heterocyklický radikál má 1 alebo 2 substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C₁-C₆-alkyl, amino, C₁-C₄-alkylamino, di-C₁-C₄-alkylamino, fenyl-C₁-C₄-alkylamino a R⁵CONR⁶-, kde R⁵ je C₁-C₄-alkyl, fenyl, ktorý môže mať jeden alebo dva substituenty navzájom nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy a halogén, alebo C₃-C₆-cykloalkyl a R⁶ je H, C₁-C₄-alkyl alebo benzyl, a

druhý z radikálov R³ a R⁴ je C₁-C₆-alkyl alebo aryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénovým atómom, kde len jeden z radikálov R³ a R⁴ môže byť C₁-C₆-alkyl,

alebo jej optický izomér alebo fyziologicky prijateľná soľ.

13. Zlúčenina podľa nároku 12, kde R¹ má význam podľa nároku 8 alebo 9.
14. Zlúčenina podľa nároku 12 a 13, kde R² má význam podľa nároku 10.
15. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 12 až 14 vyznačujúci sa tým, že R³ a R⁴ majú význam podľa ktoréhokoľvek z nárokov 3 až 7.
16. Farmaceutická kompozícia, vyznačujúca sa tým, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 15, prípadne spolu s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými nosičmi a/alebo prísadami.

17. Použitie aspoň jednej zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 15 na prípravu farmaceutickej kompozície na liečbu porúch spojených s narušeným imunitným systémom.
18. Spôsob liečby porúch spojených s narušeným imunitným systémom, vyznačujúci sa tým, že osobe s potrebou liečby sa podá určité množstvo zlúčeniny vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 15 dostatočné na imunomodulačné pôsobenie a/alebo inhibíciu uvoľňovania cytokínu.