PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:
2001 - 457

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 D 401/12 A 61 P 1/04
C 07 D 401/14
C 07 D 409/14
C 07 D 417/14
C 07 D 235/28
C 07 D 471/04
A 61 K 31/4184
A 61 K 31/4439

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09.08.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.08.1998 29.07.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/131481 1999/364381**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/18048**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/09498**

(71) Přihlašovatel:
PARTNERSHIP OF MICHAEL E. GARST, GEORGE SACHS AND JAI MOO SHIN, Newport Beach, CA, US;

(72) Původce:
Garst Michael E., Newport Beach, CA, US;
Sachs George, Encino, CA, US;
Shin Jai Moo, Northridge, CA, US;

(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Proléčiva inhibitorů protonové pumpy

(57) Anotace:

Proléčiva pyridylmethylsulfonylbenzimidazolu, používaná jako léčiva typu inhibitorů protonové pumpy mají hydrolyzovatelnou sulfinylovou nebo arylsulfonylovou skupinu vázanou k benzimidazolovému dusíku nebo obsahují skupinu, která tvoří Mannichovu bázi s benzimidazolovým dusíkem. Tato proléčiva se hydrolyzují při fyziologických podmínkách a poskytují léčiva typu inhibitorů protonové pumpy s poločasem života měřený v hodinách a jsou schopné poskytnout trvalou koncentraci inhibitoru protonové pumpy po delší dobu než současně používaná léčiva. generování inhibitorů protonové pumpy z těchto proléčiv při fyziologických podmínkách umožňuje účinnější léčbu některých nemocí a stavů způsobených sekrecí žaludeční kyseliny.

CZ 2001 - 457 A3

17.04.01

PV 2001-417

Proléčiva inhibitorů protonové pumpy

Předkládaný vynález je pokračovací přihláškou č. 09/131,481, podané 10. 8. 1998.

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká proléčiv inhibitorů protonové pumpy, která jsou užitečná jako protivředová činidla. Obzvláště se předkládaný vynález týká proléčiv, které se pomalu hydrolyzují za poskytnutí inhibitorů protonové pumpy benzimidazolového typu, která inhibují exogenně nebo endogenně sekreci žaludeční kyseliny a mohou proto být použita k prevenci a léčbě gastrointestinálních zánětlivých chorob u savců, včetně lidí.

Dosavadní stav techniky

Benzimidazolové deriváty předpokládané pro inhibici sekrece žaludeční kyseliny jsou popsány v US patentech č. 4 045 563; 4 255 431; 4 268 098; 4 686 230; 4 758 579; 4 965 269; 5 021 433; 5 430 042 a 5 708 017. Obecně řečeno benzimidazolové inhibitory sekrece žaludeční kyseliny pracují tak, že se podrobí přeskupení do formy thiofilní sloučeniny, která se poté kovalentně váže ke gastrické H,K-ATPase, enzymu obsaženém v konečném stupni protonové produkce v parietálních buňkách a tím inhibují enzym. Sloučeniny které inhibují gastrickou H,K-ATPasu jsou obecně známé v oboru jako „inhibitory protonové pumpy" (PPI).

Bylo zjištěno, že některé ze sloučenin schopných inhibovat gastrický enzym H,K-ATPasu mají podstatné využití jako léčiva v humánní medicíně a jsou známé pod jmény LANSOPRAZOL (US patent č. 4 628 098), OMEPRAZOL (US patent č. 4 255 431 a 5 693 818), PANTOPRAZOL (US patent č. 4 758 579) a RABEPRAZOL (US patent č. 5 045 552). Nemoci léčené inhibitory protonové pumpy a zejména čtyřmi léčivy uvedenými shora zahrnují peptický vřed, pálení žáhy, refluxní ezofagitidu, erosivní ezofagitidu, dispepsii nezpůsobenou vředy, infekci způsobená Helicobacter pylori, alrynitidu a astma.

I když léčiva typu inhibitoru protonové pumpy představují podstatné výhody v oblasti humánní a veterinární medicíny nejsou celkově bez nedostatků a bez

17.04.01

nevýhod. Nedostatky současně používaných léčiv typu inhibitoru protonové pumpy mohou být nejlépe vysvětleny podrobnějším způsobem působení, nemocí nebo stavem, proti kterému jsou použity a okolnostmi jejich aplikace. Tak choroby související s kyselinou zahrnují, nikoliv však s omezením, erosivní ezofagitidu, refluxní ezofagitidu, gastrický a duodeální vřed, dyspepsii nezpůsobenou vředy a infekci způsobenou Helicobacter pylori. Běžná terapie všech uvedených chorob kromě infekce bakterií H. pylori zahrnuje léčbu s léčivy navrženými k potlačení sekrece kyseliny, přičemž jedním z nich jsou shora uvedené inhibitory protonové pumpy.

Inhibitory používané v současné době zahrnují pyridylmethylsulfinylbenzimidazoly (nebo sloučeniny blízce příbuzné) s pK_a 4,0 až 5,0. Jejich mechanizmus působení vyžaduje akumulaci v prostoru kyseliny parietálních buněk (secretory canaliculus, pH cca 1,0) a následně vodíkovým iontem katalyzovanou konverzi na reaktivní thiofilní sloučeninu, která je schopná inhibovat žaludeční ATPasu, enzym vznikající v účinné inhibici gastrické sekrece. Vzhledem k tomuto mechanizmu, dříve používaná léčiva typu vyžadují zvláštní gastro ochranu aby zůstaly aktivní při duodenální absorpci. Z tohoto důvodu a v důsledku citlivosti k degradaci v kyselém prostředí žaludku, orální formulace léčiv PPI jsou obvykle entericky povlečeny. Nutnost enterického povlaku je však nevýhodná, jelikož enterický povlak je drahý a citlivý vůči vlhkosti.

Vzhledem k požadavku na akumulaci v prostoru žaludeční kyseliny parietální buňky, vylučování kyseliny je nezbytné pro účinnost léčiv typu PPI. Bylo zjištěno, že poločas života plazmy těchto léčiv je mezi 60 a 90 minutami. Všechny pumpy kyseliny nejsou aktivní jakoukoliv dobu, spíše pouze přibližně 75 % je aktivních během přítomnosti léčiva v krvi po orálním podání. Na základě medicínských zkoušek bylo také zjištěno, že při běžné terapii spočívající v podávání léčiva orálně jednou denně, maximální inhibice výstupu stimulované kyseliny je přibližně 66 %. Tato skutečnost je v důsledku kombinace krátkého poločasu života plazmy léčiva, omezeného počtu pump kyseliny aktivních během prezentace léčiva a obrácené pumpy kyseliny. Při současné praxi není možné regulovat sekreci kyseliny v noci orálním podáním večer, jelikož léčivo je rozptýleno z plazmy v době sekrece kyseliny, která je etablována po půl noci. Ideálním cílem pro léčení nemocí závislých na kyselině a pro léčbu infekce H. pylori (ve spojení s antibiotiky), a rovněž pro zmírnění symptomů dyspepsie nezpůsobených vředy by byla úplná inhibice sekrece kyseliny.

17.04.01

S běžně používanými léčivy typu PPI je toho dosaženo pouze intravenózní infuzí; v případě léčiva OMEPRAZOLU toto vyžaduje intravenózní infuzi v množství 8 mg za hodinu. Tudíž existuje potřeba léčiva nebo léčiv působících mechanizmem léčiv typu PPI, které mohou dosáhnout úplné inhibice sekrece kyseliny v průběhu orální terapie.

Vzhledem k tomu, že při dávkování běžně používaných léčiv typu PPI není dosaženo plné inhibice sekrece kyseliny a je dosaženo méně než 24 hodinové inhibice při orálním podání, terapie pro hojení gastrické a duodenální ulcerace je 4 až 8 týdnů. Toto je navzdory tomu, že generační čas povrchu buněk jícnu, žaludku a dvanáctníku je přibližně 72 hodin. Nepochybně současné pozorování prodlouží dobu hojení těmito léčivy v důsledku neadekvátního potlačení kyseliny a poškození způsobené kyselinou. Shora uvedené skutečnosti podtrhují potřebu ve výzkumu na léčivo nebo léčiv působících mechanizmem typu PPI, přičemž pomocí těchto léčiv bude dosaženo plné inhibice sekrece kyseliny během léčby.

Jak se dále vztahuje ke stavu techniky předkládané přihlášky vynálezu, přihlašovatelé uvádí řadu proléčiv, která jsou známá ve stavu techniky. Obecně řečeno, proléčiva jsou deriváty léčiv jako takových, které se po podání převedou na fyziologicky aktivní sloučeninu. Konverze může být spontánní, jako je hydrolýza ve fyziologickém prostředí nebo může být katalyzována enzymaticky. Z rozsáhlé vědecké literatury věnované proléčivům obecně se uvádějí následující příklady: Design of Prodrug (Bundgaard H., vyd.) 1985 Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), kapitola 1; Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities (Hans Bundgaard); Bundgaard a kol., Int. J. of Pharmaceutics 22 (1984) 45-56 (Elsevier); Bundgaard a kol., Int. J. of Pharmaceutics 29 (1986) 19-28 (Elsevier); Bundgaard a kol., J. Med. Chem. 32 (1989) 2503-2507 Chem. Abstracts 93, 137935y (Bundgaard a kol.); Chem. Abstracts 95, 138493f (Bundgaard a kol.); Chem. Abstracts 95, 138592n (Bundgaard a kol.); Chem. Abstracts 110, 57664p (Alminger a kol.); Chem. Abstracts 115, 64029s (Buur a kol.); Chem. Abstracts 115, 189582y (Hansen a kol.); Chem. Abstracts 117, 14347q (Bundgaard a kol.); Chem. Abstracts 117, 55790x (Jensen a kol.); a Chem. Abstracts 123, 17593b (Thomsen a kol.).

Vynálezci předkládané přihlášky si jsou vědomi toho, že v současné době se nepoužívají žádná proléčiva inhibitorů protonové pumpy. Nicméně několik patentů

17.04.01

US popisuje sloučeniny, které mohou působit jako inhibitory určité protonové pumpy. Konkrétně US patent č. 4 686 230 (Rainer a kol.) popisuje deriváty pyridylmethylsulfinylbenzimidazolů, které obsahují skupinu označenou „R_5" na jednom z benzimidazolových dusíků. Předpokládá se že skupina „R_5" se štěpí při fyziologických podmínkách nebo vlivem enzymu za poskytnutí odpovídající sloučeniny s volnou vazbou N-H (viz sloupec 3 US patentu č. 4 686 230). US patent č. 5 021 433 (Alminger a kol.), 4 045 563 (Berntsson a kol.), 4 965 269 (Brandstrom a kol) také popisují pyridylmethylsulfinylbenzimidazoly, kde jeden z dusíku benzimidazolové části nese substituent, který se štěpí při fyziologických podmínkách nebo enzymatických podmínkách.

Předkládaný vynález představuje další výhodu v tom, že poskytuje proléčiva se zlepšenou strukturou léčiv typu inhibitoru protonové pumpy, se zlepšenou účinností v terapii nemocí souvisejících s kyselinou v důsledku prodloužení přítomnosti inhibitorů protonové pumpy v těle.

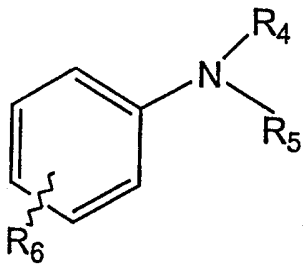
Podstata vynálezu

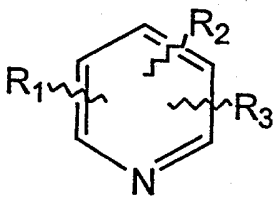
Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce 1

$$Het_1\text{-}X\text{-}S(O)\text{-}Het_2$$

kde

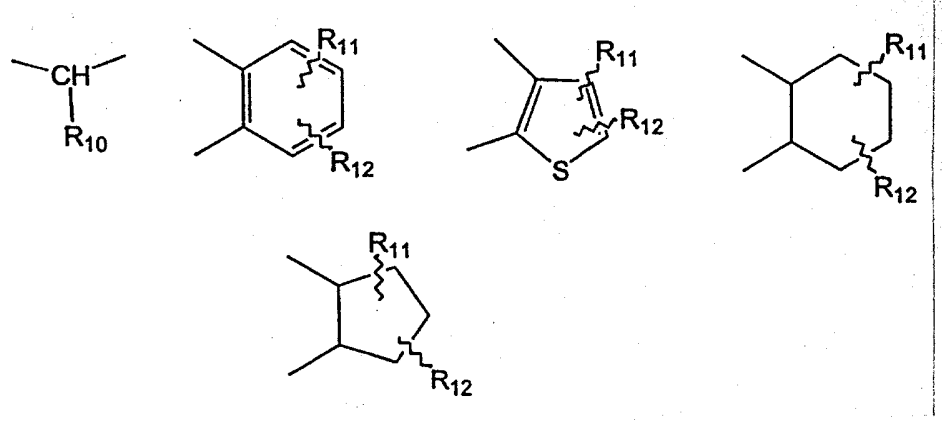
Het_1 se zvolí z následujících vzorců



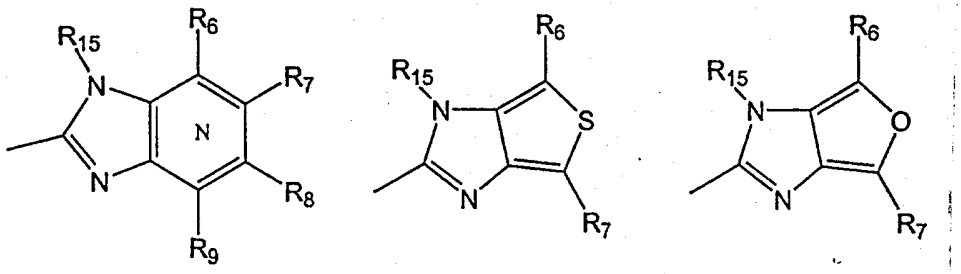


X se zvolí ze vzorců

17.04.01



a Het_2 se zvolí ze vzorců



kde N v benzimidazolové části znamená, že jeden z atomů uhlíku může být vyměněn za nesubstituovaný atom N;

R_1, R_2 a R_3 se nezávisle zvolí ze souboru, zahrnuje vodík, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, fluorem substituovaný alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, fluorem substituovanou alkoxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, fluorem substituovanou alkylthioskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyalkoxyskupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylaminoskupinu a dialkylaminoskupinu, kde každá alkylová skupina v uvedených alkylamino a dialkylaminoskupinách obsahuje 1 až 10 atomů uhlíku, atom halogenu, fenyl, alkyl substituovaný fenyl, alkoxy substituovaný fenyl, fenylalkoxyskupinu, kde každá alkylová skupina v uvedeném alkyl substituovaném fenylu, alkoxy substituovaném fenylu a fenylalkoxyskupině má 1 až 10 atomů uhlíku, piperidinoskupinu, morfolinoskupinu nebo dvě z R_1, R_2 a R_3 skupin tvoří 5 nebo 6-členný kruh obsahující 0 nebo 1 heteroatom vybraný z N, S, a O;

R_4 a R_5 se nezávisle zvolí ze souboru, který zahrnuje vodík, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, fluor substituovaný alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, fenylalkyl, naftylalkyl a

17.04.01

heteroarylalkyl, kde alkyl v uvedené fenylalkylové, naftylalkylové a heteroarylalkylové skupině má 1 až 10 atomů uhlíku;

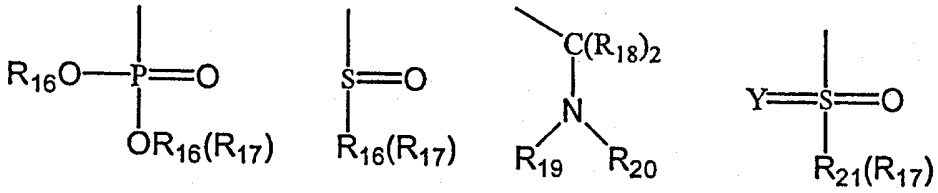
$R_{6'}$ je vodík, halogen, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, fluorem substituovaný alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo fluorem substituovaná alkoxyskupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku;

R_6 až R_9 znamená nezávisle vodík, halogen, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, halogenem substituovaný alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, halogenem substituovanou alkoxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkylkarbonyl, alkoxykarbonyl, kde alkylová skupina v uvedeném alkylkarbonylu a alkoxykarbonylu obsahuje 1 až 10 atomů uhlíku, oxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, morfolinyl, piperazinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, nebo kterýkoliv ze symbolů R_6 až R_9 může tvořit kruh, který může případně obsahovat heteroatom vybraný z N, O a S a uvedený kruh může být dále substituován;

R_{10} je atom vodíku, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku nebo R_{10} může společně s R_3 tvořit alkylenový řetězec;

R_{11} a R_{12} se nezávisle zvolí ze souboru, který zahrnuje vodík, halogen, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku a halogen substituovaný alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku;

R_{15} se zvolí ze vzorců uvedených dále



kde

R_{16} je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, morfolinoskupina, piperidinoskupina, fenyl, naftyl nebo heteroaryl obsahující 1 až 3 heteroatomy vybrané z N, O nebo S, kde uvedená morfolinoskupina, piperidinoskupina, fenyl, naftyl nebo heteroaryl je nesubstituována nebo je substituována 1 až 5 skupinami R_{17};

R_{17} je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, halogenem substituovaný alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, halogenem substituovaná alkoxyskupina s 1 až 10 atomy uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, halogenem substituovaná alkylthioskupina obsahující 1 až 10

17.04.01

atomů uhlíku, alkoxykarbonyl obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, halogen substituovaný alkoxykarbonyl obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, F, Cl, Br, I, NO_2, CN, OCOalykl, NH_2, alkylaminoskupina a dialkylaminoskupina, kde v uvedené skupině OCOalkyl, alkylamino a dialkylaminoskupině obsahuje alkylová skupina 1 až 10 atomů uhlíku, dále R_{17} zahrnuje ureidoyl (RNHCONH-), guanidinyl, karbamoyl, N-substituovaný karbamoyl, alkylkarbonyl obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, (alkoxykarbonyl)alkoxyskupinu, kde každá alkoxyskupina obsahuje 1 až 10 atomů uhlíku, (alkoxykarbonyl)alkylovou skupinu, kde každá alkylová nebo alkoxylová skupina obsahuje 1 až 10 atomů uhlíku, (karbamoyl)alkoxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, (N-alkylkarbamoyl)alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, (N,N-dialkylkarbamoyl)alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, (N-substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoyl)poly(alkoxy)skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, (N-substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoyl)alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, [N-(heteroaryl)karbamoyl]alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, [N-(heteroaryl)karbamoyl]alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, [N-(substituovanou heteroaryl)karbamoyl]alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, [N-(substituovanou heteroaryl)karbamoyl]alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, [N-(substituovanou aryl)karbamoyl]alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, poly(alkoxy)skupinu, kde každá uvedená alkoxylová skupina obsahuje 1 až 10 atomů uhlíku, cyklickou polyalkoxyskupinu (jako je část crown etheru), guanidinylovou skupinu, ureidoskupinu, dialkylamino-poly(alkoxy)skupinu, [N-karbamoylalkyl)karbamoyl]alkoxyskupinu, [N-(karbamoylalkyl)karbamoyl]alkylovou skupinu, [N-[[N-(heteroaryl)karbamoyl]alkyl]karbamoyl]alkoxyskupinu, [N-[[N-(substituovanou heteroaryl)karbamoyl]alkyl]karbamoyl]alkoxyskupinu, [(tri-alkyl)amonium]alkoxyskupinu, (sulfonáto)alkyl, (sulfonáto)alkoxyskupinu, N-[(sulfonáto)alkyl]amidoskupinu, substituovanou maleinimidoskupinu, (substituovanou)sukcinimidoskupinu;

R_{18} se nezávisle zvolí ze souboru, který zahrnuje H, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku a fenyl;

R_{19} a R_{20} se nezávisle zvolí ze souboru, který zahrnuje H, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, halogen substituovaný alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, nebo R_{19} a R_{20} spolu s atomem N mohou tvořit 4 až 10 členný kruh, který může obsahovat jeden

17.04.01

nebo více heteroatomů vybraných z N, O nebo S, přičemž N-heteroatom je nesubstituován nebo je substituován alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, nebo arylovou nebo heteroarylovou skupinou, a

R_{21} je alkyl, (aryl)alkyl, (heteroaryl)alkyl, fenyl, naftyl nebo heteroaryl obsahující 1 až 3 heteroatomy nezávisle vybrané z N, O nebo S, přičemž uvedená fenylová, naftylová nebo heteroarylová skupina je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1 až 5 skupinami R_{17},

Y je O nebo $=NR_{16}$,

nebo farmaceuticky přijatelných solí uvedených sloučenin.

Sloučeniny podle vynálezu jsou sulfoxidy a mají asymetrické centrum na atomu síry. Do rozsahu vynálezu spadají jak čisté enantiomery a racemické směsi, tak neekvivalentní směsi dvou izomerů. Některé ze sloučenin podle vynálezu mohou mít jeden nebo více asymetrických atomů uhlíku (například v alkylové skupině s rozvětveným řetězcem) a některé z nich mohou mít další druhý sulfoxid, poskytující ještě další asymetrické centrum na atomu síry. Všechny optické izomery, racemáty, diastereomery a jejich směsi patří do rozsahu předkládaného vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu působí jako proléčiva inhibitorů protonové pumpy, která jsou užitečná pro inhibici sekrece žaludeční kyseliny. Sloučeniny podle vynálezu mají vynikající stabilitu ve formě tablet nebo kapslí, jsou stabilní v kyselém prostředí, mají vynikající biologickou dostupnost a poločas života plazmy se rozšiřuje na 5 až 6 hodin, což je podstatně delší než poločas života plazmy současně používaných inhibitorů protonové pumpy.

Chemická struktura sloučenin podle vynálezu je ukázána a popsána šíře v podstatě vynálezu ve spojení se sloučeninou obecného vzorce 1. Jak vyplývá ze vzorce, sloučeniny podle vynálezu jsou pyridylmethylsulfinylbenzimidazoly nebo sloučeniny příbuzné struktury, kde jeden z benzimidazolových dusíků je substituován skupinou (v obecném vzorci označeno R_{11}), která se postupně štěpí a tím poskytuje pyridyl nebo methylsulfinylbenzimidazolovou sloučeninu (nebo sloučeninu blízce příbuzné struktury), která má volnou N-H funkci v benzimidazolové (nebo příbuzné) části. Sloučenina takto získaná štěpením skupiny R_{15} prochází kysele katalyzovaným přesmykem a poskytuje thiofilní sloučeniny, které inhibují H,K-ATPasu, enzym obsažený v produkci žaludeční kyseliny. Tak jsou nové sloučeniny podle vynálezu, nesoucí skupinu R_{15} proléčivy sloučenin, které jsou inhibitorem protonové pumpy a

17.04.01

které mohou být také znázorněny obecným vzorcem 1, kde nicméně skupina R_{15} může znamenat vodík.

Obecně řečeno, z proléčiv podle vynálezu jsou výhodné ty sloučeniny, kde struktura pyridylmethylsulfinylbenzimidazolové nebo strukturně příbuzné části je také výhodná ve stavu techniky. Jinak řečeno, výhodná proléčiva jsou poskytována podle vynálezu pro ty inhibitory protonové pumpy, které jsou samy o sobě výhodné.

Pokud se týká specifických významů symbolů uváděných v obecném vzorci 1, jsou výhodné ty sloučeniny, kde Het_1 je pyridyl substituovaný alkylovou, O-alkylovou a/nebo O-fluoralkylovou skupinou. Nejvýhodnější substituenty pro pyridinovou část označenou R_1, R_2 a R_3 v obecném vzorci 1 jsou CH_3O-, CH_3-, CF_3CH_2O- a $CH_3O(CH_2)_3O$-.

Část označená X v obecném vzorci 1 je výhodně methylen (-CH_2-) skupina nebo skupina -CHR_{10}, kde methylenová skupina nebo skupina –CHR_{10} je výhodně vázána v α-poloze k atomu dusíku v pyridinové části. Sloučeniny, kde X je ortho fenylen nebo substituovaný ortho fenylen jsou rovněž výhodné; v nejvýhodnějších sloučeninách je X methylen.

Pokud se týká skupin označených Het_2 v obecném vzorci 1, tato část je výhodně substituovaný benzimidazol. Skupiny R_6 až R_9 jsou výhodně vybrány z vodíku, chloru a fluor-substituovaných alkoxyskupin, kde výhodné jsou vodík, chlor, CF_2HO- a CH_3O-.

Pokud se týká skupiny označené R_{15} v obecném vzorci 1, pro odborníka je zřejmé, že tato skupina představuje základní nový strukturní rys předkládaného vynálezu. Mezi skupiny R_{15} uvedené ve spojení s obecným vzorcem 1 výhodně patří arylsulfonylové skupiny (označené $R_{21}(R_{17})SOY$ – kde Y je O). V arylsulfonylových skupinách je arylová část (R_{21}) výhodně fenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný skupinou R_{17}. Jestliže je fenylová skupina (R_{21}) substituovaná, potom substituent (R_{17}) se výhodně zvolí ze souboru, který zahrnuje Cl, Br, F, nižší alkyl, nižší alkoxyskupinu, trifluormethyl, trifluormethoxyskupinu, di-(nižší alkyl)aminoskupinu, nižší alkoxykarbonylovou skupinu, ureidoyl (RNHCONH-), guanidinyl, karbamoyl, N-substituovaný karbamoyl, N-(substituovaný karbamoyl)alkyl, di-(nižší alkylamino)alkoxyskupinu, (morfolin-4-yl)alkoxyskupinu, (morfolin-4-yl)polyalkoxyskupinu, di-(nižší alkylamino)alkyl, poly(alkoxy)alkoxyskupinu, cyklickou poly(alkoxy)skupinu, (karbamoyl)alkoxyskupinu, [(N-(nižší

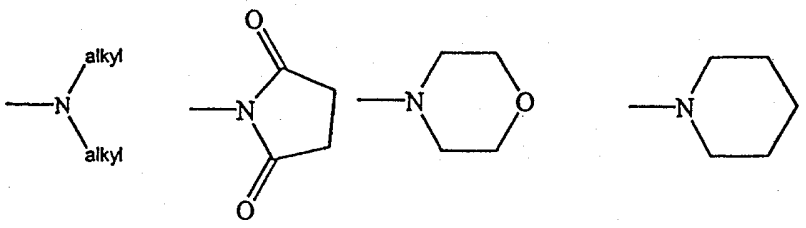
17.04.01

alkyl)karbamoyl]alkoxyskupinu, [N,N-(nižší dialkyl)karbamoyl)alkoxyskupinu, (N,N-dialkylkarbamoyl)alkyl, [N-(heteroaryl)karbamoyl]alkyl, [N-(heteroaryl)karbamoyl]alkoxyskupinu, [N-(aryl)karbamoyl]alkoxyskupinu, [N-[(N-substituovanou karbamoyl)alkyl]karbamoyl]alkoxyskupinu, (sulfonáto)alkyl, (sulfonáto)alkoxyskupinu, N-[(sulfonáto)alkyl]amidoskupinu, (substituovanou)maleinimidoskupinu, (substituovanou)sukciniimidoskupinu a [(tri-alkyl)amonium]alkoxyskupinu. Výhodně je fenylová skupina nesubstituovaná (R_{17} je H) nebo substituovaná fenylová (R_{21}) skupina se zvolí ze souboru, který zahrnuje Cl, Br, F, methyl, methoxyskupinu, trifluormethyl, trifluormethoxyskupinu, dimethylaminoskupinu, ethoxykarbonyl, karbamoyl, guanidinyl, ureidoyl, (karbamoyl)methoxyskupinu, [N-(pyridyl)karbamoyl]methoxyskupinu, morfolinyl, (morfolinyl-4-yl)alkoxyskupinu, [(morfolinyl-4-yl)alkoxy]alkoxyskupinu, 2-(dimethylamino)ethoxyskupinu, [N-[(karbamoyl)methyl]karbamoyl]methoxyskupinu, sodium(sulfonáto)alkoxyskupinu, (trimethylamonium)alkoxyskupinu, poly(alkoxyskupinu) a cyklickou tetra- nebo penta-ethylenoxyskupinu. Výhodně je přítomen pouze jeden R_{17} substituent (jiný než vodík) ve fenylové (R_{21}) části a výhodně je R_1 v poloze para (1,4) nebo meta (1,3) k sulfonylové (SO_2) skupině.

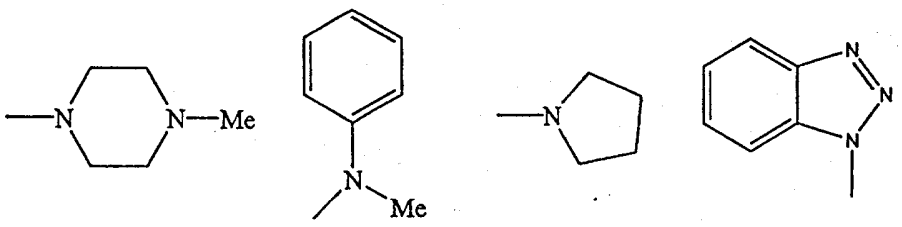
V dalším provedení sloučenin podle vynálezu je fyziologicky labilní substituent R_{15} sulfinylová skupina, označená ve spojení s obecným vzorcem 1 $R_{16}(R_{17})SO$-. Výhodně je kombinace $R_{16}(R_{17})$ shodná s kombinací $R_{21}(R_{17})$, výhodněji jsou fenyl, 4-methylfenyl, 4-methoxyfenyl a 4-trifluormethylfenyl. V tomto dokumentu má nižší alkyl nebo nižší alkoxyskupina 1 až 6 atomů uhlíku.

Ještě v dalším provedení sloučenin podle vynálezu fyziologicky labilní substituent R_{15} tvoří Mannichovu bázi, označenou $R_{19}R_{20}N$-$C(R_{18})_2$ – ve spojení s obecným vzorcem 1. V těchto sloučeninách typu Mannichovy báze je R_{18} výhodně H nebo nižší alkyl, nejvýhodněji H nebo methyl. Skupiny $R_{19}R_{20}$ jsou výhodně di-(nižší alkyl)aminoskupina, N-sukcinimidyl, N-morfolinyl, N-piperidinyl, N-(N-4-methyl)hexahydropyrazinyl, N,N-fenyl,methyl-aminoskupina, N-tetrahydropyrrolyl a N-(benzotriazol-1-yl, jak je označeno dále a jak je označeno vzorci 2 až 8 a 8a.

17.04.01



Vzorec 2 3 4 5



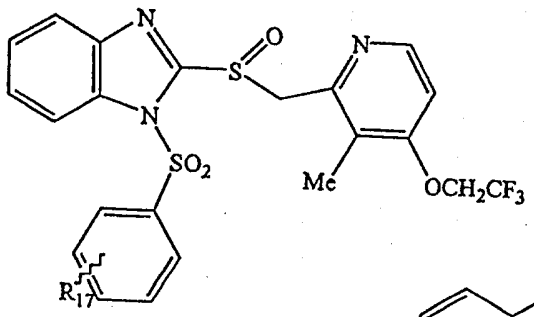
Vzorec 6 7 8 8a

Nejvýhodnější kombinace pro $R_{19}R_{20}N$- podle vynálezu jsou dimethylamino, N-morfolino a N-piperidinyl.

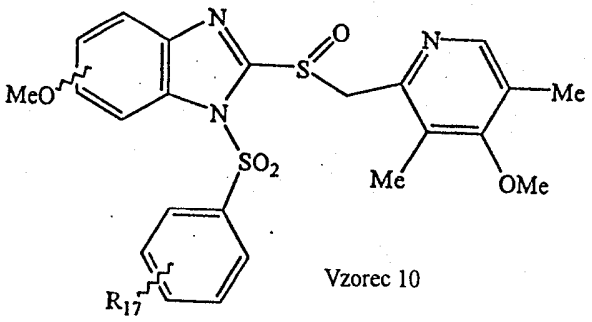
Nejvýhodnější sloučeniny podle vynálezu jsou ty, kde část inhibitoru protonové pumpy je shodná jako v případě široce používaných léčiv typu inhibitoru protonové pumpy známé pod jmény LANSOPRAZOL, OMEPRAZOL, PANTOPRAZOL a RABEPRAZOL a kde skupina R_{15} je benzensulfonová skupina monosubstituovaná buď v poloze 4 (para) nebo 3 (meta) s Cl, Br, F, CH_3, CH_3O, CF_3, CF_3O-, $(CH_3)_2N$, NH_2CO, NH_2CONH, $NH_2C(=NH)NH$, 4-morfolinoskupina, 2-(4-morfolino)ethoxyskupina, 2-[2-(4-morfolinyl)ethoxy]ethoxyskupina, 3-(4-morfolinyl)propoxyskupina, poly(alkoxyskupina), $Na^{+-}O_3S$-$CH_2CH_2CH_2$-O, $X^-(CH_3)_3N^+CH_2CH_2O$- (X je anion, jako je ion halogenu), NH_2COCH_2O, (pyridyl)$NHCOCH_2O$, $NH_2COCH_2NH_2COCH_2O$, $(CH_3)_2NCH_2$ nebo EtOCO. Tyto sloučeniny jsou ukázány obecnými vzorce 9, 10, 11 a 12, kde R_{17}^* znamená uvedené Cl, Br, F, CH_3, CH_3O, CF_3, CF_3O-, $(CH_3)_2N$, NH_2CO, NH_2CONH, $NH_2C(=NH)NH$, 4-morfolinoskupinu, 2-(4-morfolinyl)ethoxyskupinu, 2-[2-(4-morfolinyl)ethoxy]ethoxyskupinu, 3-(4-morfolinyl)propoxyskupinu, poly(alkoxyskupinu), NH_2COCH_2O, (pyridyl)$NHCOCH_2O$, $NH_2COCH_2NH_2COCH_2O$, $(CH_3)_2NCH_2$, $Na^{+-}O_3S$-$CH_2CH_2CH_2$-O, $(CH_3)_3N^+CH_2CH_2O$- nebo EtOCO v poloze 4 (para) nebo v poloze 3 (meta) fenylového kruhu a kde číslování benzimidazolového

kruhu je uvedeno ve vzorcích. V obecném vzorci 10 se může skupina CH_3O- nacházet v 5 nebo 6 poloze benzimidazolové části a v obecném vzorci 11 se může skupina CF_2HO- nacházet v 5 nebo 6 poloze benzimidazolové části.

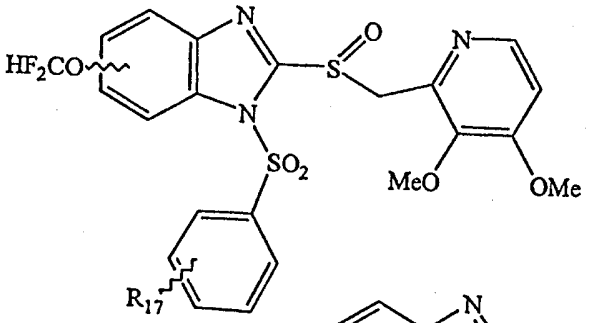
17.04.01



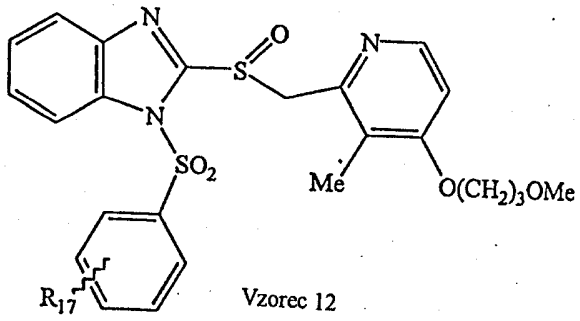
Vzorec 9



Vzorec 10



Vzorec 11



Vzorec 12

17.04.01

Sloučeniny podle vynálezu zahrnují

2-[[(3-chlor-4-morfolino-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-5-methoxy-1(H)-benzimidazol,
2-[[[4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)oxy]-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-thieno[3,4-d]imidazol,
2-[[(4-ethylthio-3-methyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
2-[(3-methoxyfenyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
2-[(3-methoxyfenyl)methylsulfinyl]imidazolo[5,4-c]pyridin,
2-[(3-methoxyfenyl)methylsulfinyl]imidazolo[4,5-c]pyridin, a
2-[(3-methoxyfenyl)methylsulfinyl]-5-nitrobenzimidazol, kde v poloze 1 je skupina R_{15}. R_{15} skupina těchto sloučenin je benzensulfonylová skupina monosubstituovaná buď v poloze 4 (para) nebo v poloze 2 (meta) substituentem vybraným ze souboru, který zahrnuje Cl, Br, F, CH_3, CH_3O, CF_3, CF_3O-, $(CH_2)_2N$, NH_2CO, NH_2CONH, $NH_2C(=NH)NH$, 4-morfolinoskupinu, 2-(4-morfolino)ethoxyskupinu, 2-[2-(4-morfolinyl)ethoxy]ethoxyskupinu, 3-(4-morfolinyl)propoxyskupinu, NH_2COCH_2O, (pyridyl)$NHCOCH_2O$, $NH_2COCH_2NH_2COCH_2O$, $(CH_3)_2NCH_2$, $Na^{+-}O_3S$-$CH_2CH_2CH_2O$, $(CH_3)_3N^+CH_2CH_2O$- nebo EtOCO.

Příklady nejvhodnějších sloučenin podle vynálezu jsou:
1-benzensulfonyl-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-benzensulfonyl-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-benzensulfonyl-5-difluoromethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-benzensulfonyl-6-difluoromethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-benzensulfonyl-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'-trifluoroethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-chlorbenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-chlorbenzensulfonyl)-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-(p-chlorbenzensulfonyl)-5-difluoromethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-chlorbenzensulfonyl)-6-difluoromethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-chlorbenzensulfonyl)-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'-trifluoroethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-brombenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-brombenzensulfonyl)-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-brombenzensulfonyl)-5-difluoromethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-brombenzensulfonyl)-6-difluoromethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-brombenzensulfonyl)-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'-trifluoroethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-fluorobenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-fluorobenzensulfonyl)-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-fluorbenzensulfonyl)-5-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-fluorbenzensulfonyl)-6-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-fluorbenzensulfonyl)-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'-trifluorethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-methylbenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-methylbenzensulfonyl)-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-methylbenzensulfonyl)-5-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-methylbenzensulfonyl)-6-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

17.04.01

1-(p-methylbenzensulfonyl)-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'-trifluorethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-methoxybenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-methoxybenzensulfonyl)-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-methoxybenzensulfonyl)-5-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-methoxybenzensulfonyl)-6-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-methoxybenzensulfonyl)-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'-trifluorethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(3-trifluormethylbenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(3-trifluormethylbenzensulfonyl}-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(3-trifluormethylbenzensulfonyl)-5-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(3-trifluormethylbenzensulfonyl)-6-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(3-trifluormethylbenzensulfonyl)-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'-trifluorethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl)-1H-benzimidazol,
1-(p-trifluormethoxybenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-trifluormethoxybenzensulfonyl)-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-trifluormethoxybenzensulfonyl)-5-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-trifluormethoxybenzensulfonyl)-6-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-trifluormethoxybenzensulfonyl)-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'trifluorethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-dimethylaminobenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-(p-dimethylaminobenzensulfonyl)-5-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-dimethylaminobenzensulfonyl)-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'-trifluorethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-ethoxykarbonylbenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-ethoxykarbonylbenzensulfonyl)-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'-trifluorethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(pyridin-3-sulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(pyridin-3-sulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(pyridin-3-sulfonyl)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(pyridin-3-sulfonyl)-5-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(pyridin-3-sulfonyl)-6-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl] sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[4-((morfolin-4-yl)fenyl]sulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[4-[(morfolin-4-yl)fenyl]sulfonyl]-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
N-[4-[[5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]benzimidazol-1-yl]sulfonyl]fenyl]močovina,
N-[4-[[6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]benzimidazol-1-yl]sulfonyl]fenyl]močovina,
N-(4-{[2-({[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenyl)močovina,
N-(4-{[2-({[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenyl)močovina,
N-(4-{[2-{[(3,4-di(methoxy)-2-pyridyl)methyl] sulfinyl}-5-(difluormethoxy)benzimidazol-1-yl] sulfonyl}fenyl)močovina,
N-(4-{[2-{[(3,4-di(methoxy)-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}-6-(difluormethoxy)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenyl)močovina,

15-{[2-({[4-(3-methoxypropoxy-3-methyl-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-tridekahydrobenzo[a] [15] annulen,
15-{[2-({[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]-sulfonyl}-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-tridekahydrobenzo[a] [15]annulen,
15-[(5-methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2- pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-tridekahydrobenzo[a] [15]annulen,
15-[(6-methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-tridekahydrobenzo[a] [15]annulen,
15-[(5-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-tridekahydrobenzo[a] [15]annulen,
15-[(6-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-tridekahydrobenzo[a][15]annulen,
2-{4-[(5-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamid,
2-{4-[(5-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}-benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamid,
N-(karbamoylmethyl)-2-{4-[(5-methoxy-2-{ [(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamid,
2-{4-[(6-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamid,
2-{4-[(6-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamid,
N-(karbamoylmethyl)-2-{4-[(6-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamid,
2-(4-{[2-({[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenoxy)acetamid,
2-(4-{(2-({[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenoxy)-N-(2-pyridyl)acetamid,
N-(karbamoylmethyl)-2-(4-{[2-({[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl}-sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenoxy)acetamid,
2-{4-[(5-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamid,
2-{4-[(5-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamid,

N-(karbamoylmethyl)-2-{4-[(5-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamid,
2-{4-[(6-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamid,
2-{4-[(6-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamid,
N-(karbamoylmethyl)-2-{4-[(6-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamid,
2-(4-{[2-({[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenoxy)acetamid,
2-(4-{[2-({[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenoxy)-N-(2-pyridyl)acetamid,
N-(karbamoylmethyl)-2-(4-{[2-({[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl}-sulfinyl)benzimidazol-1-yl] sulfonyl}fenoxy)acetamid,
1-[[4-{3-(morfolin-4-yl)propoxy}fenyl]sulfonyl]-5-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl] sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[[4-{3-(morfolin-4-yl)propoxy}fenyl]sulfonyl]-6-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[[4-{3-(morfolin-4-yl)propoxy}fenyl]sulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[[4-{3-(morfolin-4-yl)propoxy}fenyl]sulfonyl]-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[[4-{3-(morfolin-4-yl)propoxy}fenyl]sulfonyl]-2-[(3-methyl-4-methoxypropoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[[4-{3-(morfolin-4-yl)propoxy}fenyl]sulfonyl]-2-[(3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[4-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]fenylsulfonyl]-2-[[[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[4-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]fenylsulfonyl]-5-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[4-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]fenylsulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]]-1H-benzimidazol,
1-[4-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]fenylsulfonyl]-6-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-[4-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]fenylsulfonyl]-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]]-1H-benzimidazol,
1-[4-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]fenylsulfonyl]-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[{(N,N-dimethylamino)methyl}benzen-4-sulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[2-acetamido-4-methyl-5-thiazolylsulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(thiofen-2-sulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[{(N,N-dimethylamino)methyl}benzen-4-sulfonyl]-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[2-acetamido-4-methyl-5-thiazolylsulfonyl]-6-methoxy-2-[[(3, 5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(thiofen-2-sulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(thiofen-2-sulfonyl)-2-[[[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(thiofen-2-sulfonyl)-5-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(thiofen-2-sulfonyl)-6-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(thiofen-2-sulfonyl)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(fenylmethylsulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(n-propansulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(n-butansulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(izopropylsulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[(N,N-dimethylamino)benzen-4-sulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,

17.04.01

1-(fenylmethylsulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(n-propansulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(n-butansulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(izopropylsulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[(N,N-dimethylamino)benzen-4-sulfonyl]-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(pyridin-3-sulfonyl)-2-[[(3-methyl-4-methoxypropoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[4-(morfolin-4-yl)fenylsulfonyl]-2-[[[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-benzensulfonyl-2-[[(3-chlor-4-morfolin-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-5-methoxy-(1H)-benzimidazol,
1-benzensulfonyl-2-[[[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-benzensulfonyl-2-[(3-methoxyfenyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-benzensulfonyl-2-[(3-methoxyfenyl)methylsulfinyl]imidazolo[5,4c]pyridin,
1-benzensulfonyl-2-[(3-methoxyfenyl)methylsulfinyl]imidazolo[4,5c]pyridin,
1-benzensulfonyl-2-[(3-methoxyfenyl)methylsulfinyl]-5-nitrobenzimidazol,
1-benzensulfonyl-2-[{2-(dimethylamino)fenyl}methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-benznesulfonyl-2-[[[4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)oxy]-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-thieno[3,4-d]imidazol,
1-[4-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]fenylsulfonyl]-2-[(3-methoxyfenyl)methylsulfinyl]imidazolo[5,4-c]pyridin,
1-[4-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]fenylsulfonyl]-2-[{2(dimethylamino)fenyl}methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[(2-{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}ethoxy]fenyl-4-sulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[[2-{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}ethoxy]fenyl-4-sulfonyl]-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-[[2-{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}ethoxy]fenyl-4-sulfonyl]-2-[[[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[[2-{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}ethoxy]fenyl-4-sulfonyl]-5-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1Hbenzimidazol,
1-[[2-{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}ethoxy]fenyl-4-sulfonyl]-6-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[[2-{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}ethoxy]fenyl-4-sulfonyl]- 2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(benzotriazol-1-yl)methyl-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(benzotriazol-1-yl)methyl-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(benzotriazol-1-yl)methyl-2-[[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimídazol,
diethyl [5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]benzimidazol-1-yl]fosfát,
1-(4-acetaminobenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(4-acetaminobenzensulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol.

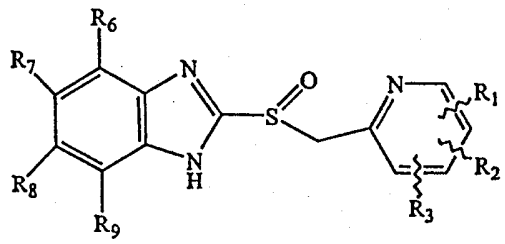
Sloučeniny podle vynálezu, kde R_{15} skupina je arylsulfonylová skupina se mohou připravit reakcí 2-pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolových derivátů (nebo strukturně příbuzných sloučenin) mající volnou NH skupinu imidazolové části, s arylsulfonylchloridem. V širším slova smyslu, benzimidazolová nebo strukturně příbuzná sloučenina, která je výchozí materiál mající volnou NH skupinu může být popsána obecným vzorcem 1, kde R_{15} skupina je H. Podobně, v širším slova smyslu arylsulfonylová reakční složka je popsána obecným vzorcem $R_{21}(R_{17})SO_2Cl$, kde R_{21} a R_{17} skupiny mají význam uvedený ve spojení se sloučeninou obecného vzorce 1. Reakční schéma 1 popisuje způsob přípravy výhodných sloučenin podle vynálezu reakcí 2-pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolového derivátu obecného vzorce 13 s benzensulfonylchloridovým derivátem obecného vzorce 14 v přítomnosti vhodné báze. Reakce se typicky provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako je dichlormethan, v přítomnosti organické báze, jako je triethylamin. Pro sloučeniny obecného vzorce 13 a 14 jsou skupiny R_1 až R_3, R_6 až R_9 a R_{17} definovány ve

spojení se sloučeninou obecného vzorce 1. Jak vyplývá z reakčního schématu 1, benzensulfonylační reakce může zvyšovat výtěžek dvou izomerních nebo tautomerních produktů, v závislosti na povaze a polohách substituentů R_6 až R_9 benzimidazolového kruhu. Tyto dva izomerní produkty (které mohou být pouze taumery) jsou ukázány ve vzorcích 15 a 16.

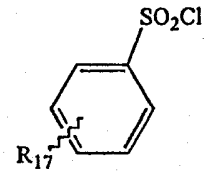
Benzensulfonylchloridové deriváty obecného vzorce 14 se mohou získat podle postupů, dobře známých ve stavu techniky.

Odborník pozná, že 2-pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolové deriváty obecného vzorce 13, jako inhibitory protonové pumpy jsou obecně známé ve stavu techniky a jsou popsány například v US patentu 4 686 230 (Rainer a kol.) a v publikované mezinárodní patentové přihlášce WO 97/48380 (Astra Aktiobiolag). Výchozí materiály v rozsahu obecného vzorce 13 zahrnují známá léčiva LANSOPRAZOL (US patent č. 4 628 098), OMEPRAZOL (US patent č. 4 255 431 a 4 255 431), PANTOPRAZOL (US patent č. 4 758 579) a RABEPRAZOL (US patent č. 5 045 552). Výchozí sloučeniny obecného vzorce 13 se mohou připravit podle postupů popsaných ve stavu techniky, například v US patentech č. 4 686 230, 4 628 098, 4 255 431, 4 758 579, 5 045 552, mezinárodní patentové přihlášce WO 97/48380, Journal of Medicinal Chemistry, 32, 1970-1977 (1989), Chem. Pharm. Bull. 38, 2853-2858 (1990), J. Med. Chem., 34, 1049-1062 (1991), Journal of Medicinal Chemistry, 35, 1049-1057 (1992) a Journal of Medicinal Chemistry, 35, 438-450 (1992), uváděné zde jako odkaz.

Ačkoliv není v reakčním schématu uvedena příprava sloučenin podle vynálezu, kde s odkazem na obecný vzorec 1 R_{15} je $R_{21}(C_6H_4)SOY$ a Y je $=NR_{16}$, použije se k reakci se sloučeninou obecného vzorce 13 reakční složka obecného vzorce $R_{21}(C_6H_4)S(O)(Cl)NR_{16}$ místo reakční složky obecného vzorce 14. Reakční složka obecného vzorce $R_{21}(C_6H_4)S(O)(Cl)NR_{16}$ se může získat podle postupů známých ve stavu techniky, například jak je popsáno v odborné publikaci COMPREHENSIVE ORGANIC FUNCTIONAL GROUP TRANSFORMATIONS, díl 7, ed. A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn a C. W. Rees (Pergamon).

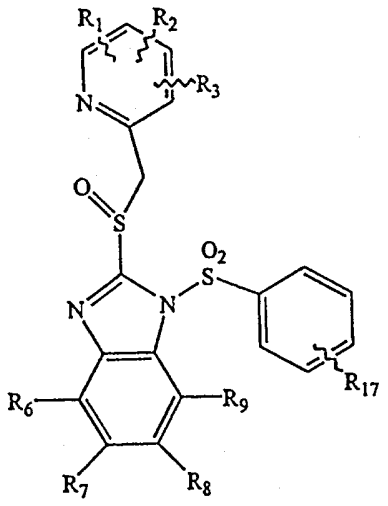


Vzorec 13

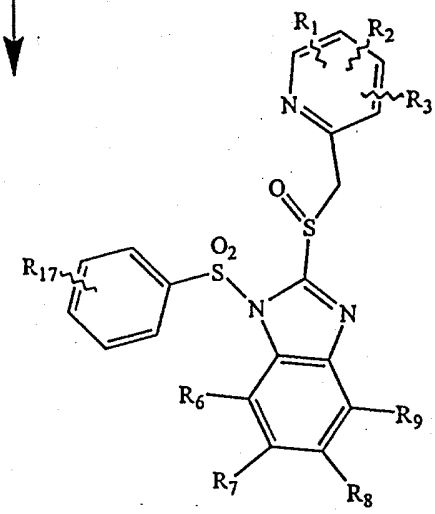


Vzorec 14

BÁZE



Vzorec 15



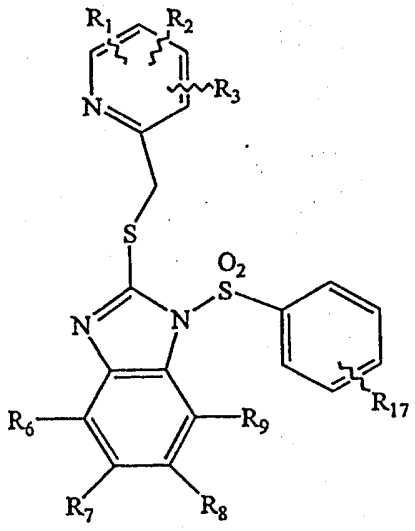
Vzorec 16

Reakční schéma 1

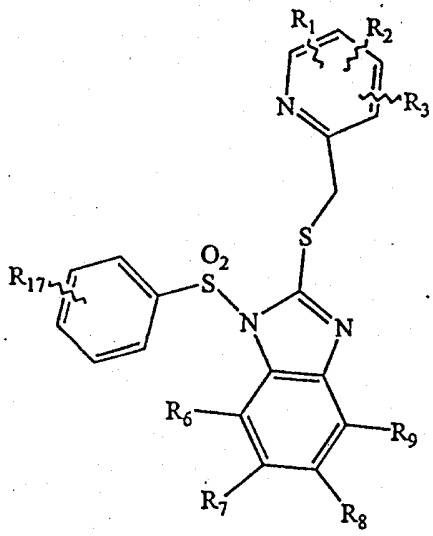
17.04.01

Místo volných benzimidazolových sloučenin obecného vzorce 13 mohou reagovat jejich vhodné soli, jako jsou sodné, draselné, hořečnaté (a jiné) soli s benzensulfonylchloridovým derivátem obecného vzorce 13 za vzniku exemplárních sloučenin podle vynálezu v souladu s obecnými vzorci 15 a 16.

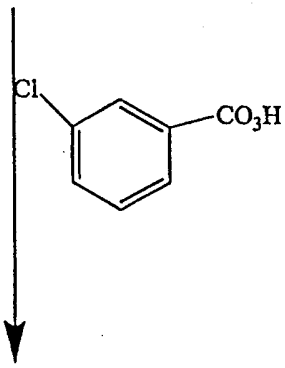
Reakční schéma 2 popisuje alternativní způsob přípravy exemplárních sloučenin podle vynálezu, uvedených v obecných vzorcích 15 a 16. Tato reakce zahrnuje oxidaci odpovídajících 1-(N)-benzensulfonylbenzimidazolyl, 2-pyridylmethylsulfidových sloučenin obecného vzorce 17 a 18 na odpovídající sulfoxidy. Odborník pozná, že obecné vzorce 17 a 18 představují izomerní sloučeniny, které mohou být navzájem různé nebo identické (tautomerní) v závislosti na povaze a poloze substituentů R_6 až R_9. Oxidační reakce se může provést oxidačními činidly, známými ve stavu techniky pro tvorbu sulfoxidů, jako je například peroxid vodíku, m-chlorperoxybenzoová kyselina a iodosobenzen. Oxidační reakce se obvykle provádí v aprotickém neutrálním rozpouštědle, jako je dichlormethan. Sulfidové sloučeniny obecných vzorců 17 a 18 se mohou získat benzensulfonylační reakcí (analogicky k reakčnímu schématu 1) na sulfidové sloučeniny mající volnou NH skupinu nebo na jejich vhodnou sůl. Sulfidy obecných vzorců 17 a 18 mohou být získány v souladu se stavem techniky.



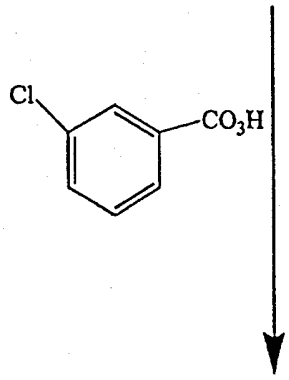
Vzorec 17



Vzorec 18



Vzorec 15



Vzorec 16

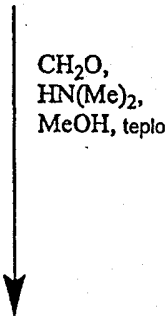
Reakční schéma 2

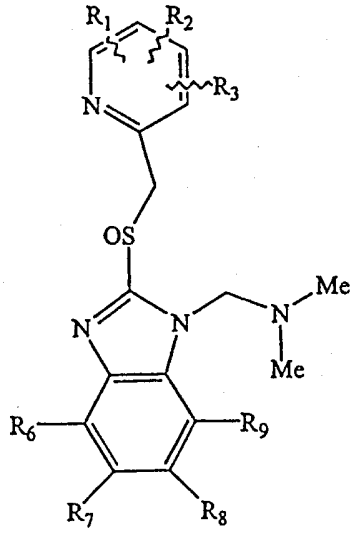
Sloučeniny podle vynálezu, kde fyziologicky labilní skupina R_{15} je $R_{16}(R_{17})SO$ (sulfinyl) jak je definováno ve spojení s obecným vzorcem 1, se mohou získat reakcemi, které jsou analogické reakcím uvedeným ve schématu 1, s výjimkou, že se místo arylsulfonylchloridu použije arylsulfinylchlorid obecného vzorce $R_{16}(R_{17})SOCl$. Arylsulfinylační reakce se obvykle provede v přítomnosti organické báze, v rozpouštědle, jako je dioxan, tetrahydrofuran nebo alkohol. Arylsulfinylchlorid obecného vzorce $R_{16}(R_{17})SOCl$ se může připravit z odpovídající kyseliny sulfinové nebo její soli mající obecný vzorec $R_{16}(R_{17})SO_2Na$, působením thionylchloridu. Vzhledem k blízké analogii k sulfonylačním reakcím ve schématu 1, nejsou sulfinylační reakce ve schématu uváděny.

Sloučeniny podle vynálezu, kde fyziologicky labilní skupina R_{15} tvoří společně s 2-pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolovými deriváty (nebo strukturně příbuznými sloučeninami) Mannichovu bázi, se mohou získat při podmínkách, které jsou obecně aplikovatelné a které jsou známé ve stavu techniky pro tvorbu Mannichovy báze. Konkrétní a podrobný popis tvorby proléčiv typu Mannichovy báze popsal Bundgaard a kol. v Methods in Enzymology 112, str. 347-359, uváděné zde jako odkaz. Obecně řečeno, příprava proléčiv typu Mannichovy báze zahrnuje zahřívání směsi aminu obecného vzorce $R_{19}R_{20}NH$ s aldehydem nebo ketonem $OC(R_{18})_2$ v alkoholu, vodě, dioxanu nebo jiném rozpouštědle. Symboly R_{18} až R_{20} jsou definovány ve spojení s obecným vzorcem 1.

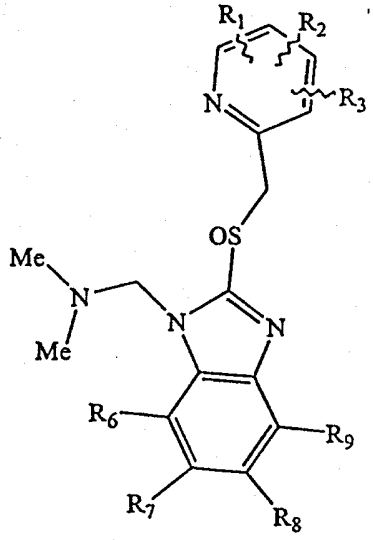
Reakční schéma 3 ilustruje přípravu exemplárních sloučenin typu Mannichovy báze podle vynálezu z 2-pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolových derivátů obecného vzorce 13 za použití formaldehydu jako aldehydu a dimethylaminu jako aminu. Jak vyplývá z reakčního schématu, tato reakce může také poskytovat dva izomerní produkty obecného vzorce 19 a 20. Oba produkty mohou být identické (tautomerní) v závislosti na povaze a poloze substituentů R_6 až R_9.

Vzorec 13





Vzorec 19



Vzorec 20

Reakční schéma 3

17.04.01

Sloučeniny obecného vzorce 19 a 20 se výhodně připraví alternativním způsobem zahrnujícím reakci N-halomethyldialkylaminů se sodnou solí obecného vzorce 13 nebo tetraamoniovou solí obecného vzorce 13 se sloučeninou obecného vzorce 13 v přítomnosti terc.butoxidu sodného. N-Chlormethyldialkylaminy se připraví jako popsal Boehme a kol., (Chemische Berichte, díl 93, str. 1305-1309 (1960) a ChemischeBerichte, díl 95, str. 1849-1858 (1962)) a tetra(alkyl)amoniová sůl obecného vzorce 13 se připraví způsobem popsaným v US patentu č 5 021 433. Například tetrabutylamoniová sůl 2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-5-methoxy-1H-benzimidazolu se připraví jak je popsáno v US patentu č. 5 021 433 a použije se in situ. Tetrabutylamoniová sůl 2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-5-methoxy-1H-benzimidazolu reaguje s 1-chlormethyl-N,N-dimethylaminem v dichlormethanu a získá se směs 1-(N,N-dimethylamino)methyl-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-5-methoxy-1H-benzimidazolu a 1-(N,N-dimethylamino)methyl-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-6-methoxy-1H-benzimidazolu. 1-(Heteroaryl-N-methyl)-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-(5 a 6-methoxy)-1H-benzimidazol se připraví podobným způsobem. Například směs 1-(benzotriazol-1-yl)methyl-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-5-methoxy-1H-benzimidazolu a 1-(benzotriazol-1-yl)methyl-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-6-methoxy-1H-benzimidazolu se připraví reakcí sodné soli 2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-5-methoxy-1H-benzimidazolu s 1H-benzotriazolem.

Další způsob přípravy sloučenin obecného vzorce 19 a 20 používá reakci 1-chlormethyl-2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazolových sloučenin s dialkylaminy, jako je morfolin, dimethylamin, pyrrolidin a piperidin. 1-Chlormethyl-2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazolové sloučeniny se připraví podle způsobu popsaném v Evropském patentu č. 279 149 (Alminger a kol.). Například směs 1-chlormethyl-5-methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-chlormethyl-6-methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu reaguje s morfolinem a získá se směs 1-(morfolin-4-yl)methyl-5-methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-

pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-(morfolin-4-yl)methyl-6-methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu.

Podstatná výhoda sloučenin podle předkládaného vynálezu spočívá v tom, že mohou uvolnit aktivní formy inhibitorů protonové pumpy spontánně hydrolýzou v savčím (včetně lidského) těle. Hydrolýza může probíhat chemicky nebo enzymaticky. Vzhledem k tomu, že sloučeniny podle vynálezu uvolňují aktivní formu inhibitoru protonové formy spontánně hydrolýzou in vivo, mohou dosáhnout delšího trvání účinné koncentrace léčiva v těle. Tak sloučeniny podle předkládaného jsou proléčiva, která jsou konvertována na léčiva hydrolýzou v těle a poskytují dlouhotrvající účinné koncentrace. Dlouhé trvání inhibiční účinnosti spontánní hydrolýzou sloučenin podle vynálezu umožňuje účinnější inhibici sekrece žaludeční kyseliny, což umožňuje lepší terapii chorob závislých na kyselině, jak je definováno na str. 1 a 2. Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány pro inhibici sekrece žaludeční kyseliny orálně. Typická denní dávka sloučenin bude závislá na řadě faktorů, na individuálním požadavku každého pacienta. Obecně, orální a parenterální dávky budou v rozsahu 5 až 100 mg za den.

Odborník snadno pochopí, že pro orální podání jsou sloučeniny podle vynálezu smíchány s farmaceuticky přijatelnými excipienty, které jsou jako takové známé ve stavu techniky. Konkrétně, léčivo, které se má podávat systematicky může být ve formě prášku, pilulek, tablet nebo podobně, nebo sirupu nebo elixíru, vhodné pro orální podání. Popis substancí obvykle používaných pro přípravu tablet, prášků, pilulek, sirupů a elixírů může být nalezen v několika knihách a odborných publikacích, dobře známých ve stavu techniky, například v Remington´s Pharmaceutical Science, vyd. 17, Mack Publishing Company, Easton, Pensylvánie.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být kombinovány s určitým množstvím známých inhibitorů protonové pumpy, jako je například LANSOPRAZOL, OMEPRAZOL, PANTOPRAZOL nebo RABEPRAZOL a poskytují tak kombinaci léčivo-proléčivo a kombinační podání pro inhibici sekrece žaludeční kyseliny. Tak na počátku inhibitor protonové pumpy (léčivo) inhibuje sekreci žaludeční kyseliny pacienta. Shora uvedené a široce používané inhibitory protonové pumpy mají 60 až 90 minut poločas života plazmy. Se snižující se účinnou koncentrací inhibitoru protonové pumpy způsobenou metabolismem, sloučeniny podle vynálezu (proléčiv)

17.04.01

kontinuálně podléhají hydrolýze a poskytují a udržují novou aktivní inhibiční koncentraci v savčím, včetně lidském těle.

Nevýhoda současně používaných inhibitorů protonové pumpy spočívá v tom, že pro terapii injekcí v kapalné formě musí být rekonstituovány z lyofilizovaného prášku do prostředí mající vysoké pH, přibližně 9,5. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu nemají tuto nevýhodu, vyžadující rekonstituční prostředí mající vysoké pH, poněvadž sloučeniny podle vynálezu mohou být rekonstituovány do formy injektovatelné kapaliny v prostředí o pH přibližně 6,0 až 8,5. Pro odborníka bude snadné pochopit, že pro podání v kapalné formě injekcí kapalina, která rekonstituje léčivo je farmaceuticky přijatelný vodný roztok, který sám o sobě je známý ve stavu techniky. Takové farmaceuticky přijatelné roztoky v injektovatelné formě jsou popsány například v publikaci PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (Parenteral Medications, díl 1, vyd. K. E. Avis, H. A. Lieberman a L. Lachman (1992).

Mezi výhody léčiv typu pre-inhibitoru protonové pumpy (P-PPI) podle vynálezu patří jejich schopnost poskytovat účinnější léčbu erosivní ezofagitidy a rovněž méně vážnější refluxní nemoci. To je způsobeno tím, že účinnější léčba erosivní ezofagitidy (a v menší míře méně vážné refluxní nemoci) vyžaduje prevenci refluxu gastrického obsahu při pH 3,0 nebo ještě nižším pH. Běžná léčiva PPI dovolují několik odchylek v kyselosti do oblasti pH < 2,0 za den, vedoucí k mírnému až slabému zmírnění symptomů. nicméně, hojení bude vyžadovat zvýšení pH na > 4,0 po dobu přibližně 16 hodin denně nebo delší. Když jak je běžné při léčbě pomocí PPC, zbylých 8 hodin obsahuje kyselost na hodnotách pH 3 nebo menší, pacienti mají tendenci si stěžovat na bolest. Účinnější a kontinuelnější potlačení kyseliny léčivy podle předkládaného vynálezu pravděpodobně vede k podstatně účinnější léčbě této nemoci a rovněž k rychlejšímu hojení všech erozí nebo vředů spojených s kyselinou.

Léčiva typu pre-inhibitoru protonové pumpy (P-PPI) podle předkládaného vynálezu poskytují zlepšenou duální terapii pro likvidaci H. pylori. Toto je z toho důvodu, že PPI spolupůsobí s antibiotiky závislými na buněčném dělení, jako je amoxicilin (biosyntéza buněčné stěny) a klaritromycin (syntéza proteinů) zvýšením pH gastrického povrchu, což umožňuje větší frakce bakteriální populace, což způsobí, že větší frakce bakterií je ve stádiu dělení během podávání antibiotika do střeva.

Nicméně jejich účinek na intragastrické pH je omezen jejich dobou zdržování v plazmě. Léčiva typu pre-inhibitoru protonové pumpy (P-PPI) podle předkládaného vynálezu mohou kontinuálně zvyšovat intragastrické pH blízko do neutrality při běžné terapii jednou denně. Proto se očekává 100% likvidace bakterií v duální terapii s proléčivy podle vynálezu (například proléčivo OMEPRAZOL v souladu s vynálezem) plus účinné antibiotikum, jako je amoxicilin.

Dokonce monoterapie při likvidaci H. pylori bude pravděpodobně úspěšná s léčivy typu pre-inhibitoru protonové pumpy (P-PPI) podle vynálezu. To je z toho důvodu, že při absenci kyseliny, enzym H. pylori ureáza zvyšuje prostředí pH na > 8,3, které je toxické vůči organismu. PPI v běžné formulaci inhibuje růst nebo přítomnost organismu v antrumu v důsledku zvýšení antrálního pH blízko neutrality. Zvýšení pH do neutrality po 24 hodin, jak může být dosaženo léčivy podle vynálezu pravděpodobně způsobí „samolikvidací" bakterií.

Přibližně u 30 % pacientů s gastrointestinální úzkostí se projevují symptomy bez skutečně detekovatelné nemoci (dyspepsie nezpůsobená vředy). Nejpravděpodobnější příčinou těchto symptomů je gastrointestinální aferentní nervová citlivost na žaludeční kyselinu. Pouze ablace kyseliny zlepšuje tyto symptomy a toto může být dosaženo léčivy podle vynálezu.

Pokud se týká konkrétních příkladů, jsou popsány následující testy a výsledky. Některé sloučeniny podle vynálezu byly testovány v jednom nebo více standardních testech, které demonstrují gastrickou antisekreční účinnost. Sloučeniny podle vynálezu přímo neinhibují na K^+ závislou ATP hydrolýzu gastrické H,K-ATPasy. Nicméně po hydrolýze sloučeniny vykazují silnou inhibici aktivity gastrické H,K-ATPasy. Toto je konzistentní se znalostí, že sloučeniny získané hydrolýzou, například LANSOPRAZOL, OMEPRAZOL, PANTOPRAZOL a RABEPRAZOL jsou velmi dobře známé inhibitory H,K-ATPasy. Například 1-benzylsulfonyl-5-methoxy-2-(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl-1H-benzimidazol byl testován na inhibiční účinnost gastrické H,K-ATPasy. Zpočátku tato sloučenina neinhibuje gastrickou H,K-ATPasu. Avšak aktivita gastrické H,K-ATPasy se spontánně inhibuje jak probíhá hydrolýza této sloučeniny ve vodném roztoku při púH 7,4. Po 5,75 hodinách hydrolýza této sloučeniny při pH 7,4 inhibovala 91 % aktivity gastrické H,K-ATPasy, stejně jako 5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (OMEPRAZOL), který je produktem hydrolýzy. Bylo stanoveno, že

17.04.01

1-benzensulfonyl-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol se hydrolýzuje na 5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (OMEPRAZOL) s poločasem života ($t_{1/2}$) 3±0,5 hodiny při 37 °C a pH 7,4.

Jestliže se 2-{4-[(5-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamid a 2-{4-[(6-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamid podá orálně samci krysy, 5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (OMEPRAZOL) se kontinuálně uvolňuje do plazmy více než 4 hodiny, jako výsledek hydrolýzy 2-{4-[(5-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamidu a 2-{4-[(6-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamidu. Jako kontrolní pokus se se OMEPRAZOL podal samci krysy a OMEPRAZOL zcela zmizel z plazmy během 1,5 hodiny. Biologická dostupnost 2-{4-[(5-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamidu byla po orálním podání mnohem vyšší než OMEPRAZOLU.

Jestliže se směs 2-{4-[(5-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamidu a 2-{4-[(6-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamidu podá orálně samci krysy, sekrece žaludeční kyseliny se podstatně a kontinuálně inhibuje. Po 5 hodinách po orálním podání směs 2-{4-[(5-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamidu a 2-{4-[(6-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamidu poskytuje 90% inhibici sekrece žaludeční kyseliny stimulované histaminem, zatímco OMEPRAZOL poskytuje pouze 45% inhibici. Uvádí se, že 50 až 60% inhibice žaludeční kyseliny se získá po 4 až 6 hodinách intravenózního podání OMEPRAZOLU (Katashima a kol., Drug metabolism and Disposition, díl 23, 718-723, 1995). Pravděpodobně nižší inhibice (45 %) produkce žaludeční kyseliny po podání OMEPRAZOLU v tomto experimentu ve

17.04.01

srovnání s uváděnými daty (50-60 %), které získal Katashima a kol. jsou v důsledku různých metod podání. Nicméně je velmi dobře známo, že orální síla OMEPRAZOLU bez enterického povlaku je podstatně nižší než bylo nalezeno po i.v. nebo i.d. podání u krys a psů (Larsson a kol., Scand. J. Gastroenterology, díl 20 (dodatek 108), 23-35, 1985). Sloučeniny podle předkládaného vynálezu nevyžadují enterický povlak pro ochranu před rozkladem katalyzovaným kyselinou. Dále, sloučeniny podle vynálezu poskytují kontinuální inhibici sekrece žaludeční kyseliny. Maximální inhibice sloučeninou 2-{4-[(5-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamidem a 2-{4-[(6-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamidem získaná po 5 hodinách ukazuje, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou kontinuálně převáděny na odpovídající PPI in vivo, který inhibuje sekreci žaludeční kyseliny.

Příklady provedení vynálezu

Referenční příklad 1:

Příprava [(morfolin-4-yl)alkoxy]benzen-4-sulfonylchloridu

[(Morfolin-4-yl)alkoxy]benzen-4-sulfonylchlorid se připraví chlorsulfonylací 4-[(fenoxy)alkoxy]morfolinu za použití chlorsulfonové kyseliny za přítomnosti dichlormethanu nebo chloroformu. V této reakci je přítomnost chloroformu nebo dichlormethanu důležitá, aby nedošlo ke štěpení etherové vazby alkoxybenzenové části chlorsulfonovou kyselinou.
[3-(Morfolin-4-yl)propoxy]benzen-4-sulfonylchlorid se připraví chlorsulfonylací 4-(3-fenoxypropyl)morfolinu za použití chlorsulfonové kyseliny za přítomnosti dichlormethanu nebo chloroformu. Například k roztoku 2,2 g (10 mmol) N-(3-fenoxypropyl)morfolinu v 20 ml chloroformu se pomalu přidají při teplotě –10 °C 2 ml kyseliny chlorsulfonové (30 mmol) a směs se míchá 30 minut. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 5 hodin. Chloroform se odstraní ze spodní vrstvy. Spodní vrstva se zpracuje se sekaným ledem a získají se pevné látky. Ke směsi ledu a

pevného produktu se přidá 10 g fosforečnanu sodného (tribáze) a míchá se za chlazení. Chlorsulfonylová sloučenina se extrahuje dichlormethanem (300 ml). Dichlormethanový extrakt se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se 1,6 g [3-(morfolin-4-yl)propoxy]benzen-4-sulfonylchloridu.

[2-(Morfolin-4-yl)ethoxy]benzen-4-sulfonylchlorid se připraví za použití N-(2-fenoxyethyl)morfolinu podobnou reakcí, která je popsána shora. Například 7,2 g soli HCl a N-(2-fenoxyethyl)morfolinu se resuspenduje v 20 ml dichlormethanu a za chlazení ledovým pláštěm se pomalu přidá 7 ml chlorsulfonové kyseliny. Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C 2 hodiny a poté při teplotě místnosti přes noc. K reakční směsi se přidá dichlormethan (350 ml) a přebytek chlorsulfonové kyseliny se odstraní přidáním ledové vody (kolem 100 g). Vodná vrstva se upraví na pH 8,5 koncentrovaným roztokem uhličitanu sodného za chlazení ledem. Dichlormethan se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku a získá se 8,1 g [2-(morfolin-4-yl)ethoxy]benzen-4-sulfonylchloridu. T.t. = 48 až 50 °C.

N-(2-Fenoxyethyl)morfolin se připraví modifikovaným postupem, který popsal Grail a kol. (Journal of American Chemical Society, 1952, 74, 1313 – 1315). Například, 9,2 g fenolu a 18,6 g soli HCl a N-(2-chlorethyl)morfolinu se rozpustí v 120 ml izopropanolu a za chlazení se přidá 12 g hydroxidu draselného. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 12 hodin. Pevná látka (KCl) se odfiltruje. Filtrát se oddestiluje. Výsledný materiál se zpracuje s 150 ml 1 N NaOH a poté extrahuje dichlormethanem (200 ml). Dichlormethanová vrstva se znovu promyje roztokem 0,1 N uhličitanu sodného v 10% roztoku NaCl. Dichlormethanová vrstva se suší nad bezvodým chloridem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Výsledný sirup se rozpustí v 100 ml 1,5 N roztoku HCl a promyje 100 ml chloroformu. Vodná vrstva se zpracuje se 100 ml toluenu a voda se odstraní na Dean-Starkově aparatuře destilací. Výsledná toluenová vrstva se ochladí a získá se krystalická pevná látka, která se sebere filtrací. Získá se 12 g soli HCl a N-[(2-fenoxy)ethyl]morfolinu (50% výtěžek).

N-[3-(Fenoxy)propyl]morfolin se připraví reakcí 3-(fenoxy)propylbromidu s morfolinem. Například, 3-(fenoxy)propylbromid (7,8 ml, 50 mmol) se přidá k morfolinu (8 ml) v toluenu (50 ml) a zahřívá při zpětném toku přes noc. Přidá se roztok NaOH (2 g NaOH v 20 ml vody) a dodatečně se zahřívá při zpětném toku 4 hodiny. Toluen se odstraní destilací za sníženého tlaku. Zbytek se zpracuje s dichlormethanem (200 ml) a vodou (200 ml). Dichlormethanová vrstva se suší a

koncentruje. Zbytek se zpracuje s dichlormethan-heptanem a získá se 7 g 4-[3-(fenoxy)propyl]morfolinu.

[2-{2-(Morfolin-4-yl)ethoxy}ethoxy]benzen-4-sulfonylchlorid se připraví za použití 4-[2-[2-(fenoxy)ethoxy]ethyl]morfolinu podobnou reakcí, která je popsána shora. Například, 2-(fenoxy)ethanol (4,0 ml) se přidá k 5,4 g N-(2-chlorethyl)morfolinhydrochloridu a 6 g terc-butoxidu sodného v 70 ml toluenu. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 16 hodin. Přidá se EtOAc (100 ml) a směs se promyje vodou (200 ml). Organická vrstva se oddělí a znovu extrahuje 0,5 N roztokem HCl (120 ml). Vodná vrstva se znovu promyje chloroformem (30 ml) a poté se upraví na pH 10,5 přidáním roztoku NaOH. Produkt, [2-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]ethoxy]benzen, se extrahuje dichlormethanem (200 ml) z vody. Organická vrstva se znovu promyje vodou, suší nad bezvodým síranem hořečnatým a koncentruje za sníženého tlaku. Produkt, [2-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]ethoxybenzen, se získá jako žlutý sirup (5,4 g). Analýza TLC ukazuje na čistotu vyšší než 99% a struktura se potvrdí NMR. Sirupovitý produkt se použije jako takový pro přípravu [2-{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}ethoxy]benzen-4-sulfonylchloridu.

5,0 g 2-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]ethoxybenzenu se rozpustí v 70 ml dichlormethanu. V ledové lázni se pomalu přidá kyselina chlorsulfonová (7 ml). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Dvě vrstvy se oddělí. Chloroformová vrstva, horní vrstva, se odstraní. Světle hnědý sirup, dolní vrstva, se přidá k 100 g sekaného ledu. Přidá se dichlormethan (200 ml) a pomalu se přidává koncentrovaný roztok uhličitanu sodného až na pH 9, při teplotě 4 °C a za dobrého míchání. Dichlormethanová vrstva se oddělí, suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se žlutý sirup, který se suší ve vakuu a získá se 3,8 g [2-{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}ethoxy]benzen-4-sulfonylchloridu.

Referenční příklad 2:

Příprava [2-(dimethylamino)ethoxy]fenyl-4-sulfonylchloridu

2 g N,N-dimethyl-N-[(2-fenoxy)ethyl]aminu se rozpustí v 10 ml dichlormethanu a pomalu se přidají 3 g kyseliny chlorsulfonové za chlazení ledem. Směs se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny a vlije do ledu. Přidá se dichlormethan (100 ml) a vodná

vrstva se neutralizuje koncentrovaným roztokem uhličitanu sodného, přičemž teplota se udržuje pod 4 °C. Dichlormethanová vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Získá se 0,8 g [2-(dimethylamino)ethoxy]fenyl-4-sulfonylchloridu.

Referenční příklad 3:

Příprava N-[4-(chlorsulfonyl)fenyl]močoviny

N-[4-(chlorsulfonyl)fenyl]močovina se připraví známou metodou (R.J.W. Cremlyn, D. Leonard, a R. Motwani (1973) J. Chem. Soc., Perkin I 500-503).
Kyselina chlorsulfonová (4,4 ml) se přidá k fenylmočovině (2,7 g) v ledové lázni a poté se zahřívá 3 hodiny při teplotě 60 °C. Do sekaného ledu se vlije za dobrého míchání sirup. Pevná látka se oddělí a suší ve vakuu. Získají se 2,3 g produktu. T.t. = 138 až 141 °C.

Referenční příklad 4:

Příprava N-[(p-chlorsulfonyl)fenyl]morfolinu

N-[(p-Chlorsulfonyl)fenyl]morfolin se syntetizuje modifikovanou metodou popsanou Cremlynem a kol. (R.J. Cremlyn, J.P. Bassin, S. Farouk, M. Potterton, a T. Mattu. (1992) Phosphorus, Sulfur, and Silicon, Vol., 73, pp. 107 – 120).
10 g 4-fenylmorfolinu v 50 ml chloroformu se přidá k 20 ml kyseliny chlorsulfonové v ledovém plášti. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 7 hodin. Hnědý sirup se vlije do dichlormethanu (150 ml) a sekaného ledu (100 g) za míchání, a neutralizuje nasyceným fosfátem sodným, tribázický, za chlazení ledem. Dichlormethanová vrstva se sebere a suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Organické rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se žlutá pevná látka, která se suší ve vakuu. Získá se 6,1 g produktu. T.t. = 154 až 156 °C.

Referenční příklad 5:

17.04.01

Příprava pyridin-3-sulfonylchloridu

Pyridin-3-sulfonylchlorid se připraví metodou popsanou Alem a kol. (B. I. Alo, O. B. Familoni, F. Marsais, a G. Queguiner, (1992) Journal of Heterocyclic Chemistry, díl 29, pp 61 – 64).
24 g chloridu fosforečného se přidá k suspenzi 15 g pyridin-3-sulfonové kyseliny v 30 ml oxychloridu fosforečného a zahřívá se při teplotě 120 °C 12 hodin. Reakční směs se koncentruje destilací za sníženého tlaku a zpracuje toluenem. Získané pevná látka se sebere a suší ve vakuu. Získá se 16,7 g produktu. T.t. = 138 až 141 °C.

Referenční příklad 6:

Příprava m-(chlorsulfonyl)benzo-15-crown-5-etheru

K ledově ochlazenému roztoku benzo-15-crown-5-etheru (536,6 mg, 2 mmol) v 5 ml chloroformu ochlazeném v ledové lázni se pomalu přidá 0,3 ml kyseliny chlorsulfonové (4,5 mmol). Reakční směs se míchá v ledové lázni 2 hodiny a poté 5 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se přidá k sekanému ledu a extrahuje dichlormethanem (50 ml). Spojená organická vrstva se suší nad chloridem hořečnatým a odpaří. Získá se 374 mg produktu. T.t. = 79 až 84 °C.
m-(Chlorsulfonyl)benzo-18-crown-6-ether se připraví za použití stejné metody, která je popsána shora. Výtěžek je okolo 46 %. T.t. = 108 až 110 °C.

Referenční příklad 7:

Příprava 2-[p-(chlorsulfonyl)fenoxy]-N-(2-pyridyl)acetamidu

1,32 g soli HCl a 2-(fenoxyacetyl)aminopyridinu (5 mmol) se resuspenduje v 10 ml dichlormethanu a v ledové lázni se přidají 2 ml kyseliny chlorsulfonové, aby se získal čirý roztok. Roztok se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Reakční směs se přidá k ledové vodě za dobrého míchání a získají se bílé pevné látky. Pevné látky se filtrují, promyjí acetonitrilem a suší ve vakuu. Získá se 0,65 g pevné látky. T.t. = 170 až 175 °C (rozklad).

Referenční příklad 8:

Příprava soli HCl a N-[p-(chlorsulfonyl)fenylmethyl]-N,N-dimethylaminu

1,5 ml N,N-dimethylbenzylaminu (10 mmol) se rozpustí v 6 ml dichlormethanu a v ledové lázni se za ochlazení přidají 2 ml kyseliny chlorsulfonové. Reakční směs se zahřívá při teplotě 40 °C 40 minut a míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a vlije do ledu, aby se získaly pevné látky, které se seberou a suší ve vakuu. Získá se 1,6 g (59,2%) soli HCl a N-(p-chlorsulfonylfenylmethyl)-N,N-dimethylaminu.

Referenční příklad 9:

Příprava 2-[p-(chlorsulfonyl)fenoxy]acetamidu

3,0 g 2-(fenoxy)acetamidu se rozpustí v 10 ml dichlormethanu a při teplotě 0 °C se pomalu přidá 6 ml kyseliny chlorsulfonové. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 10 hodin. Dichlormethan se odpaří za sníženého tlaku. Výsledný materiál se vlije do sekaného ledu. Pevná látka se sebere filtrací a suší ve vakuu. Získá se 3,9 g produktu. T.t. = 166 až 171 °C (rozklad).

Referenční příklad 10:

Příprava N-(p-chlorsulfonylfenylmethyl)pyridiniumchloridu

p-(Chlormethyl)benzensulfonylchlorid (2,2 g) se rozpustí v acetonitrilu (20 ml) a dichlormethanu (20 ml) a přidá se pyridin (1,9 ml). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 3 hodiny. Hnědý sirup se oddělí z rozpouštědla a lyofilizuje ve vakuu. Získá se načervenale hnědý produkt (2,9 g). T.t. = 105 až 108 °C.

Referenční příklad 11:

Příprava p-(dimethylamino)benzensulfonylchloridu

N,N-Dimethylanilin (8 ml) se rozpustí v 20 ml chloroformu a pomalu se za chlazení přidá kyselina chlorsulfonová (20 ml). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 6 hodin. Reakční směs se ochladí a vlije do ledu (100 g). Přidá se dichlormethan (120 ml) a vodná vrstva se neutralizuje koncentrovaným roztokem uhličitanu sodného, přičemž teplota se udržuje pod 4 °C. Organická vrstva se znovu promyje ledově chladným roztokem 0,1 N hydrogenuhličitanu sodného a suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Organická vrstva se koncentruje za sníženého tlaku. Výsledný materiál se krystalizuje z ethylether-heptanu a získá se nažloutle zelená pevná látka. Získá se p-(dimethylamino)benzensulfonylchlorid (4,2 g). T.t. = 108 až 111 °C.

Referenční příklad 12:

Příprava N-(karbamoylmethyl)-2-[4-(chlorsulfonyl)fenoxy]acetamidu

a) Příprava N-(karbamoylmethyl)-2-(fenoxy)acetamidu
Sůl HCl a glycinamidu (5 g) se resuspenduje v 200 ml dichlormethanu a 14 ml trichlormethanu při teplotě 4 °C. Za dobrého míchání se pomalu přidá fenoxyacetylchlorid (6 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny a poté se zahřívá při zpětném toku 3 hodiny. Reakční směs se ochladí a získá se krystalická pevná látka, která se sebere filtrací. Filtrovaná pevná látka se promyje vodou a suší ve vakuu a získá se 7,5 g produktu, N-(karbamoylmethyl)-2-(fenoxy)acetamidu. Filtrát se promyje vodou a 0,1 N roztokem uhličitanu sodného. Filtrát se koncentruje a zpracuje s etherem a získá se další produkt, 1,2 g N-(karbamoylmethyl)-2-(fenoxy)acetamidu. T.t. = 138 až 140 °C.
b) Příprava N-(karbamoylmethyl)-2-[4-(chlorsulfonyl)fenoxy]acetamidu
N-(karbamoylmethyl)-2-(fenoxy)acetamid (2,08 g) se resuspenduje v 30 ml dichlormethanu a za chlazení se pomalu přidá kyselina chlorsulfonová (6 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Po 10 ti minutovém stání se oddělí 2 vrstvy. Horní vrstva se dekantuje. Dolní vrstva se vlije do sekaného ledu (60 g) za dobrého míchání a získá se bílá pevná látka, která se sebere filtrací a promyje ledově chladnou vodou. Pevná látka se suší ve vakuu a získá se 2,78 g N-

(karbamoylmethyl)-2-[4-(chlorsulfonyl)fenoxy]acetamidu. T.t. = 97 až 100 °C (rozklad).

Příklad 1

1-Benzensulfonyl-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol a 1-benzensulfonyl-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol

Metoda A: 5-Methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (172 mg, 0,5 mmol) se rozpustí v 20 ml dichlormethanu a 0,140 ml triethylaminu. Roztok se ochladí na teplotu 0-4 °C v nádobě s ledem. Pomalu se přidá benzensulfonylchlorid (96 mg, 0,55 mmol) a směs se míchá při teplotě 0-4 °C za sledování chromatografií na tenké vrstvě (vyvíjecí rozpouštědlový systém: chloroform-methanol (10:1) a acetonitril-chloroform (1:1)). Po dokončení reakce se organická vrstva promyje roztokem, který obsahuje 0,1 M NaCl a 0,1 M fosforečnan sodný, pH 8,5. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a koncentruje za sníženého tlaku. Výsledný materiál se krystalizuje z dichlormethanu-ethyl ether-heptanu a poskytne 127 mg produktu. T.t. = 87 až 89 °C (rozklad). Heptan se zavede do zbývající organické vrstvy a poskytne druhou část produktu (104 mg). Po sloučení pevných látek se získá 231 mg produktu (výtěžek 95%). Produkt se skládá ze směsi 1-benzensulfonyl-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-benzensulfonyl-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazolu (poměr 3:2, NMR) 1H NMR ($CDCl_3$, δ: 8,10 – 8,15 (m, 3H), 7,45 – 7,80 (m, 5H), 7,0 – 7,1 (m, 1H), 4,8 – 5,0 (2q, 2AB celkem 2H), 3,83 a 3,92 (2s, celkem 3H), 3,75 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

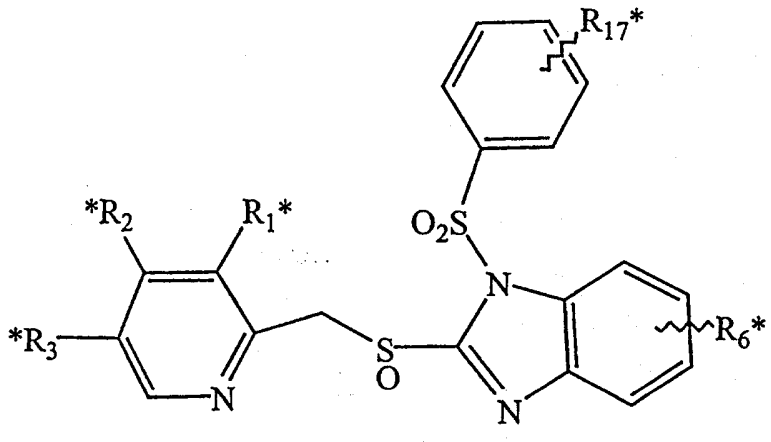
Metoda B: Směs 1-benzensulfonyl-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazolu a 1-benzensulfonyl-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazolu se připraví reakcí 5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazolu s benzensulfonylchloridem jako v metodě A. 1-Benzensulfonyl-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol se izoluje sloupcovou

17.04.01

chromatografií na silikagelu a použije v dalším kroku následovně. 1-Benzensulfonyl-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol (318 g, 1 mmol) v 30 ml dichlormethanu se ochladí na teplotu –20 °C. Pomalu se přidá roztok dichlormethanu (5 ml), obsahující m-chlorperbenzoovou kyselinu (odpovídající 1 mmol z 60% čistoty). Reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Po 5 hodinách se organická vrstva promyje vodným roztokem 0,1 M hydrogenuhličitanu sodného a 50 mM thiosulfátu sodného. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytkový materiál ztuhne z dichlomethan-ethylether-heptanu a získá se 397 mg produktu (výtěžek 82 %), 1-benzensulfonyl-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-benzensulfonyl-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazolu.

Příklady 2-19

Sloučeniny uvedené v „příkladech 2-19" dále se připraví za použití metody A popsané v příkladu 1. 2-Pyridylmethylsulfinylbenzimidazolové sloučeniny reagují s odpovídajícím arylsulfonylchloridem a získají se odpovídající 1-arylsulfonyl-2-pyridylmethylsulfinylbenzimidazoly, jako jsou ukázány v tabulce 1 s odkazem na vzorec 21.



Vzorec 21

Tabulka 1

R_6*	R_1*	R_2*	R_3*	R_{17}*	Výtěžek (%)	t.t. (°C)
5-OCH_3[1]	$-CH_3$	$-OCH_3$	$-CH_3$	4-Cl	81	76-78
5-OCH_3[1]	$-CH_3$	$-OCH_3$	$-CH_3$	4-Br	73	84-86
5-OCH_3[1]	$-CH_3$	$-OCH_3$	$-CH_3$	4-F	85	70-72
5-OCH_3[1]	$-CH_3$	$-OCH_3$	$-CH_3$	4-CH_3	79	64-66
5-OCH_3	$-CH_3$	$-OCH_3$	$-CH_3$	4-OCH_3	83	85-87
5-OCH_3[1]	$-CH_3$	$-OCH_3$	$-CH_3$	3-CF_3	67	65-67
5-OCH_3[1]	$-CH_3$	$-OCH_3$	$-CH_3$	4-OCF_3	78	63-64
H	$-CH_3$	OCH_2CF_3	H	H	78	80-83
H	$-CH_3$	OCH_2CF_3	H	4-Cl	79	90-92
H	$-CH_3$	OCH_2CF_3	H	4-Br	71	105-107
H	$-CH_3$	OCH_2CF_3	H	4-F	73	85-87
H	$-CH_3$	OCH_2CF_3	H	4-CH_3	67	125-126
H	$-CH_3$	OCH_2CF_3	H	4-OCH_3	78	94-95
H	$-CH_3$	OCH_2CF_3	H	3-CF_3	67	123-125
H	$-CH_3$	OCH_2CF_3	H	4-OCF_3	78	125-126
5-$OCHF_2$	OCH_3	OCH_3	H	H	92	51-54
5-$OCHF_2$	OCH_3	OCH_3	H	4-OCH_3	87	67-69
5-$OCHF_2$	OCH_3	OCH_3	H	4-OCF_3	87	61-63

[1] znamená poměr 3:2 5-OCH_3 a 6-OCH_3

[2] znamená poměr 5:4 5-$OCHF_2$ a 6-$OCHF_2$

17.04.01

Příklad 20

5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol, sodná sůl seskvihydrátu (432 mg, 1 mmol) se suspenduje v 30 ml dichlormethanu za přítomnosti bezvodého uhličitanu sodného (100 mg). K suspenzi se přidá se 4-chlorbenzensulfonylchlorid (211 mg, 1 mmol) a suspenze se míchá při 4 °C přes noc. Organická vrstva se oddělí filtrací a koncentruje za sníženého tlaku. Zbývající pevná látka se krystalizuje z dichlormethan-ethylether-heptanu. Získá se 417 mg izomeru, 1-(4-chlorbenzensulfonyl)-5-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-(4-chlorbenzensulfonyl)-6-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl-1H-benzimidazolu (poměr 5:4 NMR). Výtěžek 74,5%. T.t. = 82 až 83 °C.
1H NMR ($CDCl_3$, δ: 8,05 – 8,15 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 7,78 – 7,81 (m, 1H), 7,45 – 7,6 (m, 2H), 7,2 – 7,3 (m, 1H), 6,80 – 6,81 (d, 1H), 6,5 – 6,6 (d, 1H), 4,9 – 5,0 (q, 2H), 3,93 (s, 3H).

Příklady 21 – 24
Sloučeniny uvedené v tabulce 2, s odkazem na vzorec 20, se připraví za použití metody popsané v příkladu 20.

Tabulka 2

%	R_6*	R_1*	R_2*	R_3*	R_{17}*	Výtěžek (%)	t.t. (°C)
21[1]	5-$OCHF_2$	OCH_3	OCH_3	H	4-Br	87	80-82
22[1]	5-$OCHF_2$	OCH_3	OCH_3	H	4-F	78	67-70
23[1]	5-$OCHF_2$	OCH_3	OCH_3	H	4-CH_3	88	73-75
24[1]	5-$OCHF_2$	OCH_3	OCH_3	H	3-CF_3	83	62-66

[1] znamená poměr 5:4 5-$OCHF_2$ a 6-$OCHF_2$

Příklad 25

1-(Pyridin-3-sulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol a 1-(pyridin-3-sulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

5-Methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (344 mg) se rozpustí v 20 ml dichlormethanu a 1 ml triethylaminu. Přidá se pyridin-3-sulfonylchlorid (195 mg) a směs se míchá v ledové lázni 3 hodiny. Dichlormethanová vrstva se promyje vodným roztokem, který se skládá z 0,1 M NaCl a 0,1 M hydrogenuhličitanu sodného. Dichlormethanová vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbývající materiál se srazí dichlormethan-ethylether-heptanem a poskytne 372 mg produktu, který je směsí 1-(pyridin-3-sulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-H-benzimidazolu a 1-(pyridin-3-sulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu (poměr 3:1 NMR). T.t. = 136 až 138 °C.

NMR ($CDCl_3$, δ): 2,27 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,86 & 3,93 (2s, celkem 3H), 5,04 – 5,17 (q, AB, 2H), 7,01 – 7,02 (dd, 1H), 7,47 – 7,56 (m, 2H), 7,67 – 7,71 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,51 – 8,55 (dd, 1H), 8,85 – 8,88 (d, 1H), 9,34 (s, 1H).

Příklad 26

1-(Pyridin-3-sulfonyl)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (370 mg) se rozpustí v 20 ml dichlormethanu a 1 ml triethylaminu. Přidá se pyridin-3-sulfonylchlorid (195 mg) a směs se míchá v ledové lázni 5 hodin. Dichlormethanová vrstva se promyje vodným roztokem, který se skládá z 0,1 M NaCl a 0,1 M hydrogenuhličitanu sodného. Dichlormethanová vrstva se suší nad bezvodým

síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbývající materiál se srazí dichlormethan-ethylether-heptanem a poskytne 348 mg 1-(pyridin-3-sulfonyl)-2-[(3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazolu. T.t. = 118 až 120 °C (rozklad).
NMR ($CDCl_3$, δ): 2,35 (s, 3H), 4,38 – 4,49 (q, 2H), 4,98 – 5,22 (q, 2AB, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,41 – 7,56 (m, 3H), 7,80 – 8,02 (dd, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 9,36 (s, 1H).

Příklad 27

1-(Pyridin-3-sulfonyl)-5-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol a 1-(pyridin-3-sulfonyl)-6-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

5-(dilfuormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (383 mg) se rozpustí v 20 ml dichlormethanu a 1 ml triethylaminu. Přidá se pyridin-3-sulfonylchlorid (195 mg) a směs se míchá v ledové lázni 5 hodin. Dichlormethanová vrstva se odstraní vodným roztokem, který se skládá z 0,1 M NaCl a 0,1 M hydrogenuhličitanu sodného. Dichlormethanová vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytkový materiál se srazí dichlormethan-ethylether-heptanem a poskytne 397 mg směsi 1-(pyridin-3-sulfonyl)-5-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-(pyridin-3-sulfonyl)-6-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu (poměr 3:2 NMR). T.t. = 127 až 128 °C.

Příklad 28

Příprava 1-(morfolin-4-yl)fenylsulfonyl-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-(morfolin-4-yl)fenylsulfonyl-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

270,8 mg 4-(p-chlorsulfonyl)fenylmorfolinu se přidá k 344 mg 5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu v 20 ml

dichlormethanu a 0,5 ml triethylaminu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Dichlormethanová vrstva se promyje vodou a suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Organická vrstva se odpaří. Zbývající materiál se lyofilizuje ve vakuu a získá se 425 mg produktu uvedeného v názvu (poměr 1:1 NMR). T.t. = 76 až 79 °C.

Příklad 29

Příprava N-[4-[[5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]benzimidazol-1-yl]sulfonyl]fenyl]močoviny a N-[4-[[6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]benzimidazol-1-yl]sulfonyl]fenyl]močoviny

128 mg N-[4-(chlorsulfonyl)fenyl]močoviny se přidá k 172 mg 5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu ve směsi 0,5 ml triethylaminu a 10 ml dichlormethan-acetonitrilu (50/50). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Přidá se dichlormethan (20 ml), který se poté promyje vodou, a 0,1 M roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se rozpustí v 2 ml dichlormethanu a pro krystalizaci se přidá ethylether. Krystaly se seberou a suší. Získá se 190 mg produktu. Produkt se skládá ze směsi N-[4-[[5-methoxy-2-[[3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]benzimidazol-1-yl]sulfonyl]fenyl]močoviny a N-[4-[[6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]benzimidazol-1-yl]sulfonyl]fenyl]močoviny (poměr 4:3 NMR). T.t. = 154 až 158 °C (rozklad).
NMR ($CDCl_3$, δ): 2,19 (s, 3H), 2,20 & 2,21 (s, celkem 3H), 3,69 & 3,70 (2s, dohromady 3H), 3,76 & 3,89 (2s, celkem 3H), 4,75 – 4,94 (q, AB, 2H), 5,6 – 5,7 (široký, NH_2), 6,95 – 7,08 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,43 – 7,86 (m, 5H), 8,12 (s, 1H), 9,0 (široký, NH).

Příklad 30

Příprava N-(4-{[2-({[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenyl)močoviny

2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (185 mg), rozpuštěný v 30 ml dichlormethanu a 0,4 ml triethylaminu se přidá k 128 mg N-[4-(chlorsulfonyl)fenyl]močoviny. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se promyje vodou a 0,1 N roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým, a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 2 ml dichlormethanu a pro srážení se přidá ethylether. Získá se 125 mg produktu uvedeného v názvu. T.t. = 115 °C (rozklad).
NMR ($CDCl_3$): 2,25 (s, 3H), 4,37 – 4,42 (q, 2H), 4,6 – 4,85 (q, AB, 2H), 6,67 (d, 1H), 7,35 – 7,42 (m, 2H), 7,61 – 7,75 (m, 3H), 7,89 – 8,05 (m, 2H), 8,27 – 8,38 (m, 2H).

Příklad 31

Příprava 15-[(5-methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-tridekahydrobenzo[a][15]annulenu a 15-[(6-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-tridekahydrobenzo[a][15]annulenu

170 mg 5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 190 mg m-(chlorsulfonyl) benzo-15-crown-5-etheru se rozpustí v 0,2 ml triethylaminu a 20 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Organická vrstva se promyje vodou a suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní a získá se sirup, který se lyofilizuje. Získá se 210 mg produktu uvedeného v názvu, směs 15-[(5-methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-tridekahydrobenzo[a][15]annulenu a 15-[(6-methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-tridekahydrobenzo[a][15]annulenu (poměr 1:1 NMR). Lyofilizovaný produkt vykazuje teplotu tání 76 až 80 °C s rozkladem.
NMR ($CDCl_3$, δ): 2,21 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,68 – 3,73 (m, 8H), 3,74 (s, 3H), 3,84 – 3,87 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 4,10 – 4,13 (m, 4H), 4,81 – 4,95 (2q, 2AB, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,00 – 7,07 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,42 – 7,72 (m, 3H), 8,15 (s, 3H).

Příklad 32

Příprava 15-{[2-({[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-tridekahydrobenzo[a][15]annulenu

2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (185 mg), rozpuštěný v 20 ml dichlormethanu a 0,2 ml triethylaminu, se přidá k 190 mg m-(chlorsulfonyl) benzo-15-crown-5-etheru. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Organická vrstva se promyje vodou a suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní a získá se sirup, který se lyofilizuje. Získá se 231 mg produktu uvedeného v názvu. Lyofilizovaný produkt vykazuje teplotu tání 76 až 80 °C s rozkladem.
NMR ($CDCl_3$, δ): 2,33 (s, 3H), 3,66 – 3,73 (m, 8H), 3,83 – 3,87 (m, 4H), 4,10 – 4,12 (m, 4H), 4,35 – 4,41 (q, 2H), 4,84 – 5,05 (q, AB, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,37 – 7,45 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,71 – 7,74 (dd, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,23 (d, 1H).

Příklad 33

Příprava 2-{4-[(5-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamidu a 2-{4-[(6-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamidu

170 mg 2-[p-(chlorsulfonyl)fenoxy]-N-(2-pyridyl)acetamidu se přidá k 172 mg 5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu rozpuštěném v dichlormethanu (15 ml) a triethylaminu (0,4 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se promyje vodou. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Zbývající materiál se lyofilizuje ve vakuu a získá se 244 mg produktu uvedeného v názvu, což je směs 2-{4-[(5-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamidu a 2-{4-[(6-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-

methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamidu (poměr 2:1 NMR). T.t, = 76 až 80 °C.
NMR ($CDCl_3$, δ): 2,21 & 2,23 (2s, celkem 3H), 2,32 (s, 3H), 3,74 & 3,75 (2s, celkem 3H), 3,83 & 3,93 (2s, celkem 3H), 4,65 (s, 2H), 4,83 – 4,92 (q, AB, 2H), 6,99 – 7,11 (m, 5H), 7,46 (d, 1H), 7,68 – 7,88 (m, 2H), 8,75 (široký, NH).

Příklad 34

Příprava 2-(4-{[2-({[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenoxy)-N-(2-pyridyl)acetamidu

2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (185 mg), rozpuštěný v 20 ml dichlormethanu a 0,2 ml triethylaminu, se přidá k 170 mg 2-[p-(chlorsulfonyl)fenoxy]-N-(2-pyridyl)acetamidu. Reakční směs se promyje vodou. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Zbývající materiál se lyofilizuje a získá se 237 mg produktu uvedeného v názvu. T.t. = 78 až 81 °C.
NMR ($CDCl_3$, δ): 2,31 (s, 3H), 4,34 – 4,40 (q, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,84 – 5,05 (q, AB, 2H), 6,62 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,29 – 7,47 (m, 2H), 7,62 – 7,80 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,20 – 8,29 (m, 4H), 8,92 (široký, NH).

Příklad 35

Příprava 2-{4-[(5-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamidu a 2-{4-[(6-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamidu

5-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (192 mg), rozpuštěný v 20 ml dichlormethanu a 0,2 ml triethylaminu se přidá k 170 mg 2-[(p-chlorsulfonyl)fenoxyacetyl]aminopyridinu. Reakční směs se promyje vodou. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Zbývající materiál se lyofilizuje a získá se 187 mg produktu uvedeného v názvu, což je směs 2-

{4-[(5-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamidu a 2-{4-[(6-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamidu (poměr 2:1 NMR). T.t. = 95 až 101 °C.
NMR ($CDCl_3$, δ): 3,90 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 4,85 – 5,00 (2q, 2AB, 2H; jako s, 1H), 6,52 – 6,80 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 7,29 – 7,40 (d, 1H), 7,58 – 7,80 (m, 2H), 7,97 – 8,16 (m, 3H), 8,22 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,82 (široký, NH).

Příklad 36

Příprava 1-[4-(3-(morfolin-4-yl)propoxy)benzensulfonyl]-5-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-[4-(3-(morfolin-4-yl)propoxy)benzensulfonyl]-6-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-diemthoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

180 mg 4-(3-(morfolin-4-yl)propoxy)benzensulfonylchloridu se přidá k roztoku 190 mg 5-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu v 10 ml dichlormethanu a 0,5 ml triethylaminu. Reakční směs se míchá přes noc a promyje se vodou. Organická vrstva se koncentruje a lyofilizuje ve vakuu. Získá se 210 mg směsi uvedené v názvu (poměr 1:1 NMR).

Příklad 37

Příprava 1-[4-[3-(morfolin-4-yl)propoxy]benzensulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-[4-[3-(morfolin-4-yl)propoxy]benzensulfonyl]-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

200 mg 4-[3-(morfolin-4-yl)propoxy]benzensulfonylchloridu se přidá k roztoku 200 mg 5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu v 10 ml dichlormethanu a 0,5 ml triethylaminu. Reakční směs se míchá přes noc a promyje se vodou. Organická vrstva se koncentruje a zpracuje s ethyletherem a získají se pevné látky. Pevné látky se krystalizují z dichlormethanu a etheru. Získá se

210 mg produktu uvedeného v názvu, 5-methoxy a 6-methoxy sloučenina (1:1). T.t. = 98 až 102 °C (rozklad)
NMR ($CDCl_3$, δ): 1,97 – 2,05 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,05 – 3,15 (m, 6H), 3,58 (s, 3H), 3,65 – 3,80 (m, 4H), 3,81 & 3,92 (2s, celkem 3H), 3,82 – 3,95 (t, 2H), 4,73 – 4,94 (q, AB, 2H), 6,89 – 6,91 (d, 2H), 7,4 – 7,6 (m, 3H), 7,79 – 8,0 (m, 2H), 8,17 (s, 1H).

Příklad 38

Příprava 1-[[(N,N-dimethylamino)methyl]benzen-4-sulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-[[(N,N-dimethylamino)methyl]benzen-4-sulfonyl]-6-methoxy-2-[[3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

120 mg N-[[p-(chlorsulfonyl)fenyl]methyl]-N,N-dimethylaminu se přidá k 172 mg 5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu, rozpuštěnému v 20 ml dichlormethanu a 0,5 ml triethylaminu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 16 hodin. Dichlormethanová vrstva se promyje vodou a 0,1 N roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a koncentruje za sníženého tlaku. Zbývající materiál se lyofilizuje ve vakuu a získá se 245 mg produktu uvedeného v názvu (poměr 1:1 NMR)

Příklad 39

Příprava 1-[2-acetamido-4-methyl-5-thiazolylsulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

172 mg 5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu se rozpustí v 10 ml dichlormethanu a 0,4 ml triethylaminu a přidá se 128 mg 2-acetamido-4-methyl-5-thiazolylsulfonylchloridu. Reakční směs se míchá 15 hodin při teplotě místnosti. Produkční spot vykazuje slabě vyšší polohu než 5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

chromatografií na tenké vrstvě (vyvíjecí rozpouštědlo: dichlormethan-acetonitril-methanol = 100:10:5). Produkt se oddělí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Izoluje se 145 mg produktu uvedeného v názvu.

Příklad 40

Příprava 1-(thiofen-2-sulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-(thiofen-2-sulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

172 mg 5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu se rozpustí v 10 ml dichlormethanu a 0,2 ml triethylaminu. Přidá se 95 mg thiofen-2-sulfonylchloridu. Reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Dichlormethanová vrstva se promyje vodou a koncentruje za sníženého tlaku. Zbývající materiál se krystalizuje z acetonitril-ethylether-hexanu. Získá se 225 mg produktu uvedeného v názvu, což je směs 1-(thiofen-2-sulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-(thiofen-2-sulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu (poměr 7:1 NMR). T.t. = 86 až 90 °C.
NMR ($CDCl_3$, δ): 2,20 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,83 & 3,91 (2s, celkem 3H), 4,80 – 4,92 (q, AB, 2H), 7,00 – 7,10 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,67 – 7,69 (m, 2H), 7,97 – 7,99 (d, 1H), 8,13 (s, 1H).

Příklad 41

Příprava 1-(fenylmethylsulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-(fenylmethylsulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

172 mg 5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu se rozpustí v 10 ml dichlormethanu a 0,2 ml triethylaminu. Přidá se 95 mg fenylmethylsulfonylchloridu. Reakční směs se míchá 36 hodin při teplotě místnosti. Dichlormethanová vrstva se promyje vodou a koncentruje za sníženého

tlaku. Zbývající materiál se lyofilizuje ve vakuu a získá se 205 mg produktu uvedeného v názvu, směsi 1-(fenylmethylsulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-(fenylmethylsulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu (poměr 2:1 NMR). T.t. = 130 °C (rozklad)

Příklad 42

Příprava 1-(n-propansulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-(n-propansulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

103 mg 5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu se rozpustí v 2 ml chloroformu a 0,1 ml triethylaminu. V ledové lázni se pomalu přidá 1-propansulfonylchlorid (0,042 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Organická vrstva se promyje studeným 0,1 N roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Chloroformová vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a koncentruje za sníženého tlaku. Zbývající materiál se ztuží z chloroform-ethylether-hexanu a získá se 128 mg (95 %) produktu uvedeného v názvu (poměr 3:2). T.t. = 96 až 100 °C.

Příklad 43

Příprava 1-(n-butansulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-(n-butansulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

103 mg 5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu se rozpustí v 2 ml chloroformu a 0,1 ml triethylaminu. V ledové lázni se pomalu přidá 1-butansulfonylchlorid (0,042 ml). Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Organická vrstva se promyje studeným 0,1 N roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Chloroformová vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a koncentruje za sníženého tlaku. Zbývající materiál se ztuží

z chloroform-ethylether-hexanu a získá se 130 mg (93 %) produktu uvedeného v názvu (poměr 3:2). T.t. = 54 až 56 °C.

Příklad 44

Příprava 1-(izopropysulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-(izopropylsulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

103 mg 5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu se rozpustí v 2 ml chloroformu a 0,1 ml triethylaminu. V ledové lázni se pomalu přidá izopropylsulfonylchlorid (0,042 ml). Reakční směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti. Organická vrstva se koncentruje za sníženého tlaku a podrobí se sloupcové chromatografii na silikagelu. Izoluje se 78 mg produktu uvedeného v názvu (poměr 1:1). T.t. = 105 až 108 °C (rozklad)

Příklad 45

1-[(N,N-dimethylamino)benzen-4-sulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol a 1-[(N,N-dimethylamino)benzen-4-sulfonyl]-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

120 mg p-(N,N-dimethylamino)benzensulfonylchloridu se přidá k 172 mg 5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu, rozpuštěném v 20 ml dichlormethanu a 0,5 ml triethylaminu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 16 hodin. Dichlormethanová vrstva se promyje vodou a 0,1 N roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a koncentruje za sníženého tlaku. Zbývající materiál se lyofilizuje ve vakuu a získá se 215 mg produktu uvedeného v názvu (poměr 1:1). T.t. = 92 až 96 °C.

NMR ($CDCl_3$, δ): 2,24 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,83 & 3,92 (2s, celkem 3H), 4,77 – 4,94 (2q, AB & A´B´, celkem 2H), 6,57 – 6,61

(m, 2H), 6,96 – 7,07 (m, 1H), 7,48 & 7,68 (2d, celkem 1H), 7,85 – 7,90 (m, 3H), 8,22 (s, 1H).

Příklad 46

Příprava N-(4-{[2-({[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenyl)močoviny

128 mg N-[4-(chlorsulfonyl)fenyl]močoviny se přidá k 191 mg sodné soli 2-[(3-methyl-4-methoxypropoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1-benzimidazolu ve směsi 0,1 ml triethylaminu a 10 ml dichlormethanacetonitrilu (50:50). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Přidá se dichlormethan (20 ml) a směs se promyje vodou a 0,1 N roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se rozpustí v minimálním množství acetonitrilu a pro krystalizaci se přidá ethylether. Krystaly se seberou a suší. Získá se 190 mg sloučeniny uvedené v názvu..
NMR ($CDCl_3$, δ): 2,03 – 2,07 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,52 – 3,54 (t, 2H), 4,05 – 4,08 (t, 2H), 4,76 – 5,00 (q, AB, 2H), 5,50 – 5,61 (široký, $-NH_2$), 6,69 (d, 1H), 7,33 – 7,37 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,97 (s, -NH-).

Příklad 47

Příprava 1-(pyridin-3-sulfonyl)-2-[[[3-methyl-4-(3-methoxypropoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

100 mg pyridin-3-sulfonylchloridu se přidá k sodné soli 190 mg 2-[[[3-methyl-4-(3-methoxypropoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu ve směsi 0,15 ml triethylaminu a 10 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Přidá se dichlormethan (20 ml) a směs se promyje vodou a 0,1 M roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se rozpustí v minimálním množství acetonitrilu

a pro srážení se přidá ethylether. Pevné látky se seberou a suší a získá se 127 mg produktu uvedeného v názvu.
NMR ($CDCl_3$, δ): 1,97 – 2,10 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,51 – 3,57 (t, 2H), 4,04 – 4,07 (t, 2H), 4,82 – 5,14 (q, AB, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,41 – 7,56 (m, 3H), 7,80 – 8,02 (dd, 2H), 8,23 – 8,87 (m, 3H), 9,34 (s, 3H).

Příklad 48

Příprava 2-(4-{[2-({[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenoxy)-N-(2-pyridyl)acetamidu

170 mg 2-[p-(chlorsulfonyl)fenoxy]-N-(2-pyridyl)acetamidu se přidá k 191 mg sodné soli 2-[[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu v dichlormethanu (15 ml) a triethylaminu (0,1 ml). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se promyje vodou. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Zbývající materiál se lyofilizuje ve vakuu a získá se 244 mg produktu uvedeného v názvu. T.t. = 78 až 81 °C (rozklad)
NMR ($CDCl_3$, δ): 2,00 – 2,10 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,52 – 3,57 (t, 2H), 4,06 – 4,10 (t, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,83 – 5,02 (q, AB, 2H), 6,67 (d, 1H), 7,07 – 7,10 (m, 3H), 7,32 – 7,49 (m, 3H), 7,70 – 7,82 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 8,14 – 8,30 (m, 4H), 8,77 (široký, NH).

Příklad 49

Příprava 1-[4-(morfolin-4-yl)fenylsulfonyl]-2-[[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

136 mg 4-[(p-chlorsulfonyl)fenyl]morfolinu se přidá k 191 mg sodné soli 2-[[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu v dichlormethanu (15 ml) a triethylaminu (0,1 ml). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se promyje vodou. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Zbývající materiál se lyofilizuje ve vakuu a získá se 224 mg produktu uvedeného v názvu. T.t. = 93 až 96 °C (rozklad).

NMR ($CDCl_3$, δ): 2,02 – 2,06 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 3,2 – 3,3 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,50 – 3,53 (t, 2H), 3,75 – 3,80 (m, 4H), 4,04 – 4,08 (t, 2H), 4,71 – 4,79 (q, AB, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,26 – 7,5 (m, 4H), 7,8 – 8,1 (m, 2H), 8,27 (d, 1H).

Příklad 50

Příprava 1-[{-2-(morfolin-4-yl)ethoxy}fenyl-4-sulfonyl]-2-[[[(4-(3-methoxypropoxy)-2-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

136 mg 4-[2-[(p-chlorsulfonyl)fenoxy]ethyl]morfolinu se přidá k 191 mg sodné soli 2-[[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu v dichlormethanu (15 ml) a triethylaminu (0,1 ml). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se promyje vodou. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Zbývající materiál se lyofilizuje ve vakuu a získá se 234 mg produktu uvedeného v názvu.
NMR ($CDCl_3$, δ): 2,05 – 2,10 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,56 (m, 4H), 2,79 – 2,82 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,53 – 3,56 (t, 2H), 3,69 – 3,72 (m, 4H), 4,07 – 4,10 (t, 2H), 4,12 – 4,15 (t, 2H), 4,81 – 4,99 (q, AB, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,36 – 7,46 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 8,21 (d, 1H).

Příklad 51

Příprava 1-(thiofen-2-sulfonyl)-2-[[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

92 mg thiofen-2-sulfonylchloridu se přidá k 191 mg sodné soli 2-[[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu v dichlormethanu (15 ml) a triethylaminu (0,1 ml). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se promyje vodou. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Zbývající materiál se lyofilizuje ve vakuu a získá se 215 mg produktu uvedeného v názvu. T.t. = 147 až 150 °C.
NMR ($CDCl_3$, δ): 2,00 – 2,08 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,53 – 3,56 (s, 3H), 4,07 – 4,10 (t, 2H), 4,83 – 5,00 (q, AB, 2H), 6,67 (d, 1H), 7,08 – 7,10 (t, 1H), 7,42 –

17.04.01

7,49 (m, 2H), 7,68 – 7,70 (d, 1H), 7,82 – 7,84 (d, 1H), 8,00 – 8,03 (m, 2H), 8,18 (d, 1H).

Příklad 52

Příprava 1-benzensulfonyl-2-[[[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

94 mg benzensulfonylchloridu se přidá k 191 mg sodné soli 2-[[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu v dichlormethanu (15 ml) a triethylaminu (0,1 ml). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se promyje vodou. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Zbývající materiál se krystalizuje z acetonitril-ethyletheru. Získá se 210 mg produktu uvedeného v názvu. T.t. = 126 až 128 °C.
NMR ($CDCl_3$, δ): 1,97 – 2,09 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,52 – 3,57 (t, 3H), 4,05 – 4,10 (t, 3H), 4,81 – 5,03 (q, AB, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,38 – 7,53 (m, 4H), 7,61 – 7,65 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,11 – 8,16 (m, 3H).

Příklad 53

Příprava 2-{4-[(5-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamidu a 2-{4-[(5-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamidu

5-Methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (344 mg) se rozpustí v 40 ml dichlormethanu a 1 ml triethylaminu. Přidá se 2-[p-(chlorsulfonyl)fenoxy]acetamid (250 mg). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zaznamenává sloupcovou chromatografií na tenké vrstvě (vyvíjecí rozpouštědlo: chloroform-acetonitril-methanol (100:10:7)). Pevná látka se sebere filtrací, promyje malým množstvím dichlormethanu a suší ve vakuu a

17.04.01

získá se 415 mg produktu uvedeného v názvu (poměr 3:2 sloučenin 5-methoxy a 6-methoxy). T.t. = 159 až 161 °C (rozklad).
NMR (DMSO-d6, δ): 2,13 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,78 & 3,88 (2s, celkem 3H), 4,56 (s, 2H), 4,82 – 5,04 (2q, AB, 2H), 7,05 – 7,18 (m, 3H), 7,34 – 7,40 (m, 1H), 7,60 – 7,90 (m, 2H), 8,12 – 8,18 (m, 2H).

Příklad 54

Příprava 2-(4-{[2-({[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenoxy)acetamidu

2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (370 mg) se rozpustí v 20 ml dichlormethanu a 1 ml triethylaminu. Přidá se 2-[p-(chlorsulfonyl)fenoxy]acetamid (250 mg). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 24 hodin. Pevná látka se sebere, promyje dichlormethanem a suší ve vakuu. Získá se 378 mg produktu uvedeného v názvu. T.t. = 162 až 166 °C (rozklad).
NMR (DMSO-d6, δ): 2,21 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 4,86 – 5,15 (q, 2H a q, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,39 – 7,58 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,97 – 8,03 (m, 2H), 8,17 (d, 2H).

Příklad 55

Příprava 2-{4-[(5-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamidu a 2-{4-[(6-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamidu

5-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (383 mg) se rozpustí v 20 ml dichlormethanu a 1 ml triethylaminu. Přidá se 2-[p-(chlorsulfonyl)fenoxy]acetamid (250 mg). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 24 hodin. Pevná látka se sebere, promyje dichlormethanem a suší ve vakuu. Získá se 413 mg produktu uvedeného v názvu (poměr 1:1). T.t. = 125 až 128 °C (rozklad).

Příklad 56

Příprava 2-(4-{[2-({[4-(3-methoxyporpoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenoxy)acetamidu

Sodná sůl 2-[[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu (382 mg) se rozpustí v dichlormethanu (45 mg) a triethylaminu (0,1 ml). Přidá se 2-[p-(chlorsulfonyl)fenoxy]acetamid (250 mg). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se promyje vodou. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Zbývající materiál se krystalizuje z acetonitril-ethyletheru. Získá se 437 mg produktu uvedeného v názvu. T.t. = 148 až 153 °C (rozklad).
NMR (DMSO-d6, δ): 1,93 – 1,97 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,83 – 5,13 (q, AB, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,41 – 7,60 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,00 – 8,02 (d, 1H), 8,16 – 8,18 (d, 2H).

Příklad 57

Příprava 1-[{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}fenyl-4-sulfonyl]-2-[(3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazolu

2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (370 mg) se rozpustí v 20 ml dichlormethanu a 1 ml triethylaminu. Přidá se [2-(morfolin-4-yl)ethoxy]fenyl-4-sulfonylchlorid (273 mg) a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Dichlormethanová vrstva se promyje bezvodým roztokem, složeným z 0,1 M NaCl a ledově studeného 0,1 roztoku hydrogenuhličitanu sodného.
Dichlormethanová vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbývající materiál se lyofilizuje a poskytne 515 mg produktu uvedeného v názvu.
NMR ($CDCl_3$, δ): 2,33 (s, 3H), 2,50 – 2,52 (m, 4H), 2,78 – 2,81 (t, 2H), 3,70 – 3,74 (m, 4H), 4,12 – 4,15 (t, 2H), 4,84 – 5,02 (q, AB, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,38 – 7,49 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 8,26 (d, 1H).

17.04.01

Příklad 58

Příprava 1-[{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}fenyl-4-sulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-[{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}fenyl-4-sulfonyl]-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

137 mg [2-(morfolin-4-yl)ethoxy]fenyl-4-sulfonylchloridu se přidá k 172 mg 5-methoxy-2-[[3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu v dichlormethanu (15 ml) a triethylaminu (0,4 ml). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se promyje vodou a vodným roztokem, který se skládá z 0,1 M NaCl a 0,1 M hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Zbývající materiál se lyofilizuje ve vakuu a získá se 224 mg produktu uvedeného v názvu (poměr 1:1).
NMR ($CDCl_3$, δ): 2,22 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,50 – 2,51 (m, 4H), 2,79 (t, 2H), 3,69 – 3,74 (m, 4H; s, 3H), 3,82 & 3,91 (2s, celkem 3H), 4,12 (t, 2H), 4,78 – 4,91 (q, AB, 2H), 6,93 – 7,08 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,68 – 7,86 (dd, 1H), 8,00 – 8,04 (m, 2H), 8,17 (s, 1H).

Příklad 59

Příprava 1-[[2-{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}fenoxy]fenyl-4-sulfonyl]-2-[(3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazolu

2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (185 mg) se rozpustí v 20 ml dichlormethanu a 0,5 ml triethylaminu. Přidá se 2-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]ethoxyfenyl-4-sulfonylchlorid (163 mg) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Dichlormethanová vrstva se promyje bezvodým roztokem, který se skládá z 1 M NaCl a 0,1 N $NaHCO_3$. Dichlormethanová vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbývající materiál se oddělí preparativním TLC. Získá se 198 mg produktu uvedeného v názvu.

17.04.01

NMR ($CDCl_3$, δ): 2,30 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 2,58 (t, 2H), 3,64 – 3,77 (m, 8H), 4,10 (t, 2H), 4,34 – 4,40 (q, 2H), 4,81 – 5,01 (q, AB, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,35 – 7,47 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,02 (d, 2H), 8,22 (d, 1H).

Příklad 60

Příprava 1-[[2-{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}ethoxy]fenyl-4-sulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-[[2-{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}ethoxy]fenyl-4-sulfonyl]-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

162 mg [2-{2-(morfolin-4-yl)ethoxy]benzen-4-sulfonylchloridu se přidá k 172 mg 5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu v dichlormethanu (15 ml) a triethylaminu (0,5 ml). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se promyje bezvodým roztokem, který se skládá z 1 M NaCl a 0,1 M hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Zbývající materiál se suší ve vakuu a získá se 254 mg produktu uvedeného v názvu (poměr 1:1).
NMR ($CDCl_3$, δ): 2,21 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,49 – 2,53 (m, 2H), 2,69 – 2,78 (m, 4H), 3,67 – 3,89 (m, 8H; s, 3H; s, 3H), 4,07 – 4,13 (m, 2H), 4,76 – 4,93 (q, AB, 2H), 6,92 – 7,00 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,65 – 7,85 (dd, 1H), 7,98 – 8,03 (m, 2H), 8,15 (s, 1H).

Příklad 61

Příprava 1-[[2-{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}ethoxy]fenyl-4-sulfonyl]-2-[[[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

Sodná sůl 2-[(3-methyl-4-methoxypropoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazolu (191 mg) se rozpustí v 20 ml dichlormethanu a 0,1 ml triethylaminu. Přidá se 2-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]ethoxyfenyl-4-sulfonylchlorid (163 mg) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Dichlormethanová vrstva se promyje bezvodým roztokem, který obsahuje 0,1 M NaCl a 0,1 N $NaHCO_3$. Dichlormethanová vrstva se suší nad

bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbývající materiál se lyofilizuje a získá se 253 mg produktu uvedeného v názvu.
NMR ($CDCl_3$, δ): 1,99 – 2,03 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,46 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,48 – 3,53 (m, 2H), 3,64 – 3,68 (m, 6H), 3,73 – 3,74 (m, 2H), 4,02 – 4,07 (m, 4H), 4,74 – 4,97 (q, AB, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,89 – 6,92 (d, 2H), 7,31 – 7,42 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,02 (d, 2H), 8,13 (d, 1H).

Příklad 62

Příprava N-(karbamoylmethyl)-2-{4-[(5-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamidu a N-(karbamoylmethyl)-2-{-[(6-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamidu

Metoda 1) 5-Methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (172 mg) se rozpustí v 20 ml dichlormethanu. Přidá se terc-butoxid sodný (55 mg) a N-(karbamoylmethyl)-2-[4-(chlorsulfonyl)fenoxy]acetamid (160 mg). Reakční směs se míchá 36 hodin při teplotě 30 °C. Reakční směs se filtruje. Filtrát se koncentruje a zpracuje diethyletherem a získají se sraženiny. Pevná látka se sebere a suší ve vakuu. Získá se 253 mg produktu uvedeného v názvu (poměr 1:1).
Metoda 2) 5-Methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (172 mg) se rozpustí v 20 ml dichlormethanu a 0,4 ml triethylaminu. Přidá se N-(karbamoylmethyl)-2-[4-(chlorsulfonyl)fenoxy]acetamid (160 mg). Reakční směs se míchá 36 hodin při teplotě 30 °C. Reakční směs se zpracuje dalšími 80 ml dichlormethanu a promyje 7% roztokem NaCl a 0,1 N roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Dichlormethanová vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbývající materiál se lyofilizuje a získá se 231 mg produktu uvedeného v názvu (poměr 1:1).
NMR (DMSO-d6, δ): 2,14 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,34 (široký, -NH, -NH2), 3,66 (d, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 4,81 – 5,08 (q, AB, 2H), 7,05 – 7,22 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,14 – 8,18 (m, 2H), 8,32 (s, 1H).

Příklad 63

17.04.01

Příprava N-(karbamoylmethyl)-2-(4-{[2-({[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenoxy)acetamidu

2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (185 mg) se rozpustí v 20 ml dichlormethanu a 0,5 ml triethylaminu a přidá se N-(karbamoylmethyl)-2-[4-(chlorsulfonyl)fenoxy]acetamid (158 mg). Reakční směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidá dichlormethan (100 ml). Reakční směs se promyje nasyceným roztokem NaCl a 0,1 N roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Dichlormethanová vrstva se oddělí a suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Dichlormethan se odpaří za sníženého tlaku a získá se sirupový materiál, který se lyofilizuje ve vakuu. Získá se 237 mg produktu uvedeného v názvu.
NMR (DMSO-d6, δ): 2,23 (s, 3H), 3,36 (široký, -NH2, -NH), 3,66 (d, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,84 – 5,17 (m, 2H a q, AB, 2H), 6,99 – 8,35 (m, 10H, aromatický H).

Příklad 64

Příprava N-(karbamoylmethyl)-2-(4-{[2-({[4-(3-methoxyporpoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenoxy)acetamidu

Sodná sůl 2-[[[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu (190 mg) se rozpustí v 20 ml dichlormethanu a 0,5 ml triethylaminu a přidá se N-(karbamoylmethyl)-2-[4-(chlorsulfonyl)fenoxy]acetamid (160 mg). Reakční směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidá dichlormethan (100 ml). Reakční směs se promyje nasyceným roztokem NaCl a 0,1 N roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Dichlormethanová vrstva se oddělí a suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Dichlormethan se odpaří za sníženého tlaku a získá se sirupový materiál, který se lyofilizuje ve vakuu. Získá se 215 mg produktu uvedeného v názvu.
NMR (DMSO-d6, δ): 1,94 – 1,97 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 3,67 (d, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,84 – 5,14 (q, AB, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,42 – 7,55 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,18 (d, 2H).

17.04.01

Příklad 65

Příprava 1-[(benzotriazol-1-yl)methyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-[(benzotriazol-1-yl]methyl]-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

5-Methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (172 mg) se rozpustí v 20 ml dichlormethanu. Přidá se terc-butoxid sodný (55 mg) a 1-(chlormethyl)-1H-benzitriazol (85 mg). Reakční směs se míchá při teplotě 30 °C 3 dny. Analýza TLC (vyvíjecí rozpouštědlo; chloroform-methanol 15:1) vykazuje hlavní jeden spot 1-[(benzotriazol-1-yl)methyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu navíc než 5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol. Produkt uvedený v názvu se čistí přípravnou chromatografií na tenké vrstvě. Získá se 195 mg produktu, směsi 1-[(benzotriazol-1-yl)methyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 1-[(benzotriazol-1-yl)methyl]-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu (poměr 3:2). NMR ($CDCl_3$, δ): 2,21 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,79 & 3,86 (2s, celkem 3H), 4,85 – 5,08 (q, AB, 2H), 6,65 (d, 2H, N-CH_2-N), 6,89 – 8,12 (m, 8H).

Příklad 66

Příprava 1-[(benzotriazol-1-yl)methyl-2-[[[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

Sodná sůl 2-[[[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu (190 mg) se rozpustí v 20 ml dichlormethanu. Přidá se 1-(chlormethyl)-1H-benzotriazol (85 mg). Reakční směs se míchá při teplotě 30 °C tři dny. Analýza TLC vykazuje jeden spot produktu. Reakční směs se filtruje. Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a zpracuje ethyl ether-heptanem pro srážení. Sražené pevné látky se seberou a suší a získá se čistý 1-[(benzotriazol-1-yl)methyl-

17.04.01

2-[[[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (212 mg).

NMR ($CDCl_3$, δ): 2,05 – 2,08 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,86 – 5,16 (q, AB, 2H), 6,69 – 6,70 (d, 2H, N-CH_2-N), 7,00 – 8,15 (m, 10H).

Příklad 67

Příprava diethyl [5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazol-1-yl]fosfátu

5-Methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (172 mg) se rozpustí v 50 ml dichlormethanu a 0,5 ml triethylaminu. Přidá se diethylchlorfosfát (87 mg). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Reakční směs se dvakrát promyje nasyceným roztokem NaCl a 0,1 N roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Dichlormethanová vrstva se odstraní za sníženého tlaku a získá se sirupový materiál, 215 mg produktu. Sirupový produkt se pomalu rozkládá.

NMR ($CDCl_3$, δ): 1,28 – 1,38 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,20 – 4,28 (m, 4H), 4,27 – 4,87 (q, AB, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).

Chemická stabilita

Chemická stabilita sloučenin podle vynálezu byla sledována kineticky při nízkých koncentracích při 37 °C v pufrovém roztoku složeném 0,2 M NaCl, 50 mM fosforečnanu sodného, pH 7,4, 2% hovězího albuminu, 5-10% methanolu. Sloučeniny příkladů 1 a 19 byly měřeny a nalezen poločas života ($t_{1/2}$) 3 hodiny ± 0,5 hodiny, respektive 3,5 hodiny ±0,3 hodiny. Sloučenina příkladu 1 má mírně vyšší rozpustnost ve vodném pufru než sloučenina příkladu 19. Bylo zjištěno že rozpustnost těchto sloučenin ovlivňuje jejich rychlost hydrolýzy.

Stabilita těchto sloučenin vůči kyselině byla zkoumána v 95% methanolu obsahujícím 0,1 N HCl. Přibližně 90 % sloučeniny příkladu 1 bylo ještě neporušeno (bez rozkladu) po 2,25 hodinách v roztoku.

17.04.01

Biologická zkouška

Inhibice aktivity ATPasy se měří za použití vepřového gastrického měchýřku. Gastrická H,K-ATPasa (10 μg) se inkubuje při teplotě 37 °C v roztoku (1 ml) skládajícího se z 0,25 M sacharózy, 20 mM Pipes/Tris, pH 7,4, 0,15 M KCl, 2 mM $MgCl_2$, valinomycinu 2 μg/ml a různých koncentrací sloučenin podle vynálezu. V časových intervalech se přidá ATP (do 2 mM) a inkubuje se 15 minut a měří se množství uvolněného fosforečnanového iontu. Jako kontrolní pokus se použije léčivo známé ve stavu techniky bez labilní struktury na benzimidazolovém dusíku (například OMEPRAZOL nebo LANSOPRAZOL) pro měření inhibice aktivity enzymu. Na počátku (před jejím podrobením hydrolýze) se vzorky mající 10, 20, 50 a 100 μM sloučeniny z příkladu 1 neúspěšně inhibovaly aktivitu enzymu. Nicméně po 80 minutách vzorek mající 10 μM sloučeniny příkladu 1 inhiboval 10 % a vzorek mající 50 μM inhiboval 50 %. Ve vzorcích majících 10 μM OMEPRAZOLU (kontrola) a 10 μM sloučeniny byla stejná inhibice dosažena po 5,75 hodinách hydrolýzy.

Relativní koncentrace plazmy omeprazolu u samců krys

Ke stanovení koncentrace OMEPRAZOLU v plazmě se použili dospělí samci krys Sprague-Dawley. Všechny krysy byly zbaveny potravy po 1 den, nikoliv však vody. Samcům krys (hmotnost 250 až 270 g) se orálně podaly sloučeniny z příkladů (2 mg/kg hmotnosti krysy) a v časových intervalech se odebíraly vzorky krve (0,3 ml). Vzorky krve se odstředily a odebrala se plazma. Plazma se extrahovala 0,5 ml dichlormethanu. Dichlormethanová vrstva se odpařila vháněním směsi dusík/vzduch. Vzniklé materiály se rozpustily v 0,5 ml 40% acetonitrilu v 10 mM fosfátového pufru (pH 7,4). Množství OMEPRAZOLU se určilo analýzou HPLC. Jako kontrola se orálně podal OMEPRAZOL (4 mg/kg hmotnosti krysy).

17.04.01

Tabulka 3: Relativní koncentrace OMEPRAZOLU uvolněného v plazmě (libovolná jednotka)

min.	Příklad 29	Příklad 33	Příklad 37	omeprazol
20	4,5	2,5	1,67	28
40	14	34	14,36	4
60	8,5	13	3,5	2
80	3,5	4	1,88	1
100	2,5	2	1,88	N/D*
120	1,875	2	1,5	N/D*
140	0,625	1,5	1,5	
160	0,6	1	1	
180	0,6	1	1	
210	1,5	1	0,7	
240	0,5	1	0,7	
270	0,5	0,5	0,7	
300	0,2	0,5	0,4	
330	0,1	0,3	0,2	
360	0,05	0,3	0,1	
390	N/D	0,2	0,1	
430		0,1	N/D	

*N/D: nedektovatelé

Časový průběh inhibičního účinku na sekreci žaludeční kyseliny samců krys při vědomí

Použijí se samci krys Soragué-Dawley. OMEPRAZOL (2 mg) nebo sloučenina z příkladu 33 (1 mg) se resuspendujív 1 ml 15% cukru a 20 mM pufru fosforečnanu sodného, pH 7,4. Orálně se podají OMEPRAZOL nebo sloučenina z příkladu 33 (1 mg/kg). V časových intervalech (2, 3,5 a 5 hodin) se incizuje břicho krysy a vrátník se podváže pod mírnou anestézií etherem. Ke stimulaci kyseliny se intravenózně injektuje histamin (2 mg/kg). Břicho se poté bezprostředně uzavře. Po jedné hodině se odstraní žaludek po podvázání ezofágu. Gastrická šťáva se sebere a kyselina se kvantifikuje titrací za použití roztoku 0,1 N NaOH. Jako kontrolní pokus se orálně podá 1 ml 15% cukru a 20 mM roztoku fosfátového pufru bez jakýchkoliv dalších

17.04.01

sloučenin (inhibitory). Výstup kyseliny se kvantifikuje stejným způsobem jak je popsáno shora a ukazuje na maximální histaminem stimulovanou sekreci žaludeční kyseliny. Procentuální inhibice se počítá z frakční odezvy vyvolané testovanou sloučeninou a kontrolním pokusem. Další výpočty jsou založeny na průměrných odezvách ze 3 až 4 krys.

Tabulka 4: Inhibice sekrece žaludeční kyseliny v časových intervalech

Časový průběh	OMEPRAZOL (2 mg/kg, p.o.))	Příklad 33 (1 mg/kg, p.o.)
2 hodiny	90 %	84 %
3,5 hodiny	46 %	71 %
5 hodin	45 %	91 %

Sloučeniny příkladu 33 vykazují dlouhé trvání inhibice ve srovnání s OMEPRAZOLEM. Maximální inhibice sloučeninou z příkladu 33 se získala po 5 hodinách, která vykazuje, že sloučenina podle vynálezu je kontinuálně konvertována na odpovídající PPI in vivo a inhibuje vylučování sekrece žaludeční kyseliny.

17.04.01

PV 2001-457

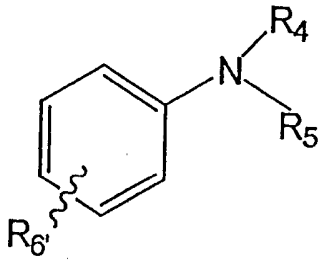
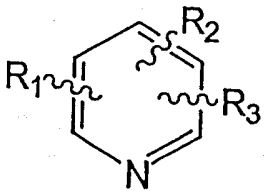
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce 1

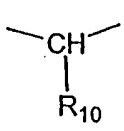
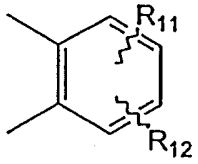
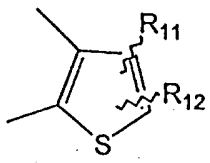
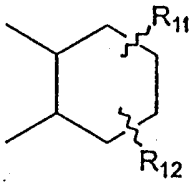
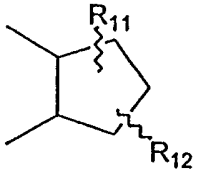
$$Het_1\text{-}X\text{-}S(O)\text{-}Het_2$$

kde

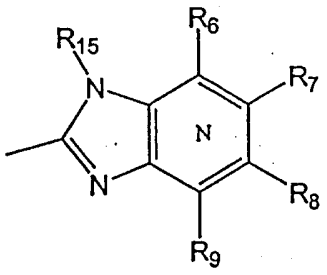
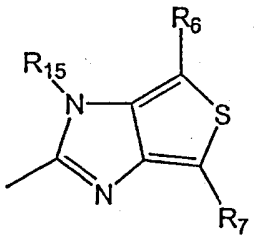
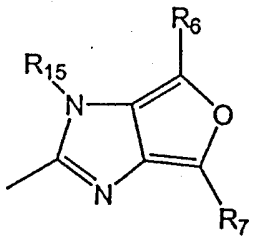
Het_1 se zvolí z následujících vzorců

X se zvolí ze vzorců

a Het_2 se zvolí ze vzorců

17.04.01

kde N v benzimidazolové části znamená, že jeden z atomů uhlíku může být vyměněn za nesubstituovaný atom N;

R_1, R_2 a R_3 se nezávisle zvolí ze souboru, zahrnuje vodík, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, fluorem substituovaný alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, fluorem substituovanou alkoxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, fluorem substituovanou alkylthioskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyalkoxyskupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylaminoskupinu a dialkylaminoskupinu, kde každá alkylová skupina v uvedených alkylamino a dialkylaminoskupinách obsahuje 1 až 10 atomů uhlíku, atom halogenu, fenyl, alkylem substituovaný fenyl, alkoxy substituovaný fenyl, fenylalkoxyskupinu, kde každá alkylová skupina v uvedeném alkyl substituovaném fenylu, alkoxy substituovaném fenylu a fenylalkoxyskupině má 1 až 10 atomů uhlíku, piperidinoskupinu, morfolinoskupinu nebo dvě z R_1, R_2 a R_3 skupin tvoří 5 nebo 6-členný kruh obsahující 0 nebo 1 heteroatom vybraný z N, S, a O;

R_4 a R_5 se nezávisle zvolí ze souboru, který zahrnuje vodík, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, fluorem substituovaný alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, fenylalkyl, naftylalkyl a heteroarylalkyl, kde alkyl v uvedené fenylalkylové, naftylalkylové a heteroarylalkylové skupině má 1 až 10 atomů uhlíku;

R_6 je vodík, halogen, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, fluorem substituovaný alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo fluorem substituovaná alkoxyskupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku;

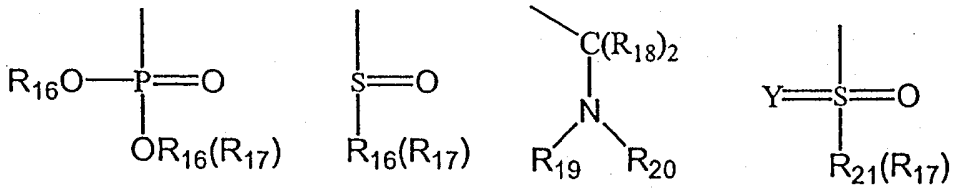
R_6 až R_9 znamená nezávisle vodík, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, halogenem substituovaný alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, halogenem substituovanou alkoxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkylkarbonyl, alkoxykarbonyl, kde alkylová skupina v uvedeném alkylkarbonylu a alkoxykarbonylu obsahuje 1 až 10 atomů uhlíku, oxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, nebo kterýkoliv ze symbolů R_6 až R_9 může tvořit kruh, který může případně obsahovat heteroatom vybraný z N, O a S a uvedený kruh může být dále substituován;

R_{10} je atom vodíku, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku nebo R_{10} může společně s R_3 tvořit alkylenový řetězec;

R_{11} a R_{12} se nezávisle zvolí ze souboru, který zahrnuje vodík, halogen, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku a halogen substituovaný alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku;

R_{15} se zvolí ze vzorců uvedených dále

17.04.01



kde

R_{16} je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, morfolinoskupina, piperidinoskupina, fenyl, naftyl nebo heteroaryl obsahující 1 až 3 heteroatomy vybrané z N, O nebo S, kde uvedená morfolinoskupina, piperidinoskupina, fenyl, naftyl nebo heteroaryl je nesubstituována nebo je substituována 1 až 5 skupinami R_{17};

R_{17} je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, halogenem substituovaný alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, halogenem substituovaná alkoxyskupina s 1 až 10 atomy uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, halogenem substituovaná alkylthioskupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxykarbonyl obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, halogenem substituovaný alkoxykarbonyl obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, F, Cl, Br, I, NO_2, CN, OCOalykl, NH_2, alkylaminoskupina a dialkylaminoskupina, kde v uvedené skupině OCOalkyl, alkylamino a dialkylaminoskupině obsahuje alkylová skupina 1 až 10 atomů uhlíku, ureidyl, guanidinyl, karbamoyl, N-substituovaný karbamoyl, alkylkarbonyl obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, (alkoxykarbonyl)alkoxyskupinu, kde každá alkoxyskupina obsahuje 1 až 10 atomů uhlíku, (alkoxykarbonyl)alkylovou skupinu, kde každá alkylová nebo alkoxylová skupina obsahuje 1 až 10 atomů uhlíku, (karbamoyl)alkoxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, (N-alkylkarbamoyl)alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, (N,N-dialkylkarbamoyl)alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, (N-substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoyl)poly(alkoxy)skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, (N-substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoyl)alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, [N-(heteroaryl)karbamoyl]alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, [N-(heteroaryl)karbamoyl]alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, [N-(substituovanou heteroaryl)karbamoyl]alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, [N-(substituovanou aryl)karbamoyl]alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, poly(alkoxy)skupinu, kde každá uvedená alkoxylová

17.04.01

skupina obsahuje 1 až 10 atomů uhlíku, cyklickou polyalkoxyskupinu (jako je část crown etheru), guanidinylovou skupinu, ureidoskupinu, dialkylamino-poly(alkoxy)skupinu, [N-karbamoylalkyl)karbamoyl]alkoxyskupinu, [N-(karbamoylalkyl)karbamoyl]alkylovou skupinu, [N-[[N-(heteroaryl)karbamoyl]alkyl]karbamoyl]alkoxyskupinu, [N-[[N-(substituovanou heteroaryl)karbamoyl]alkyl]karbamoyl]alkoxyskupinu, (sulfonáto)alkyl, (sulfonáto)alkoxyskupinu, N-[(sulfonáto)alkyl]amidoskupinu, substituovanou maleinimidoskupinu, (substituovanou)sukcinimidoskupinu [(trialkyl)amonium]alkoxyskupinu;

R_{18} se nezávisle zvolí ze souboru, který zahrnuje H, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku a fenyl;

R_{19} a R_{20} se nezávisle zvolí ze souboru, který zahrnuje H, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, halogenem substituovaný alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, nebo R_{19} a R_{20} spolu s atomem N mohou tvořit 4 až 10 členný kruh, který může obsahovat jeden nebo více heteroatomů vybraných z N, O nebo S, přičemž N-heteroatom je nesubstituován nebo je substituován alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, nebo arylovou nebo heteroarylovou skupinou, a

R_{21} je alkyl, (aryl)alkyl, (heteroaryl)alkyl, fenyl, naftyl nebo heteroaryl obsahující 1 až 3 heteroatomy nezávisle vybrané z N, O nebo S, přičemž uvedená fenylová, naftylová nebo heteroarylová skupina je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1 až 5 skupinami R_{17},

Y je O nebo $=NR_{16}$,

nebo farmaceuticky přijatelných solí uvedených sloučenin.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde Het_1 znamená substituovanou pyridylovou skupinu.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde Het_2 znamená substituovanou benzimidazolovou skupinu.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde X znamená CH_2 skupinu.

5. Sloučenina podle nároku 1, kde R_{15} znamená $R_{16}(R_{17})SO$-.

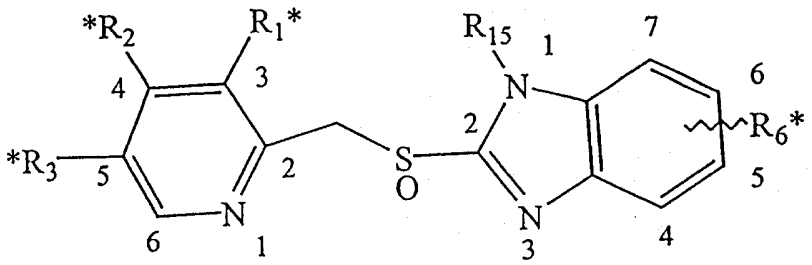
17.04.01

6. Sloučenina podle nároku 1, kde R_{15} znamená $-C(R_{18})_2-N(R_{19}R_{20})$.

7. Sloučenina podle nároku 1, kde R_{15} je $SO_2(R_{21})(R_{17})$

8. Sloučenina podle nároku 7, kde R_{21} je fenyl, pyridyl, thiofenyl, thiazolyl nebo imidazolyl.

9. Sloučenina obecného vzorce



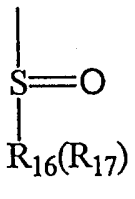
kde R_6^* je H, methoxyskupina nebo difluormethoxyskupina v 5 nebo 6 poloze benzimidazolové části;

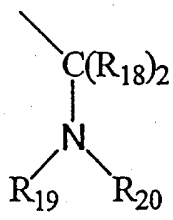
R_1^* je methyl, methoxyskupina nebo chlor;

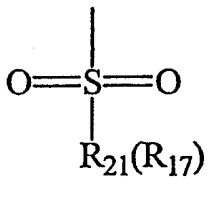
R_2^* je methoxyskupina, 2,2,2-trifluorethoxyskupina, 4-morfolinoskupina, ethylthioskupina nebo (2,2,3,3,4,4,4-heptafluoroktyl)oxyskupina;

R_3^* je H nebo methyl a

R_{15} se zvolí ze souboru, který zahrnuje struktury následujících vzorců







kde

R_{16} je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, morfolinoskupina, piperidinoskupina, fenyl, naftyl nebo heteroaryl obsahující 1 až 3 heteroatomy vybrané z N, O nebo S, kde

17.04.01

uvedená morfolinoskupina, piperidinoskupina, fenyl, naftyl nebo heteroaryl je nesubstituována nebo je substituována 1 až 5 skupinami R_{17};

R_{17} je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, halogenem substituovaný alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, halogenem substituovaná alkoxyskupina s 1 až 10 atomy uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, halogenem substituovaná alkylthioskupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxykarbonyl obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, halogenem substituovaný alkoxykarbonyl obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, F, Cl, Br, I, NO_2, CN, OCOalykl, NH_2, alkylaminoskupina a dialkylaminoskupina, kde v uvedené skupině OCOalkyl, alkylamino a dialkylaminoskupině obsahuje alkylová skupina 1 až 10 atomů uhlíku, dále R_{17} zahrnuje ureidyl, guanidinyl, karbamoyl, N-substituovaný karbamoyl, alkylkarbonyl obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, (alkoxykarbonyl)alkoxyskupinu, kde každá alkoxyskupina obsahuje 1 až 10 atomů uhlíku, (alkoxykarbonyl)alkylovou skupinu, kde každá alkylová nebo alkoxylová skupina obsahuje 1 až 10 atomů uhlíku, (karbamoyl)alkoxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, (N-alkylkarbamoyl)alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, (N,N-dialkylkarbamoyl)alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, (N-substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoyl)poly(alkoxy)skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, (N-substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoyl)alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, [N-(heteroaryl)karbamoyl]alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, [N-(heteroaryl)karbamoyl]alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, [N-(substituovanou heteroaryl)karbamoyl]alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, [N-(substituovanou aryl)karbamoyl]alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, poly(alkoxy)skupinu, kde každá uvedená alkoxylová skupina obsahuje 1 až 10 atomů uhlíku, cyklickou polyalkoxyskupinu (jako je část crown etheru), guanidinylovou skupinu, ureidoskupinu, dialkylamino-poly(alkoxy)skupinu, [N-karbamoylalkyl)karbamoyl]alkoxyskupinu, [N-(karbamoylalkyl)karbamoyl]alkylovou skupinu, [N-[[N-(heteroaryl)karbamoyl]alkyl]karbamoyl]alkoxyskupinu, [N-[[N-(substituovanou heteroaryl)karbamoyl]alkyl]karbamoyl]alkoxyskupinu, [(tri-alkyl)amonium]alkoxyskupinu, (sulfonáto)alkyl, (sulfonáto)alkoxyskupinu, N-[(sulfonáto)alkyl]amidoskupinu, substituovanou maleinimidoskupinu, (substituovanou)sukcinimidoskupinu;

R_{18} se nezávisle zvolí ze souboru, který zahrnuje H, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku a fenyl;

R_{19} a R_{20} se nezávisle zvolí ze souboru, který zahrnuje H, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, halogenem substituovaný alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, nebo R_{19} a R_{20} spolu s atomem N mohou tvořit 4 až 10 členný kruh, který může obsahovat jeden nebo více heteroatomů vybraných z N, O nebo S, přičemž N-heteroatom je nesubstituován nebo je substituován alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, nebo arylovou nebo heteroarylovou skupinou, a

R_{21} je (aryl)alkyl, (heteroaryl)alkyl, fenyl, naftyl nebo heteroaryl obsahující 1 až 3 heteroatomy nezávisle vybrané z N, O nebo S, přičemž uvedená fenylová, naftylová nebo heteroarylová skupina je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1 až 5 skupinami R_{17},

nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny.

10. Sloučenina podle nároku 9, kde R_{15} je $R_{16}(R_{17})SO$-.

11. Sloučenina podle nároku 10, kde $R_{16}(R_{17})$ je fenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný skupinou R_{17}.

12. Sloučenina podle nároku 11, kde R_{17} se zvolí ze souboru, který zahrnuje Cl, Br, F, nižší alkyl, nižší alkoxyskupinu, trifluormethyl, trifluormethoxyskupinu, di-(nižší alkyl)aminoskupinu a nižší alkoxykarbonyl, kde výrazy nižší alkyl a nižší alkoxyskupina definují skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

13. Sloučenina podle nároku 11, kde R_{16} je nesubtituován nebo kde R_{17} se zvolí z Cl, Br, F, methoxyskupiny, trifluormethylu, trifluormethoxyskupiny, dimethylaminoskupiny a ethoxykarbonylu.

14. Sloučenina podle nároku 9, kde R_{15} je $R_{19}R_{20}N$-$C(R_{18})_2$.

15. Sloučenina podle nároku 14, kde R_{18} je H nebo nižší alkyl a $R_{19}R_{20}N$ představuje di-(nižší alkyl)aminoskupinu, N-sukcinimidyl, N-morfolinyl, N-piperidinyl, N-(N-4-methyl)hexahydropyrazinyl, N,N-fenyl,methylaminoskupinu, N-tetrahydropyrrolyl nebo N-(benzotriazol-1-yl) kde nižší alkyl obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku.

16. Sloučenina podle nároku 15, kde $R_{19}R_{20}N$ znamená dimethylaminoskupinu, N-morfolinoskupinu a N-piperidinylovou skupinu.

17. Sloučenina podle nároku 9, kde R_{15} znamená $R_{21}(R_{17})SO_2$-.

18. Sloučenina podle nároku 17, kde $R_{21}(R_{17})$ je fenyl, thienyl nebo pyridyl, substituovaný nebo nesubstituovaný skupinou R_{17}.

19. Sloučenina podle nároku 18, kde R_{17} se zvolí ze souboru, který zahrnuje Cl, Br, F, nižší alkyl, nižší alkoxyskupinu, trifluormethyl, trifluormethoxyskupinu, di-(nižší alkyl)aminoskupinu, nižší alkoxykarbonylovou skupinu, karbamoyl, guanidinyl, ureidoyl, (karbamoyl)alkoxyskupinu, [N-(heteroaryl)karbamoyl]alkoxyskupinu, morfolinyl, (morfolinyl-4-yl)alkoxyskupinu, [(morfolinyl-4-yl)alkoxy]alkoxyskupinu, (di-(nižší alkyl)amino)alkoxyskupinu, [N-[(karbamoyl)alkyl]karbamoyl]alkoxyskupinu, poly(alkoxyskupinu), sodium(sulfonáto)alkoxyskupinu, (trimethylamonium)alkoxyskupinu a cyklickou tetra- nebo penta-ethylenoxyskupinu, kde výrazy nižší alkyl a nižší alkoxyskupina definují skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

20. Sloučenina podle nároku 18, kde R_{21} je nesubstituován nebo kde R_{17} se zvolí ze souboru, který zahrnuje Cl, Br, F, nižší alkyl, nižší alkoxyskupinu, trifluormethyl, di-(nižší alkyl)aminoskupinu, nižší alkoxykarbonylovou skupinu, karbamoyl, guanidinyl, ureidoyl, (karbamoyl)methoxyskupinu, [N-(pyridyl)karbamoyl]methoxyskupinu, morfolinyl, (morfolinyl-4-yl)alkoxyskupinu, [(morfolinyl-4-yl)alkoxy]alkoxyskupinu, 2-(dimethylamino)ethoxyskupinu, [N-[(karbamoyl)methyl]karbamoyl]methoxyskupinu, poly(alkoxyskupinu) a cyklickou tetra- nebo penta-ethylenoxyskupinu, kde výrazy nižší alkyl a nižší alkoxyskupina definují skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

21. Sloučenina podle nároku 9, vybraná ze souboru, který zahrnuje:
1-benzensulfonyl-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-benzensulfonyl-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-benzensulfonyl-5-difluoromethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-benzensulfonyl-6-difluoromethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-benzensulfonyl-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'-trifluoroethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-(p-chlorbenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-(p-chlorbenzensulfonyl)-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-(p-chlorbenzensulfonyl)-5-difluoromethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-(p-chlorbenzensulfonyl)-6-difluoromethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-(p-chlorbenzensulfonyl)-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'-trifluoroethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-(p-brombenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-(p-brombenzensulfonyl)-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-(p-brombenzensulfonyl)-5-difluoromethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-(p-brombenzensulfonyl)-6-difluoromethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-(p-brombenzensulfonyl)-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'-trifluoroethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-(p-fluorobenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-(p-fluorobenzensulfonyl)-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

17.04.01

1-(p-fluorbenzensulfonyl)-5-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-fluorbenzensulfonyl)-6-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-fluorbenzensulfonyl)-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'-trifluorethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-methylbenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-methylbenzensulfonyl)-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-methylbenzensulfonyl)-5-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-methylbenzensulfonyl)-6-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-methylbenzensulfonyl)-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'-trifluorethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-methoxybenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-methoxybenzensulfonyl)-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-methoxybenzensulfonyl)-5-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-methoxybenzensulfonyl)-6-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-methoxybenzensulfonyl)-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'-trifluorethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(3-trifluormethylbenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(3-trifluormethylbenzensulfonyl}-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(3-trifluormethylbenzensulfonyl)-5-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(3-trifluormethylbenzensulfonyl)-6-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

17.04.01

1-(3-trifluormethylbenzensulfonyl)-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'-trifluorethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl)-1H-benzimidazol,
1-(p-trifluormethoxybenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-trifluormethoxybenzensulfonyl)-6-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-trifluormethoxybenzensulfonyl)-5-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-trifluormethoxybenzensulfonyl)-6-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-trifluormethoxybenzensulfonyl)-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'trifluorethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-dimethylaminobenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-dimethylaminobenzensulfonyl)-5-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-dimethylaminobenzensulfonyl)-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'-trifluorethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-ethoxykarbonylbenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(p-ethoxykarbonylbenzensulfonyl)-2-[(3-methyl-4-(2',2',2'-trifluorethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(pyridin-3-sulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(pyridin-3-sulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(pyridin-3-sulfonyl)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(pyridin-3-sulfonyl)-5-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(pyridin-3-sulfonyl)-6-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[4-((morfolin-4-yl)fenyl]sulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-[4-[(morfolin-4-yl)fenyl]sulfonyl]-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,

N-[4-[[5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]benzimidazol-1-yl]sulfonyl]fenyl]močovina,

N-[4-[[6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]benzimidazol-1-yl]sulfonyl]fenyl]močovina,

N-(4-{[2-({[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenyl)močovina,

N-(4-{[2-({[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenyl)močovina,

N-(4-{[2-{[(3,4-di(methoxy)-2-pyridyl)methyl] sulfinyl}-5-(difluormethoxy)benzimidazol-1-yl] sulfonyl}fenyl)močovina,

N-(4-{[2-{[(3,4-di(methoxy)-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}-6-(difluormethoxy)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenyl)močovina,

15-{[2-({[4-(3-methoxypropoxy-3-methyl-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-tridekahydrobenzo[a] [15] annulen,

15-{[2-({[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]-sulfonyl}-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-tridekahydrobenzo[a] [15]annulen,

15-[(5-methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2- pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-tridekahydrobenzo[a] [15]annulen,

15-[(6-methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-tridekahydrobenzo[a] [15]annulen,

15-[(5-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-tridekahydrobenzo[a] [15]annulen,

15-[(6-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-tridekahydrobenzo[a][15]annulen,

2-{4-[(5-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamid,

2-{4-[(5-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}-benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamid,

N-(karbamoylmethyl)-2-{4-[(5-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamid,

2-{4-[(6-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamid,

17.04.01

2-{4-[(6-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamid,

N-(karbamoylmethyl)-2-{4-[(6-methoxy-2-{[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamid,

2-(4-{[2-({[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenoxy)acetamid,

2-(4-{(2-({[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenoxy)-N-(2-pyridyl)acetamid,

N-(karbamoylmethyl)-2-(4-{[2-({[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl}-sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenoxy)acetamid,

2-{4-[(5-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamid,

2-{4-[(5-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamid,

N-(karbamoylmethyl)-2-{4-[(5-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamid,

2-{4-[(6-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamid,

2-{4-[(6-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}-N-(2-pyridyl)acetamid,

N-(karbamoylmethyl)-2-{4-[(6-(difluormethoxy)-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl}benzimidazol-1-yl)sulfonyl]fenoxy}acetamid,

2-(4-{[2-({[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenoxy)acetamid,

2-(4-{[2-({[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazol-1-yl]sulfonyl}fenoxy)-N-(2-pyridyl)acetamid,

N-(karbamoylmethyl)-2-(4-{[2-({[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl}-sulfinyl)benzimidazol-1-yl] sulfonyl}fenoxy)acetamid,

1-[[4-{3-(morfolin-4-yl)propoxy}fenyl]sulfonyl]-5-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl] sulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-[[4-{3-(morfolin-4-yl)propoxy}fenyl]sulfonyl]-6-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-[[4-{3-(morfolin-4-yl)propoxy}fenyl]sulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-[[4-{3-(morfolin-4-yl)propoxy}fenyl]sulfonyl]-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[[4-{3-(morfolin-4-yl)propoxy}fenyl]sulfonyl]-2-[(3-methyl-4-methoxypropoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[[4-{3-(morfolin-4-yl)propoxy}fenyl]sulfonyl]-2-[(3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[4-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]fenylsulfonyl]-2-[[[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[4-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]fenylsulfonyl]-5-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[4-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]fenylsulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]]-1H-benzimidazol,
1-[4-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]fenylsulfonyl]-6-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[4-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]fenylsulfonyl]-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]]-1H-benzimidazol,
1-[4-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]fenylsulfonyl]-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[{(N,N-dimethylamino)methyl}benzen-4-sulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[2-acetamido-4-methyl-5-thiazolylsulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(thiofen-2-sulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[{(N,N-dimethylamino)methyl}benzen-4-sulfonyl]-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[2-acetamido-4-methyl-5-thiazolylsulfonyl]-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(thiofen-2-sulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(thiofen-2-sulfonyl)-2-[[[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(thiofen-2-sulfonyl)-5-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-(thiofen-2-sulfonyl)-6-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(thiofen-2-sulfonyl)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(fenylmethylsulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[(N,N-dimethylamino)benzen-4-sulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(fenylmethylsulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[(N,N-dimethylamino)benzen-4-sulfonyl]-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(pyridin-3-sulfonyl)-2-[[(3-methyl-4-methoxypropoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[4-(morfolin-4-yl)fenylsulfonyl]-2-[[[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-benzensulfonyl-2-[[(3-chlor-4-morfolin-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-5-methoxy-(1H)-benzimidazol,
1-benzensulfonyl-2-[[[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-benzensulfonyl-2-[(3-methoxyfenyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-benzensulfonyl-2-[(3-methoxyfenyl)methylsulfinyl]imidazolo[5,4c]pyridin,
1-benzensulfonyl-2-[(3-methoxyfenyl)methylsulfinyl]imidazolo[4,5c]pyridin,
1-benzensulfonyl-2-[(3-methoxyfenyl)methylsulfinyl]-5-nitrobenzimidazol,
1-benzensulfonyl-2-[{2-(dimethylamino)fenyl}methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-benznesulfonyl-2-[[[4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)oxy]-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-thieno[3,4-d]imidazol,
1-[4-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]fenylsulfonyl]-2-[(3-methoxyfenyl)methylsulfinyl]imidazolo[5,4-c]pyridin,
1-[4-[2-(morfolin-4-yl)ethoxy]fenylsulfonyl]-2-[{2(dimethylamino)fenyl}methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[[2-{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}ethoxy]fenyl-4-sulfonyl]-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,

1-[[2-{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}ethoxy]fenyl-4-sulfonyl]-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[[2-{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}ethoxy]fenyl-4-sulfonyl]-2-[[[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[[2-{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}ethoxy]fenyl-4-sulfonyl]-5-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1Hbenzimidazol,
1-[[2-{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}ethoxy]fenyl-4-sulfonyl]-6-(difluormethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-[[2-{2-(morfolin-4-yl)ethoxy}ethoxy]fenyl-4-sulfonyl]- 2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(benzotriazol-1-yl)methyl-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(benzotriazol-1-yl)methyl-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(benzotriazol-1-yl)methyl-2-[[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimídazol,
diethyl [5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]benzimidazol-1-yl]fosfát,
1-(4-acetaminobenzensulfonyl)-5-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
1-(4-acetaminobenzensulfonyl)-6-methoxy-2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol.

22. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku a proléčivo inhibitoru protonové pumpy podle nároku 1.

23. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku a proléčivo inhibitoru protonové pumpy podle nároku 9.

24. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku a proléčivo inhibitoru protonové pumpy podle nároku 21.

25. Farmaceutický prostředek podle nároku 22, 23 nebo 24, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený prostředek obsahuje kapalinu upravenou pro podání injekce savci, kde uvedená kapalina má pH nepřevyšující 8,5 pH jednotek.

26. Sloučenina podle nároku 1, kde Het_1 je m-methoxyfenyl.