

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.06.2000**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.06.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/181898**
(33) Země priority: **JP**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.04.2002**
(Věstník č. 4/2002)
(86) PCT číslo: **PCT/JP00/04213**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/00570**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 4412

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 271/28

C 07 C 269/06

C 07 D 277/34

C 07 D 417/12

//(A 61 K 31/427, A 61 P 3/10)

(71) Přihlašovatel:

SANKYO COMPANY LIMITED, Tokyo, JP;

(72) Původce:

Kishi Naoyuki, Hiratsuka-shi, JP;
Nakamura Yoshitaka, Hiratsuka-shi, JP;
Abe Narumi, Hiratsuka-shi, JP;
Takebayashi Toyonori, Hiratsuka-shi, JP;

(74) Zástupce:

**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Anilinové deriváty jako meziprodukty pro
výrobu benzimidazolového derivátu a způsob
jejich výroby**

(57) Anotace:

Jsou popsány anilinové deriváty obecného vzorce 1, v němž R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} a R^{4a} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, hydroxyl, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyloxy skupinu, acetoxy skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo atom halogenu a R^{5a} a R^{6a} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo chránící skupinu aminové skupiny, a způsobu jeho výroby. Jsou popsány rovněž anilinové deriváty obecného vzorce 2, 3, 4 a 5 a způsob výroby benzimidazolových derivátů obecného vzorce 9, kde substituenty mají specifický význam.



1



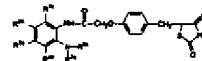
2



3



4



5



6

Anilinové deriváty jako meziprodukty pro výrobu benzimidazolového derivátu a způsob jejich výroby

Oblast techniky

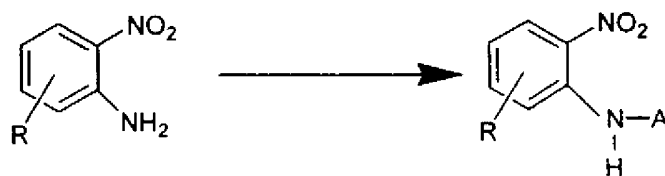
Tento vynález se týká anilinových derivátů jako meziproduktů pro výrobu benzimidazolového derivátu a způsobu jejich výroby. Farmaceuticky přijatelné soli benzimidazolového derivátu vykazují vynikající hypoglykemickou účinnost.

Dosavadní stav techniky

Některé benzimidazolové deriváty, které mají hypoglykemickou aktivitu a jejich farmaceuticky přijatelné soli a způsob výroby těchto derivátů jsou popsány ve spisu japonské patentové přihlášky Hei-9-295970 (spis evropské patentové přihlášky číslo 00745600).

Známy způsob výroby benzimidazolových derivátů zahrnuje:

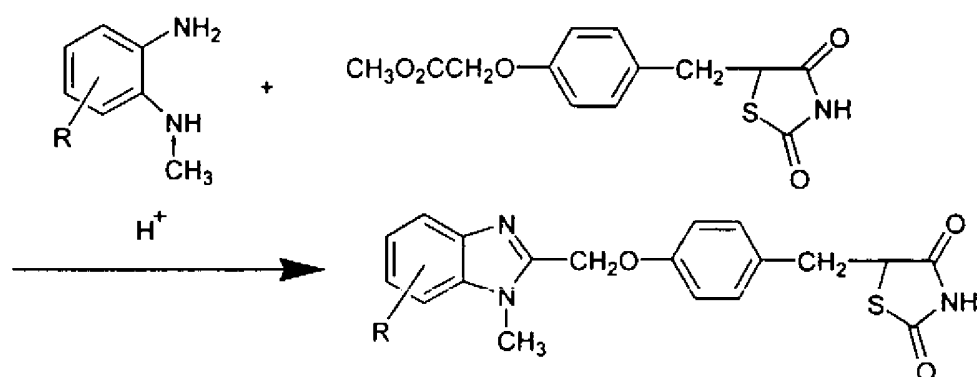
1) chránění aminové skupiny nitroanilinového derivátu



(kde A znamená chránící skupinu aminové skupiny, R znamená methoxyskupinu a podobně),

2) několik reakcí nitroanilinového derivátu s chráněnou aminovou skupinou, které poskytnou N-methyl-1,2-fenylendiaminový derivát, a

3) reakci tohoto N-methyl-1,2-fenylendiaminového derivátu zahříváním s methoxykarbonylmethoxybenzylthiazolidinonovým derivátem v přítomnosti kyseliny za vzniku dále uvedeného benzimidazolového derivátu.



(kde R znamená methoxyskupinu a podobně).

U způsobu popsaného ve spisu japonské patentové přihlášky Hei-9-295970 jsou celkové výtěžky benzimidazolových derivátů, zvláště dvou shora uvedených reakcí, nízké a tento způsob se prakticky nemůže použít. Je potřeba praktický způsob syntézy benzimidazolových derivátů ve velkém měřítku, při kterém produkt má dobrou čistotu a získává se snadnými postupy použitím levných výchozích materiálů a v dobrých výtěžcích.

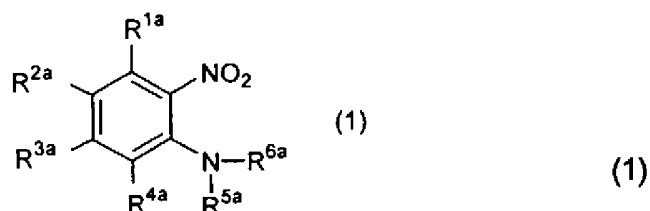
Podstata vynálezu

Dlouhou dobu jsme vyvíjeli velké úsilí, abychom našli dobrý syntetický způsob pro přípravu benzimidazolových derivátů. Nalezli jsme dobrý způsob přípravy, který zahrnuje reakci skupiny derivátů karboxylové kyseliny se skupinou popřípadě chráněných aminových derivátů.

Tento vynález poskytuje způsob přípravy benzimidazolových derivátů vykazujících hypoglykemickou aktivitu nebo jejich farmaceutické přijatelné soli a jejich důležitých syntetických meziproduktů.

Tento vynález se týká syntetických meziproduktů obecného vzorce 1, 2 a 3 a způsobů přípravy ilustrovaných jako 4 a 5.

1] Anilinový derivát obecného vzorce 1 (který je zde dále označován jako anilinový derivát obecného vzorce 1) nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl



(v němž R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} a R^{4a} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, hydroxyl, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyloxy skupinu, acetoxy skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo atom halogenu a R^{5a} a R^{6a} nezávisle na sobě znamenají ochrannou skupinu aminové skupiny).

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce 1 jsou:

1-1] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle bodu ad 1], v němž R^{5a} a R^{6a} nezávisle znamenají *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl;

1-2] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle bodu ad 1], v němž R^{5a} i R^{6a} znamená *tert*-butoxykarbonyl;

1-3] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z bodů ad 1], 1-1] nebo 1-2], v nichž R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} a R^{4a} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

1-4] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z bodů ad 1], 1-1] nebo 1-2], v nichž R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} a R^{4a} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo methoxyskupinu, a

1-5] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle bodu ad 1], v němž R^{1a} , R^{2a} i R^{4a} znamená atom vodíku, R^{3a} znamená methoxyskupinu a R^{5a} i R^{6a} znamená *tert*-butoxykarbonyl.

Alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku sloučeniny obecného vzorce 1 znamená alkylovou skupinu s přímým nebo větveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku, například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sek*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, isopentyl, 2-methylbutyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl nebo 2-ethylbutyl, s výhodou alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methyl nebo ethyl a nejvýhodněji methyl.

Alkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku sloučeniny obecného vzorce 1 znamená shora uvedenou alkylovou skupinu napojenou na atom kyslíku, například methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, isopropoxyskupinu, butoxyskupinu, isobutoxyskupinu, *sek*-butoxyskupinu, *tert*-butoxyskupinu, pentoxyskupinu, isopentoxyskupinu, 2-methylbutoxyskupinu, neopentoxyskupinu, 1-ethylpropoxyskupinu, hexyloxyskupinu, 4-methylpentoxyskupinu, 3-methylpentoxyskupinu, 2-methylpentoxyskupinu, 3,3-dimethylbutoxyskupinu, 2,2-dimethylbutoxyskupinu, 1,1-dimethylbutoxyskupinu, 1,2-dimethylbutoxyskupinu, 1,3-dimethylbutoxyskupinu, 2,3-dimethylbutoxyskupinu nebo 2-ethylbutoxyskupinu, s výhodou alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu a nejvýhodněji methoxyskupinu.

Atom halogenu sloučeniny obecného vzorce 1 může znamenat například atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, s výhodou atom fluoru, chloru nebo bromu.

Chránicí skupina aminové skupiny v definici sloučeniny obecného vzorce 1 znamená například *tert*-butoxykarbonyl, trityl, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)-methyl, který je popřípadě substituován alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo atomem halogenu, jako je benzyl, methylbenzyl, methoxybenzyl, chlorbenzyl, brombenzyl a naftylmethyl, nebo aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)-methoxykarbonyl, který je popřípadě substituován alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo atomem halogenu, jako je benzyloxykarbonyl, methylbenzyloxykarbonyl, methoxybenzyloxykarbonyl, chlorbenzyloxykarbonyl, brombenzyloxykarbonyl a naftylmethyloxykarbonyl. Výhodné jsou *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, 4-methoxybenzyl, 4-brombenzyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl a 4-brombenzyloxykarbonyl, výhodnější jsou *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl a 4-brombenzyloxykarbonyl, zvláště výhodný je *tert*-butoxykarbonyl.

Ve sloučenině obecného vzorce 1 s výhodou R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} a R^{4a} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} a R^{4a} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo methoxy skupinu, a nejvýhodněji R^{1a} , R^{2a} i R^{4a} znamená atom vodíku a R^{3a} nejvýhodněji znamená methoxy skupinu, a s výhodou R^{5a} a R^{6a} znamenají nezávisle *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl, a nejvýhodněji R^{5a} i R^{6a} znamená *tert*-butoxykarbonyl.

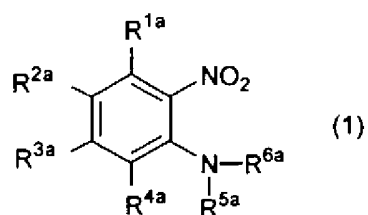
Farmaceuticky přijatelné soli v definici solí sloučeniny obecného vzorce 1 znamenají například hydrohalogenidy, jako je hydrofluorid, hydrochlorid, hydrobromid a hydrojodid, chloristany, sírany, fosforečnany, uhličitany, alkylsulfonáty s 1 až 6 atomy uhlíku, které jsou popřípadě substituovány atomy fluoru, jako je methansulfonát, trifluormethansulfonát, ethansulfonát, pentafluorethansulfonát, propansulfonát, butansulfonát, pentansulfonát a hexansulfonát, arylsulfonáty se 6 až 10 atomy uhlíku, jako

je benzensulfonát a 4-toluensulfonát, soli karboxylových kyselin, jako je acetát, propionát, butyrát, benzoát, fumarát, maleinát, sukcinát, citrát, vínán, šťávelan a malonát, a adiční soli s aminokyselinami, jako je glutamát a aspartát. Výhodnější jsou hydrochloridy, sírany a soli karboxylových kyselin, zvláště výhodné jsou hydrochloridy. Mezi farmaceuticky přijatelné soli podle tohoto vynálezu patří hydráty a solváty organických rozpouštědel.

Příklady typických sloučenin obecného vzorce 1 jsou uvedeny v tabulkách 1 až 4. V těchto tabulkách jsou použity následující zkratky, které mají následující významy:

slouč. př. č.:	sloučenina z příkladu číslo,
Me:	methyl,
Et:	ethyl,
Pr:	propyl,
iPr:	isopropyl,
Bu:	butyl,
iBu:	isobutyl,
sBu:	sekundární butyl,
tBu:	terciární butyl,
Bz:	benzyl,
Ac:	acetyl,
Boc:	terciární butoxykarbonyl,
Z:	benzyloxykarbonyl,
Moz:	4-methoxybenzyloxykarbonyl a
4BrZ:	4-brombenzyloxykarbonyl.

Tabulka 1



slouč. př. č.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a} =R ^{6a}
1-1	H	H	H	H	Boc
1-2	H	H	MeO	H	Boc
1-3	H	H	EtO	H	Boc
1-4	H	H	PrO	H	Boc
1-5	H	H	iPrO	H	Boc
1-6	H	H	BuO	H	Boc
1-7	H	H	iBuO	H	Boc
1-8	H	H	sBuO	H	Boc
1-9	H	H	tBuO	H	Boc
1-10	H	H	BuO	H	Boc
1-11	H	H	BzO	H	Boc
1-12	H	MeO	Me	H	Boc
1-13	H	MeO	Br	H	Boc
1-14	H	EtO	F	H	Boc
1-15	H	F	H	F	Boc
1-16	H	H	F	H	Boc
1-17	H	Cl	Me	H	Boc
1-18	H	Cl	Et	H	Boc
1-19	H	Et	H	H	Boc
1-20	H	H	Br	H	Boc
1-21	H	CF ₃	H	Br	Boc
1-22	H	CF ₃	H	Cl	Boc
1-23	H	H	H	CF ₃	Boc
1-24	H	H	CF ₃	H	Boc

1-25	H	Br	Me	Me	Boc
1-26	H	F	Cl	H	Boc
1-27	H	Br	H	Me	Boc
1-28	H	H	tBu	H	Boc
1-29	H	OH	H	H	Boc
1-30	H	H	H	Me	Boc
1-31	H	H	Cl	Cl	Boc
1-32	H	F	F	F	Boc
1-33	H	Br	BzO	H	Boc
1-34	H	H	H	Cl	Boc
1-35	H	Me	OH	Me	Boc
1-36	H	MeO	H	H	Boc
1-37	H	EtO	H	H	Boc
1-38	H	PrO	H	H	Boc
1-39	H	iPrO	H	H	Boc
1-40	H	BuO	H	H	Boc
1-41	H	iBuO	H	H	Boc
1-42	H	sBuO	H	H	Boc
1-43	H	tBuO	H	H	Boc
1-44	H	BuO	H	H	Boc
1-45	H	BzO	H	H	Boc
1-46	H	Me	MeO	H	Boc
1-47	H	Br	MeO	H	Boc
1-48	H	F	EtO	H	Boc
1-49	F	H	F	H	Boc
1-50	H	F	H	H	Boc
1-51	H	Me	Cl	H	Boc
1-52	H	Et	Cl	H	Boc
1-53	H	H	Et	H	Boc
1-54	H	Br	H	H	Boc
1-55	Br	H	CF ₃	H	Boc
1-56	Cl	H	CF ₃	H	Boc

1-57	CF ₃	H	H	H	Boc
1-58	H	CF ₃	H	H	Boc
1-59	Me	Me	Br	H	Boc
1-60	H	Cl	F	H	Boc
1-61	H	Br	H	Me	Boc
1-62	H	tBu	H	H	Boc
1-63	H	H	OH	H	Boc
1-64	Me	H	H	H	Boc
1-65	Cl	Cl	H	H	Boc
1-66	F	F	F	H	Boc
1-67	H	BzO	Br	H	Boc
1-68	Cl	H	H	H	Boc
1-69	Me	OH	Me	H	Boc
1-70	Me	OH	Me	Me	Boc
1-71	Me	OH	Me	Me	Boc
1-72	Me	AcO	Me	Me	Boc

Tabulka 2

slouč. př. č.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a} =R ^{6a}
2-1	H	H	H	H	Z
2-2	H	H	MeO	H	Z
2-3	H	H	EtO	H	Z
2-4	H	H	PrO	H	Z
2-5	H	H	iPrO	H	Z
2-6	H	H	BuO	H	Z
2-7	H	H	iBuO	H	Z
2-8	H	H	sBuO	H	Z
2-9	H	H	tBuO	H	Z
2-10	H	H	BuO	H	Z
2-11	H	H	BzO	H	Z
2-12	H	MeO	Me	H	Z
2-13	H	MeO	Br	H	Z
2-14	H	EtO	F	H	Z
2-15	H	F	H	F	Z
2-16	H	H	F	H	Z
2-17	H	Cl	Me	H	Z
2-18	H	Cl	Et	H	Z
2-19	H	Et	H	H	Z
2-20	H	H	Br	H	Z
2-21	H	CF ₃	H	Br	Z
2-22	H	CF ₃	H	Cl	Z
2-23	H	H	H	CF ₃	Z
2-24	H	H	CF ₃	H	Z
2-25	H	Br	Me	Me	Z
2-26	H	F	Cl	H	Z
2-27	H	Br	H	Me	Z
2-28	H	H	tBu	H	Z
2-29	H	OH	H	H	Z

2-30	H	H	H	Me	Z
2-31	H	H	Cl	Cl	Z
2-32	H	F	F	F	Z
2-33	H	Br	BzO	H	Z
2-34	H	H	H	Cl	Z
2-35	H	Me	OH	Me	Z
2-36	H	MeO	H	H	Z
2-37	H	EtO	H	H	Z
2-38	H	PrO	H	H	Z
2-39	H	iPrO	H	H	Z
2-40	H	BuO	H	H	Z
2-41	H	iBuO	H	H	Z
2-42	H	sBuO	H	H	Z
2-43	H	tBuO	H	H	Z
2-44	H	BuO	H	H	Z
2-45	H	BzO	H	H	Z
2-46	H	Me	MeO	H	Z
2-47	H	Br	MeO	H	Z
2-48	H	F	EtO	H	Z
2-49	F	H	F	H	Z
2-50	H	F	H	H	Z
2-51	H	Me	Cl	H	Z
2-52	H	Et	Cl	H	Z
2-53	H	H	Et	H	Z
2-54	H	Br	H	H	Z
2-55	Br	H	CF ₃	H	Z
2-56	Cl	H	CF ₃	H	Z
2-57	CF ₃	H	H	H	Z
2-58	H	CF ₃	H	H	Z
2-59	Me	Me	Br	H	Z
2-60	H	Cl	F	H	Z
2-61	H	Br	H	Me	Z

2-62	H	tBu	H	H	Z
2-63	H	H	OH	H	Z
2-64	Me	H	H	H	Z
2-65	Cl	Cl	H	H	Z
2-66	F	F	F	H	Z
2-67	H	BzO	Br	H	Z
2-68	Cl	H	H	H	Z
2-69	Me	OH	Me	H	Z
2-70	Me	OH	Me	Me	Z
2-71	Me	OH	Me	Me	Z
2-72	Me	AcO	Me	Me	Z

Tabulka 3

slouč. př. č.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a} =R ^{6a}
3-1	H	H	H	H	Moz
3-2	H	H	MeO	H	Moz
3-3	H	H	EtO	H	Moz
3-4	H	H	PrO	H	Moz
3-5	H	H	iPrO	H	Moz
3-6	H	H	BuO	H	Moz
3-7	H	H	iBuO	H	Moz
3-8	H	H	sBuO	H	Moz
3-9	H	H	tBuO	H	Moz
3-10	H	H	BuO	H	Moz
3-11	H	H	BzO	H	Moz
3-12	H	MeO	Me	H	Moz
3-13	H	MeO	Br	H	Moz
3-14	H	EtO	F	H	Moz
3-15	H	F	H	F	Moz
3-16	H	H	F	H	Moz
3-17	H	Cl	Me	H	Moz
3-18	H	Cl	Et	H	Moz
3-19	H	Et	H	H	Moz
3-20	H	H	Br	H	Moz
3-21	H	CF ₃	H	Br	Moz
3-22	H	CF ₃	H	Cl	Moz
3-23	H	H	H	CF ₃	Moz
3-24	H	H	CF ₃	H	Moz
3-25	H	Br	Me	Me	Moz
3-26	H	F	Cl	H	Moz
3-27	H	Br	H	Me	Moz
3-28	H	H	tBu	H	Moz
3-29	H	OH	H	H	Moz

3-30	H	H	H	Me	Moz
3-31	H	H	Cl	Cl	Moz
3-32	H	F	F	F	Moz
3-33	H	Br	BzO	H	Moz
3-34	H	H	H	Cl	Moz
3-35	H	Me	OH	Me	Moz
3-36	H	MeO	H	H	Moz
3-37	H	EtO	H	H	Moz
3-38	H	PrO	H	H	Moz
3-39	H	iPrO	H	H	Moz
3-40	H	BuO	H	H	Moz
3-41	H	iBuO	H	H	Moz
3-42	H	sBuO	H	H	Moz
3-43	H	tBuO	H	H	Moz
3-44	H	BuO	H	H	Moz
3-45	H	BzO	H	H	Moz
3-46	H	Me	MeO	H	Moz
3-47	H	Br	MeO	H	Moz
3-48	H	F	EtO	H	Moz
3-49	F	H	F	H	Moz
3-50	H	F	H	H	Moz
3-51	H	Me	Cl	H	Moz
3-52	H	Et	Cl	H	Moz
3-53	H	H	Et	H	Moz
3-54	H	Br	H	H	Moz
3-55	Br	H	CF ₃	H	Moz
3-56	Cl	H	CF ₃	H	Moz
3-57	CF ₃	H	H	H	Moz
3-58	H	CF ₃	H	H	Moz
3-59	Me	Me	Br	H	Moz
3-60	H	Cl	F	H	Moz
3-61	H	Br	H	Me	Moz

3-62	H	tBu	H	H	Moz
3-63	H	H	OH	H	Moz
3-64	Me	H	H	H	Moz
3-65	Cl	Cl	H	H	Moz
3-66	F	F	F	H	Moz
3-67	H	BzO	Br	H	Moz
3-68	Cl	H	H	H	Moz
3-69	Me	OH	Me	H	Moz
3-70	Me	OH	Me	Me	Moz
3-71	Me	OH	Me	Me	Moz
3-72	Me	AcO	Me	Me	Moz

Tabulka 4

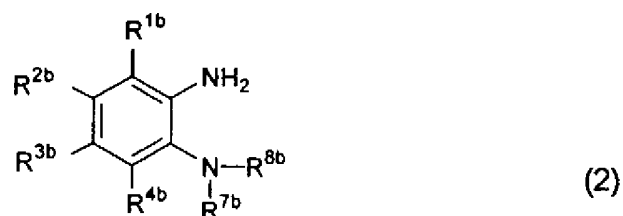
slouč. př. č.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a} =R ^{6a}
4-1	H	H	H	H	4BrZ
4-2	H	H	MeO	H	4BrZ
4-3	H	H	EtO	H	4BrZ
4-4	H	H	PrO	H	4BrZ
4-5	H	H	iPrO	H	4BrZ
4-6	H	H	BuO	H	4BrZ
4-7	H	H	iBuO	H	4BrZ
4-8	H	H	sBuO	H	4BrZ
4-9	H	H	tBuO	H	4BrZ
4-10	H	H	BuO	H	4BrZ
4-11	H	H	BzO	H	4BrZ
4-12	H	MeO	Me	H	4BrZ
4-13	H	MeO	Br	H	4BrZ
4-14	H	EtO	F	H	4BrZ
4-15	H	F	H	F	4BrZ
4-16	H	H	F	H	4BrZ
4-17	H	Cl	Me	H	4BrZ
4-18	H	Cl	Et	H	4BrZ
4-19	H	Et	H	H	4BrZ
4-20	H	H	Br	H	4BrZ
4-21	H	CF ₃	H	Br	4BrZ
4-22	H	CF ₃	H	Cl	4BrZ
4-23	H	H	H	CF ₃	4BrZ
4-24	H	H	CF ₃	H	4BrZ
4-25	H	Br	Me	Me	4BrZ
4-26	H	F	Cl	H	4BrZ
4-27	H	Br	H	Me	4BrZ
4-28	H	H	tBu	H	4BrZ
4-29	H	OH	H	H	4BrZ

4-30	H	H	H	Me	4BrZ
4-31	H	H	Cl	Cl	4BrZ
4-32	H	F	F	F	4BrZ
4-33	H	Br	BzO	H	4BrZ
4-34	H	H	H	Cl	4BrZ
4-35	H	Me	OH	Me	4BrZ
4-36	H	MeO	H	H	4BrZ
4-37	H	EtO	H	H	4BrZ
4-38	H	PrO	H	H	4BrZ
4-39	H	iPrO	H	H	4BrZ
4-40	H	BuO	H	H	4BrZ
4-41	H	iBuO	H	H	4BrZ
4-42	H	sBuO	H	H	4BrZ
4-43	H	tBuO	H	H	4BrZ
4-44	H	BuO	H	H	4BrZ
4-45	H	BzO	H	H	4BrZ
4-46	H	Me	MeO	H	4BrZ
4-47	H	Br	MeO	H	4BrZ
4-48	H	F	EtO	H	4BrZ
4-49	F	H	F	H	4BrZ
4-50	H	F	H	H	4BrZ
4-51	H	Me	Cl	H	4BrZ
4-52	H	Et	Cl	H	4BrZ
4-53	H	H	Et	H	4BrZ
4-54	H	Br	H	H	4BrZ
4-55	Br	H	CF ₃	H	4BrZ
4-56	Cl	H	CF ₃	H	4BrZ
4-57	CF ₃	H	H	H	4BrZ
4-58	H	CF ₃	H	H	4BrZ
4-59	Me	Me	Br	H	4BrZ
4-60	H	Cl	F	H	4BrZ
4-61	H	Br	H	Me	4BrZ

4-62	H	tBu	H	H	4BrZ
4-63	H	H	OH	H	4BrZ
4-64	Me	H	H	H	4BrZ
4-65	Cl	Cl	H	H	4BrZ
4-66	F	F	F	H	4BrZ
4-67	H	BzO	Br	H	4BrZ
4-68	Cl	H	H	H	4BrZ
4-69	Me	OH	Me	H	4BrZ
4-70	Me	OH	Me	Me	4BrZ
4-71	Me	OH	Me	Me	4BrZ
4-72	Me	AcO	Me	Me	4BrZ

Výhodnými příklady sloučenin v tabulkách jsou sloučeniny z příkladů číslo 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 10, 1-11, 1-36, 1-37, 1-38, 1-39, 1-40, 1-41, 1-42, 1-43, 1-44, 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-11, 2-36, 2-37, 2-38, 2-39, 2-40, 2-41, 2-42, 2-43, 2-44, 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, 1-7, 3-8, 3-9, 3-10, 3-11, 3-36, 3-37, 3-38, 3-39, 3-40, 3-41, 3-42, 3-43, 3-44, 4-1, 4-2, 4-3, 4-4, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11, 4-36, 4-37, 4-38, 4-39, 4-40, 4-41, 4-42, 4-43 a 4-44, výhodněji 1-1, 1-2 a 1-36, nejvýhodněji 1-2, kterou je N,N-di-*tert*-butoxykarbonyl-2-nitro-5-methoxyanilin.

2) Anilinový derivát obecného vzorce 2 (který je zde dále označován jako anilinový derivát obecného vzorce 2) nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl



(v němž R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} a R^{4b} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, hydroxyl, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyloxy skupinu, aceto-

xyskupinu, trifluormethylovou skupinu nebo atom halogenu, R^{7b} znamená alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a R^{8b} znamená chránící skupinu aminové skupiny).

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce 2 jsou:

2-1] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle bodu ad 2], v němž R^{8b} znamená *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl;

2-2] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle bodu ad 2], v němž R^{8b} znamená *tert*-butoxykarbonyl;

2-3] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z bodů ad 2], 2-1] nebo 2-2], v nichž R^{7b} znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;

2-4] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z bodů ad 2], 2-1] nebo 2-2], v nichž R^{7b} znamená alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku;

2-5] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z bodů ad 2], 2-1] nebo 2-2], v nichž R^{7b} znamená methyl;

2-6] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z bodů 2], 2-1], 2-2], 2-3], 2-4] nebo 2-5], v nichž R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} a R^{4b} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

2-7] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z bodů 2], 2-1], 2-2], 2-3], 2-4] nebo 2-5], v nichž R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} a R^{4b} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo methoxy skupinu, a

2-8] anilínové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle bodu ad 2], v němž R^{1b} , R^{2b} i R^{4b} znamená atom vodíku, R^{3b} znamená methoxyskupinu, R^{7b} znamená methyl a R^{8b} znamená *tert*-butoxykarbonyl.

Alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku sloučeniny obecného vzorce 2 znamená tak, jak je definováno v bodu ad 1], s výhodou znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, výhodněji methyl nebo ethyl a nejvýhodněji methyl.

Alkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku sloučeniny obecného vzorce 2 znamená jako shora uvedeno pod ad 1], s výhodou znamená alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu a nejvýhodněji methoxyskupinu.

Atom halogenu sloučeniny obecného vzorce 2 znamená jak shora uvedeno pod ad 1], s výhodou atom fluoru, chloru nebo bromu.

Chránicí skupina aminové skupiny v definici sloučeniny obecného vzorce 2 znamená jak shora uvedeno pod ad 1], s výhodou *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, 4-methoxybenzyl, 4-brombenzyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl, výhodněji *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl, nejvýhodněji *tert*-butoxykarbonyl.

Ve sloučenině obecného vzorce 2 s výhodou R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} a R^{4b} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} a R^{4b} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo methoxyskupinu, nejvýhodněji R^{1b} , R^{2b} i R^{4b} znamená atom vodíku a R^{3b} nejvýhodněji znamená methoxyskupinu, R^{7b} s výhodou znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku a nejvýhodněji methyl, a R^{8b} znamená s výhodou *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl, nejvýhodněji R^{8b} znamená *tert*-butoxykarbonyl.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučeniny obecného vzorce 2 znamenají tak, jak je definováno pod bodem ad 1].

Příklady typických sloučenin obecného vzorce 2 jsou uvedeny v tabulkách 5 až 8. V těchto tabulkách jsou použity následující zkratky, které mají následující významy:

slouč. př. č.: sloučenina z příkladu číslo,

Me: methyl,

Et: ethyl,

Pr: propyl,

iPr: isopropyl,

Bu: butyl,

iBu: isobutyl,

sBu: sekundární butyl,

tBu: terciární butyl,

Bz: benzyl,

Ac: acetyl,

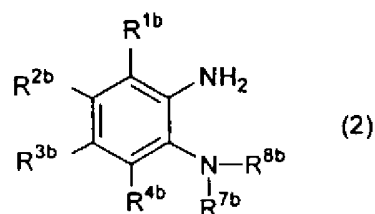
Boc: terciární butoxykarbonyl,

Z: benzyloxykarbonyl,

Moz: 4-methoxybenzyloxykarbonyl a

4BrZ: 4-brombenzyloxykarbonyl.

Tabulka 5



slouč. př. č.	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{7b}	R ^{8b}
5-1	H	H	H	H	H	Boc
5-2	H	H	H	H	Me	Boc
5-3	H	H	H	H	Et	Boc
5-4	H	H	H	H	Pr	Boc
5-5	H	H	H	H	iPr	Boc
5-6	H	H	H	H	Bu	Boc

5-7	H	H	MeO	H	H	Boc
5-8	H	H	MeO	H	Me	Boc
5-9	H	H	MeO	H	Et	Boc
5-10	H	H	MeO	H	Pr	Boc
5-11	H	H	MeO	H	iPr	Boc
5-12	H	H	MeO	H	iBu	Boc
5-13	H	H	EtO	H	Me	Boc
5-14	H	H	PrO	H	Me	Boc
5-15	H	H	iPrO	H	Me	Boc
5-16	H	H	BuO	H	Me	Boc
5-17	H	H	iBuO	H	Me	Boc
5-18	H	H	sBuO	H	Me	Boc
5-19	H	H	tBuO	H	Me	Boc
5-20	H	H	BuO	H	Pr	Boc
5-21	H	H	BzO	H	Me	Boc
5-22	H	MeO	Me	H	Me	Boc
5-23	H	MeO	Br	H	Me	Boc
5-24	H	EtO	F	H	Me	Boc
5-25	H	F	H	F	Me	Boc
5-26	H	H	F	H	Me	Boc
5-27	H	Cl	Me	H	Me	Boc
5-28	H	Cl	Et	H	Et	Boc
5-29	H	Et	H	H	Me	Boc
5-30	H	H	Br	H	Me	Boc
5-31	H	CF ₃	H	Br	Me	Boc
5-32	H	CF ₃	H	Cl	Me	Boc
5-33	H	H	H	CF ₃	Me	Boc
5-34	H	H	CF ₃	H	Me	Boc
5-35	H	Br	Me	Me	Me	Boc
5-36	H	F	Cl	H	Me	Boc
5-37	H	Br	H	Me	Me	Boc
5-38	H	H	tBu	H	Me	Boc

5-39	H	OH	H	H	Me	Boc
5-40	H	H	H	Me	Me	Boc
5-41	H	H	Cl	Cl	Me	Boc
5-42	H	F	F	F	Me	Boc
5-43	H	Br	BzO	H	Me	Boc
5-44	H	H	H	Cl	Me	Boc
5-45	H	Me	OH	Me	Me	Boc
5-46	H	MeO	H	H	Me	Boc
5-47	H	MeO	H	H	Et	Boc
5-48	H	MeO	H	H	Pr	Boc
5-49	H	MeO	H	H	iPr	Boc
5-50	H	MeO	H	H	iBu	Boc
5-51	H	EtO	H	H	Me	Boc
5-52	H	PrO	H	H	Me	Boc
5-53	H	iPrO	H	H	Me	Boc
5-54	H	BuO	H	H	Me	Boc
5-55	H	iBuO	H	H	Me	Boc
5-56	H	sBuO	H	H	Me	Boc
5-57	H	tBuO	H	H	Me	Boc
5-58	H	BuO	H	H	Pr	Boc
5-59	H	BzO	H	H	Me	Boc
5-60	H	Me	MeO	H	Me	Boc
5-61	H	Br	MeO	H	Me	Boc
5-62	H	F	EtO	H	Me	Boc
5-63	F	H	F	H	Me	Boc
5-64	H	F	H	H	Me	Boc
5-65	H	Me	Cl	H	Me	Boc
5-66	H	Et	Cl	H	Et	Boc
5-67	H	H	Et	H	Me	Boc
5-68	H	Br	H	H	Me	Boc
5-69	Br	H	CF ₃	H	Me	Boc
5-70	Cl	H	CF ₃	H	Me	Boc

5-71	CF ₃	H	H	H	Me	Boc
5-72	H	CF ₃	H	H	Me	Boc
5-73	Me	Me	Br	H	Me	Boc
5-74	H	Cl	F	H	Me	Boc
5-75	H	Br	H	Me	Me	Boc
5-76	H	tBu	H	H	Me	Boc
5-77	H	H	OH	H	Me	Boc
5-78	Me	H	H	H	Me	Boc
5-79	Cl	Cl	H	H	Me	Boc
5-80	F	F	F	H	Me	Boc
5-81	H	BzO	Br	H	Me	Boc
5-82	Cl	H	H	H	Me	Boc
5-83	Me	OH	Me	H	Me	Boc
5-84	Me	OH	Me	Me	Me	Boc
5-85	Me	OH	Me	Me	Et	Boc
5-86	Me	AcO	Me	Me	Me	Boc

Tabulka 6

slouč. př. č.	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{7b}	R ^{8b}
6-1	H	H	H	H	H	Z
6-2	H	H	H	H	Me	Z
6-3	H	H	H	H	Et	Z
6-4	H	H	H	H	Pr	Z
6-5	H	H	H	H	iPr	Z
6-6	H	H	H	H	Bu	Z
6-7	H	H	MeO	H	H	Z
6-8	H	H	MeO	H	Me	Z
6-9	H	H	MeO	H	Et	Z
6-10	H	H	MeO	H	Pr	Z
6-11	H	H	MeO	H	iPr	Z
6-12	H	H	MeO	H	iBu	Z
6-13	H	H	EtO	H	Me	Z
6-14	H	H	PrO	H	Me	Z
6-15	H	H	iPrO	H	Me	Z
6-16	H	H	BuO	H	Me	Z
6-17	H	H	iBuO	H	Me	Z
6-18	H	H	sBuO	H	Me	Z
6-19	H	H	tBuO	H	Me	Z
6-20	H	H	BuO	H	Pr	Z
6-21	H	H	BzO	H	Me	Z
6-22	H	MeO	Me	H	Me	Z
6-23	H	MeO	Br	H	Me	Z
6-24	H	EtO	F	H	Me	Z
6-25	H	F	H	F	Me	Z
6-26	H	H	F	H	Me	Z
6-27	H	Cl	Me	H	Me	Z
6-28	H	Cl	Et	H	Et	Z
6-29	H	Et	H	H	Me	Z

6-30	H	H	Br	H	Me	Z
6-31	H	CF ₃	H	Br	Me	Z
6-32	H	CF ₃	H	Cl	Me	Z
6-33	H	H	H	CF ₃	Me	Z
6-34	H	H	CF ₃	H	Me	Z
6-35	H	Br	Me	Me	Me	Z
6-36	H	F	Cl	H	Me	Z
6-37	H	Br	H	Me	Me	Z
6-38	H	H	tBu	H	Me	Z
6-39	H	OH	H	H	Me	Z
6-40	H	H	H	Me	Me	Z
6-41	H	H	Cl	Cl	Me	Z
6-42	H	F	F	F	Me	Z
6-43	H	Br	BzO	H	Me	Z
6-44	H	H	H	Cl	Me	Z
6-45	H	Me	OH	Me	Me	Z
6-46	H	MeO	H	H	Me	Z
6-47	H	MeO	H	H	Et	Z
6-48	H	MeO	H	H	Pr	Z
6-49	H	MeO	H	H	iPr	Z
6-50	H	MeO	H	H	iBu	Z
6-51	H	EtO	H	H	Me	Z
6-52	H	PrO	H	H	Me	Z
6-53	H	iPrO	H	H	Me	Z
6-54	H	BuO	H	H	Me	Z
6-55	H	iBuO	H	H	Me	Z
6-56	H	sBuO	H	H	Me	Z
6-57	H	tBuO	H	H	Me	Z
6-58	H	BuO	H	H	Pr	Z
6-59	H	BzO	H	H	Me	Z
6-60	H	Me	MeO	H	Me	Z
6-61	H	Br	MeO	H	Me	Z

6-62	H	F	EtO	H	Me	Z
6-63	F	H	F	H	Me	Z
6-64	H	F	H	H	Me	Z
6-65	H	Me	Cl	H	Me	Z
6-66	H	Et	Cl	H	Et	Z
6-67	H	H	Et	H	Me	Z
6-68	H	Br	H	H	Me	Z
6-69	Br	H	CF ₃	H	Me	Z
6-70	Cl	H	CF ₃	H	Me	Z
6-71	CF ₃	H	H	H	Me	Z
6-72	H	CF ₃	H	H	Me	Z
6-73	Me	Me	Br	H	Me	Z
6-74	H	Cl	F	H	Me	Z
6-75	H	Br	H	Me	Me	Z
6-76	H	tBu	H	H	Me	Z
6-77	H	H	OH	H	Me	Z
6-78	Me	H	H	H	Me	Z
6-79	Cl	Cl	H	H	Me	Z
6-80	F	F	F	H	Me	Z
6-81	H	BzO	Br	H	Me	Z
6-82	Cl	H	H	H	Me	Z
6-83	Me	OH	Me	H	Me	Z
6-84	Me	OH	Me	Me	Me	Z
6-85	Me	OH	Me	Me	Et	Z
6-86	Me	AcO	Me	Me	Me	Z

Tabulka 7

slouč. př. č.	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{7b}	R ^{8b}
7-1	H	H	H	H	H	Moz
7-2	H	H	H	H	Me	Moz
7-3	H	H	H	H	Et	Moz
7-4	H	H	H	H	Pr	Moz
7-5	H	H	H	H	iPr	Moz
7-6	H	H	H	H	Bu	Moz
7-7	H	H	MeO	H	H	Moz
7-8	H	H	MeO	H	Me	Moz
7-9	H	H	MeO	H	Et	Moz
7-10	H	H	MeO	H	Pr	Moz
7-11	H	H	MeO	H	iPr	Moz
7-12	H	H	MeO	H	iBu	Moz
7-13	H	H	EtO	H	Me	Moz
7-14	H	H	PrO	H	Me	Moz
7-15	H	H	iPrO	H	Me	Moz
7-16	H	H	BuO	H	Me	Moz
7-17	H	H	iBuO	H	Me	Moz
7-18	H	H	sBuO	H	Me	Moz
7-19	H	H	tBuO	H	Me	Moz
7-20	H	H	BuO	H	Pr	Moz
7-21	H	H	BzO	H	Me	Moz
7-22	H	MeO	Me	H	Me	Moz
7-23	H	MeO	Br	H	Me	Moz
7-24	H	EtO	F	H	Me	Moz
7-25	H	F	H	F	Me	Moz
7-26	H	H	F	H	Me	Moz
7-27	H	Cl	Me	H	Me	Moz
7-28	H	Cl	Et	H	Et	Moz
7-29	H	Et	H	H	Me	Moz

7-30	H	H	Br	H	Me	Moz
7-31	H	CF ₃	H	Br	Me	Moz
7-32	H	CF ₃	H	Cl	Me	Moz
7-33	H	H	H	CF ₃	Me	Moz
7-34	H	H	CF ₃	H	Me	Moz
7-35	H	Br	Me	Me	Me	Moz
7-36	H	F	Cl	H	Me	Moz
7-37	H	Br	H	Me	Me	Moz
7-38	H	H	tBu	H	Me	Moz
7-39	H	OH	H	H	Me	Moz
7-40	H	H	H	Me	Me	Moz
7-41	H	H	Cl	Cl	Me	Moz
7-42	H	F	F	F	Me	Moz
7-43	H	Br	BzO	H	Me	Moz
7-44	H	H	H	Cl	Me	Moz
7-45	H	Me	OH	Me	Me	Moz
7-46	H	MeO	H	H	Me	Moz
7-47	H	MeO	H	H	Et	Moz
7-48	H	MeO	H	H	Pr	Moz
7-49	H	MeO	H	H	iPr	Moz
7-50	H	MeO	H	H	iBu	Moz
7-51	H	EtO	H	H	Me	Moz
7-52	H	PrO	H	H	Me	Moz
7-53	H	iPrO	H	H	Me	Moz
7-54	H	BuO	H	H	Me	Moz
7-55	H	iBuO	H	H	Me	Moz
7-56	H	sBuO	H	H	Me	Moz
7-57	H	tBuO	H	H	Me	Moz
7-58	H	BuO	H	H	Pr	Moz
7-59	H	BzO	H	H	Me	Moz
7-60	H	Me	MeO	H	Me	Moz
7-61	H	Br	MeO	H	Me	Moz

7-62	H	F	EtO	H	Me	Moz
7-63	F	H	F	H	Me	Moz
7-64	H	F	H	H	Me	Moz
7-65	H	Me	Cl	H	Me	Moz
7-66	H	Et	Cl	H	Et	Moz
7-67	H	H	Et	H	Me	Moz
7-68	H	Br	H	H	Me	Moz
7-69	Br	H	CF ₃	H	Me	Moz
7-70	Cl	H	CF ₃	H	Me	Moz
7-71	CF ₃	H	H	H	Me	Moz
7-72	H	CF ₃	H	H	Me	Moz
7-73	Me	Me	Br	H	Me	Moz
7-74	H	Cl	F	H	Me	Moz
7-75	H	Br	H	Me	Me	Moz
7-76	H	tBu	H	H	Me	Moz
7-77	H	H	OH	H	Me	Moz
7-78	Me	H	H	H	Me	Moz
7-79	Cl	Cl	H	H	Me	Moz
7-80	F	F	F	H	Me	Moz
7-81	H	BzO	Br	H	Me	Moz
7-82	Cl	H	H	H	Me	Moz
7-83	Me	OH	Me	H	Me	Moz
7-84	Me	OH	Me	Me	Me	Moz
7-85	Me	OH	Me	Me	Et	Moz
7-86	Me	AcO	Me	Me	Me	Moz

Tabulka 8

slouč. př. č.	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{7b}	R ^{8b}
8-1	H	H	H	H	H	4BrZ
8-2	H	H	H	H	Me	4BrZ
8-3	H	H	H	H	Et	4BrZ
8-4	H	H	H	H	Pr	4BrZ
8-5	H	H	H	H	iPr	4BrZ
8-6	H	H	H	H	Bu	4BrZ
8-7	H	H	MeO	H	H	4BrZ
8-8	H	H	MeO	H	Me	4BrZ
8-9	H	H	MeO	H	Et	4BrZ
8-10	H	H	MeO	H	Pr	4BrZ
8-11	H	H	MeO	H	iPr	4BrZ
8-12	H	H	MeO	H	iBu	4BrZ
8-13	H	H	EtO	H	Me	4BrZ
8-14	H	H	PrO	H	Me	4BrZ
8-15	H	H	iPrO	H	Me	4BrZ
8-16	H	H	BuO	H	Me	4BrZ
8-17	H	H	iBuO	H	Me	4BrZ
8-18	H	H	sBuO	H	Me	4BrZ
8-19	H	H	tBuO	H	Me	4BrZ
8-20	H	H	BuO	H	Pr	4BrZ
8-21	H	H	BzO	H	Me	4BrZ
8-22	H	MeO	Me	H	Me	4BrZ
8-23	H	MeO	Br	H	Me	4BrZ
8-24	H	EtO	F	H	Me	4BrZ
8-25	H	F	H	F	Me	4BrZ
8-26	H	H	F	H	Me	4BrZ
8-27	H	Cl	Me	H	Me	4BrZ
8-28	H	Cl	Et	H	Et	4BrZ
8-29	H	Et	H	H	Me	4BrZ

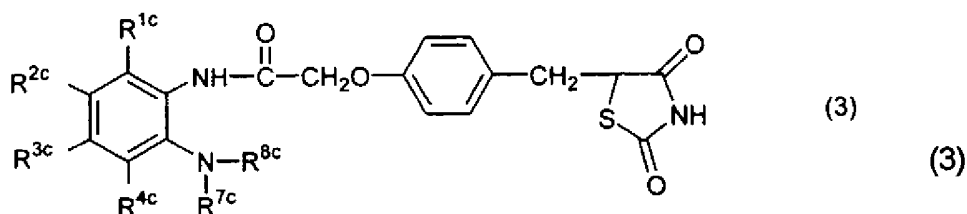
8-30	H	H	Br	H	Me	4BrZ
8-31	H	CF ₃	H	Br	Me	4BrZ
8-32	H	CF ₃	H	Cl	Me	4BrZ
8-33	H	H	H	CF ₃	Me	4BrZ
8-34	H	H	CF ₃	H	Me	4BrZ
8-35	H	Br	Me	Me	Me	4BrZ
8-36	H	F	Cl	H	Me	4BrZ
8-37	H	Br	H	Me	Me	4BrZ
8-38	H	H	tBu	H	Me	4BrZ
8-39	H	OH	H	H	Me	4BrZ
8-40	H	H	H	Me	Me	4BrZ
8-41	H	H	Cl	Cl	Me	4BrZ
8-42	H	F	F	F	Me	4BrZ
8-43	H	Br	BzO	H	Me	4BrZ
8-44	H	H	H	Cl	Me	4BrZ
8-45	H	Me	OH	Me	Me	4BrZ
8-46	H	MeO	H	H	Me	4BrZ
8-47	H	MeO	H	H	Et	4BrZ
8-48	H	MeO	H	H	Pr	4BrZ
8-49	H	MeO	H	H	iPr	4BrZ
8-50	H	MeO	H	H	iBu	4BrZ
8-51	H	EtO	H	H	Me	4BrZ
8-52	H	PrO	H	H	Me	4BrZ
8-53	H	iPrO	H	H	Me	4BrZ
8-54	H	BuO	H	H	Me	4BrZ
8-55	H	iBuO	H	H	Me	4BrZ
8-56	H	sBuO	H	H	Me	4BrZ
8-57	H	tBuO	H	H	Me	4BrZ
8-58	H	BuO	H	H	Pr	4BrZ
8-59	H	BzO	H	H	Me	4BrZ
8-60	H	Me	MeO	H	Me	4BrZ
8-61	H	Br	MeO	H	Me	4BrZ

8-62	H	F	EtO	H	Me	4BrZ
8-63	F	H	F	H	Me	4BrZ
8-64	H	F	H	H	Me	4BrZ
8-65	H	Me	Cl	H	Me	4BrZ
8-66	H	Et	Cl	H	Et	4BrZ
8-67	H	H	Et	H	Me	4BrZ
8-68	H	Br	H	H	Me	4BrZ
8-69	Br	H	CF ₃	H	Me	4BrZ
8-70	Cl	H	CF ₃	H	Me	4BrZ
8-71	CF ₃	H	H	H	Me	4BrZ
8-72	H	CF ₃	H	H	Me	4BrZ
8-73	Me	Me	Br	H	Me	4BrZ
8-74	H	Cl	F	H	Me	4BrZ
8-75	H	Br	H	Me	Me	4BrZ
8-76	H	tBu	H	H	Me	4BrZ
8-77	H	H	OH	H	Me	4BrZ
8-78	Me	H	H	H	Me	4BrZ
8-79	Cl	Cl	H	H	Me	4BrZ
8-80	F	F	F	H	Me	4BrZ
8-81	H	BzO	Br	H	Me	4BrZ
8-82	Cl	H	H	H	Me	4BrZ
8-83	Me	OH	Me	H	Me	4BrZ
8-84	Me	OH	Me	Me	Me	4BrZ
8-85	Me	OH	Me	Me	Et	4BrZ
8-86	Me	AcO	Me	Me	Me	4BrZ

Výhodnými příklady sloučenin v těchto tabulkách jsou sloučeniny z příkladů číslo 5-2, 5-3, 5-4, 5-5, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10, 5-11, 5-12, 5-13, 5-14, 5-15, 5-16, 5-17, 5-18, 5-19, 5-20, 5-46, 5-47, 5-48, 5-49, 5-50, 5-51, 5-52, 5-53, 5-54, 5-55, 5-56, 5-57, 5-58, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-12, 6-13, 6-14, 6-15, 6-16, 6-17, 6-18, 6-19, 6-20, 6-46, 6-47, 6-48, 6-49, 6-50, 6-51, 6-52, 6-53,

6-54, 6-55, 6-56, 6-57, 6-58, 7-2, 7-3, 7-4, 7-5, 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10, 7-11, 7-12, 7-13, 7-14, 7-15, 7-16, 7-17, 7-18, 7-19, 7-20, 7-46, 7-47, 7-48, 7-49, 7-50, 7-51, 7-52, 7-53, 7-54, 7-55, 7-56, 7-57, 7-58, 8-2, 8-3, 8-4, 8-5, 8-6, 8-7, 8-8, 8-9, 8-10, 8-11, 8-12, 8-13, 8-14, 8-15, 8-16, 8-17, 8-18, 8-19, 8-20, 8-46, 8-47, 8-48, 8-49, 8-50, 8-51, 8-52, 8-53, 8-54, 8-55, 8-56, 8-57 a 8-58, výhodněji 5-8, 5-9, 5-46 a 5-47, nejvýhodněji 5-8, kterou je N-methyl-N-*tert*-butoxykarbonyl-2-amino-5-methoxyanilin.

3] Anilinový derivát obecného vzorce 3 (který je zde dále označován jako anilinový derivát obecného vzorce 3) nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl



(v němž R^{1c} , R^{2c} , R^{3c} a R^{4c} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, hydroxyl, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyloxyskupinu, acetoxykupinu, trifluormethylovou skupinu nebo atom halogenu, R^{7c} znamená alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a R^{8c} znamená atom vodíku nebo chránící skupinu aminové skupiny).

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce 3 jsou:

3-1] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle bodu ad 3], v němž R^{8c} znamená atom vodíku, *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl;

3-2] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle bodu ad 3], v němž R^{8c} znamená atom vodíku nebo *tert*-butoxykarbonyl;

3-3] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle bodu ad 3], v němž R^{8c} znamená *tert*-butoxykarbonyl;

3-4] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z bodů ad 3], 3-1] 3-2] nebo 3-3], v nichž R^{7b} znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;

3-5] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z bodů ad 3], 3-1] 3-2] nebo 3-3], v nichž R^{7c} znamená alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku;

3-6] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z bodů ad 3], 3-1] 3-2] nebo 3-3], v nichž R^{7c} znamená methyl;

3-7] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z bodů 3], 3-1], 3-2], 3-3], 3-4], 3-5] nebo 3-6], v nichž R^{1c} , R^{2c} , R^{3c} a R^{4c} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

3-8] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z bodů 3], 3-1], 3-2], 3-3], 3-4], 3-5] nebo 3-6], v nichž R^{1c} , R^{2c} , R^{3c} a R^{4c} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo methoxy skupinu, a

3-9] anilinové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli podle bodu ad 3], v němž R^{1c} , R^{2c} i R^{4c} znamená atom vodíku, R^{3c} znamená methoxy skupinu, R^{7c} znamená methyl a R^{8c} znamená *tert*-butoxykarbonyl.

Alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku sloučeniny obecného vzorce 3 znamená tak, jak je definováno v bodu ad 1], s výhodou znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, výhodněji methyl nebo ethyl a nejvýhodněji methyl.

Alkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku sloučeniny obecného vzorce 3 znamená jako shora uvedeno pod ad 1], s výhodou znamená alkoxylovou skupinu s 1

až 4 atomy uhlíku, výhodněji methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu a nejvýhodněji methoxyskupinu.

Atom halogenu sloučeniny obecného vzorce 3 znamená jak shora uvedeno pod ad 1], s výhodou atom fluoru, chloru nebo bromu.

Chránicí skupina aminové skupiny v definici sloučeniny obecného vzorce 3 znamená jak shora uvedeno pod ad 1], s výhodou *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, 4-methoxybenzyl, 4-brombenzyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl, výhodněji *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl, nejvýhodněji *tert*-butoxykarbonyl.

Ve sloučenině obecného vzorce 3 s výhodou R^{1c} , R^{2c} , R^{3c} a R^{4c} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji R^{1c} , R^{2c} , R^{3c} a R^{4c} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo methoxyskupinu, nejvýhodněji R^{1c} , R^{2c} i R^{4c} znamená atom vodíku a R^{3c} nejvýhodněji znamená methoxyskupinu, a R^{7c} s výhodou znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku a nejvýhodněji methyl, a R^{8c} znamená s výhodou atom vodíku, *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl, R^{8c} výhodněji znamená atom vodíku nebo *tert*-butoxykarbonyl, nejvýhodněji R^{8b} znamená *tert*-butoxykarbonyl.

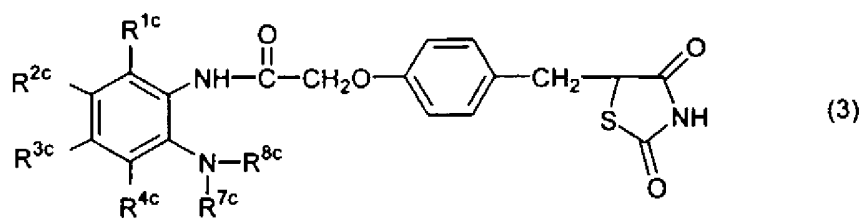
Farmaceuticky přijatelné soli sloučeniny obecného vzorce 3 znamenají tak, jak je definováno pod bodem ad 1].

Příklady typických sloučenin obecného vzorce 3 jsou uvedeny v tabulkách 9 až 13. V těchto tabulkách jsou použity následující zkratky, které mají následující významy:

slouč. př. č.: sloučenina z příkladu číslo,

Me:	methyl,
Et:	ethyl,
Pr:	propyl,
iPr:	isopropyl,
Bu:	butyl,
iBu:	isobutyl,
sBu:	sekundární butyl,
tBu:	terciární butyl,
Bz:	benzyl,
Ac:	acetyl,
Boc:	terciární butoxykarbonyl,
Z:	benzyloxykarbonyl,
Moz:	4-methoxybenzyloxykarbonyl a
4BrZ:	4-brombenzyloxykarbonyl.

Tabulka 9



slouč. př. č.	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3c}	R ^{4c}	R ^{7c}	R ^{8c}
9-1	H	H	H	H	H	Boc
9-2	H	H	H	H	Me	Boc
9-3	H	H	H	H	Et	Boc
9-4	H	H	H	H	Pr	Boc
9-5	H	H	H	H	iPr	Boc
9-6	H	H	H	H	Bu	Boc
9-7	H	H	MeO	H	H	Boc
9-8	H	H	MeO	H	Me	Boc
9-9	H	H	MeO	H	Et	Boc
9-10	H	H	MeO	H	Pr	Boc
9-11	H	H	MeO	H	iPr	Boc
9-12	H	H	MeO	H	iBu	Boc
9-13	H	H	EtO	H	Me	Boc
9-14	H	H	PrO	H	Me	Boc
9-15	H	H	iPrO	H	Me	Boc

9-16	H	H	BuO	H	Me	Boc
9-17	H	H	iBuO	H	Me	Boc
9-18	H	H	sBuO	H	Me	Boc
9-19	H	H	tBuO	H	Me	Boc
9-20	H	H	BuO	H	Pr	Boc
9-21	H	H	BzO	H	Me	Boc
9-22	H	MeO	Me	H	Me	Boc
9-23	H	MeO	Br	H	Me	Boc
9-24	H	EtO	F	H	Me	Boc
9-25	H	F	H	F	Me	Boc
9-26	H	H	F	H	Me	Boc
9-27	H	Cl	Me	H	Me	Boc
9-28	H	Cl	Et	H	Et	Boc
9-29	H	Et	H	H	Me	Boc
9-30	H	H	Br	H	Me	Boc
9-31	H	CF ₃	H	Br	Me	Boc
9-32	H	CF ₃	H	Cl	Me	Boc
9-33	H	H	H	CF ₃	Me	Boc
9-34	H	H	CF ₃	H	Me	Boc
9-35	H	Br	Me	Me	Me	Boc
9-36	H	F	Cl	H	Me	Boc
9-37	H	Br	H	Me	Me	Boc
9-38	H	H	tBu	H	Me	Boc
9-39	H	OH	H	H	Me	Boc
9-40	H	H	H	Me	Me	Boc
9-41	H	H	Cl	Cl	Me	Boc
9-42	H	F	F	F	Me	Boc
9-43	H	Br	BzO	H	Me	Boc
9-44	H	H	H	Cl	Me	Boc
9-45	H	Me	OH	Me	Me	Boc
9-46	H	MeO	H	H	Me	Boc
9-47	H	MeO	H	H	Et	Boc

9-48	H	MeO	H	H	Pr	Boc
9-49	H	MeO	H	H	iPr	Boc
9-50	H	MeO	H	H	iBu	Boc
9-51	H	EtO	H	H	Me	Boc
9-52	H	PrO	H	H	Me	Boc
9-53	H	iPrO	H	H	Me	Boc
9-54	H	BuO	H	H	Me	Boc
9-55	H	iBuO	H	H	Me	Boc
9-56	H	sBuO	H	H	Me	Boc
9-57	H	tBuO	H	H	Me	Boc
9-58	H	BuO	H	H	Pr	Boc
9-59	H	BzO	H	H	Me	Boc
9-60	H	Me	MeO	H	Me	Boc
9-61	H	Br	MeO	H	Me	Boc
9-62	H	F	EtO	H	Me	Boc
9-63	F	H	F	H	Me	Boc
9-64	H	F	H	H	Me	Boc
9-65	H	Me	Cl	H	Me	Boc
9-66	H	Et	Cl	H	Et	Boc
9-67	H	H	Et	H	Me	Boc
9-68	H	Br	H	H	Me	Boc
9-69	Br	H	CF ₃	H	Me	Boc
9-70	Cl	H	CF ₃	H	Me	Boc
9-71	CF ₃	H	H	H	Me	Boc
9-72	H	CF ₃	H	H	Me	Boc
9-73	Me	Me	Br	H	Me	Boc
9-74	H	Cl	F	H	Me	Boc
9-75	H	Br	H	Me	Me	Boc
9-76	H	tBu	H	H	Me	Boc
9-77	H	H	OH	H	Me	Boc
9-78	Me	H	H	H	Me	Boc
9-79	Cl	Cl	H	H	Me	Boc

9-80	F	F	F	H	Me	Boc
9-81	H	BzO	Br	H	Me	Boc
9-82	Cl	H	H	H	Me	Boc
9-83	Me	OH	Me	H	Me	Boc
9-84	Me	OH	Me	Me	Me	Boc
9-85	Me	OH	Me	Me	Et	Boc
9-86	Me	AcO	Me	Me	Me	Boc

Tabulka 10

slouč. př. č.	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3c}	R ^{4c}	R ^{7c}	R ^{8c}
10-1	H	H	H	H	H	Z
10-2	H	H	H	H	Me	Z
10-3	H	H	H	H	Et	Z
10-4	H	H	H	H	Pr	Z
10-5	H	H	H	H	iPr	Z
10-6	H	H	H	H	Bu	Z
10-7	H	H	MeO	H	H	Z
10-8	H	H	MeO	H	Me	Z
10-9	H	H	MeO	H	Et	Z
10-10	H	H	MeO	H	Pr	Z
10-11	H	H	MeO	H	iPr	Z
10-12	H	H	MeO	H	iBu	Z
10-13	H	H	EtO	H	Me	Z
10-14	H	H	PrO	H	Me	Z
10-15	H	H	iPrO	H	Me	Z
10-16	H	H	BuO	H	Me	Z
10-17	H	H	iBuO	H	Me	Z
10-18	H	H	sBuO	H	Me	Z
10-19	H	H	tBuO	H	Me	Z
10-20	H	H	BuO	H	Pr	Z
10-21	H	H	BzO	H	Me	Z
10-22	H	MeO	Me	H	Me	Z
10-23	H	MeO	Br	H	Me	Z
10-24	H	EtO	F	H	Me	Z
10-25	H	F	H	F	Me	Z
10-26	H	H	F	H	Me	Z
10-27	H	Cl	Me	H	Me	Z
10-28	H	Cl	Et	H	Et	Z
10-29	H	Et	H	H	Me	Z

10-30	H	H	Br	H	Me	Z
10-31	H	CF ₃	H	Br	Me	Z
10-32	H	CF ₃	H	Cl	Me	Z
10-33	H	H	H	CF ₃	Me	Z
10-34	H	H	CF ₃	H	Me	Z
10-35	H	Br	Me	Me	Me	Z
10-36	H	F	Cl	H	Me	Z
10-37	H	Br	H	Me	Me	Z
10-38	H	H	tBu	H	Me	Z
10-39	H	OH	H	H	Me	Z
10-40	H	H	H	Me	Me	Z
10-41	H	H	Cl	Cl	Me	Z
10-42	H	F	F	F	Me	Z
10-43	H	Br	BzO	H	Me	Z
10-44	H	H	H	Cl	Me	Z
10-45	H	Me	OH	Me	Me	Z
10-46	H	MeO	H	H	Me	Z
10-47	H	MeO	H	H	Et	Z
10-48	H	MeO	H	H	Pr	Z
10-49	H	MeO	H	H	iPr	Z
10-50	H	MeO	H	H	iBu	Z
10-51	H	EtO	H	H	Me	Z
10-52	H	PrO	H	H	Me	Z
10-53	H	iPrO	H	H	Me	Z
10-54	H	BuO	H	H	Me	Z
10-55	H	iBuO	H	H	Me	Z
10-56	H	sBuO	H	H	Me	Z
10-57	H	tBuO	H	H	Me	Z
10-58	H	BuO	H	H	Pr	Z
10-59	H	BzO	H	H	Me	Z
10-60	H	Me	MeO	H	Me	Z
10-61	H	Br	MeO	H	Me	Z

10-62	H	F	EtO	H	Me	Z
10-63	F	H	F	H	Me	Z
10-64	H	F	H	H	Me	Z
10-65	H	Me	Cl	H	Me	Z
10-66	H	Et	Cl	H	Et	Z
10-67	H	H	Et	H	Me	Z
10-68	H	Br	H	H	Me	Z
10-69	Br	H	CF ₃	H	Me	Z
10-70	Cl	H	CF ₃	H	Me	Z
10-71	CF ₃	H	H	H	Me	Z
10-72	H	CF ₃	H	H	Me	Z
10-73	Me	Me	Br	H	Me	Z
10-74	H	Cl	F	H	Me	Z
10-75	H	Br	H	Me	Me	Z
10-76	H	tBu	H	H	Me	Z
10-77	H	H	OH	H	Me	Z
10-78	Me	H	H	H	Me	Z
10-79	Cl	Cl	H	H	Me	Z
10-80	F	F	F	H	Me	Z
10-81	H	BzO	Br	H	Me	Z
10-82	Cl	H	H	H	Me	Z
10-83	Me	OH	Me	H	Me	Z
10-84	Me	OH	Me	Me	Me	Z
10-85	Me	OH	Me	Me	Et	Z
10-86	Me	AcO	Me	Me	Me	Z

Tabulka 11

slouč. př. č.	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3c}	R ^{4c}	R ^{7c}	R ^{8c}
11-1	H	H	H	H	H	Moz
11-2	H	H	H	H	Me	Moz
11-3	H	H	H	H	Et	Moz
11-4	H	H	H	H	Pr	Moz
11-5	H	H	H	H	iPr	Moz
11-6	H	H	H	H	Bu	Moz
11-7	H	H	MeO	H	H	Moz
11-8	H	H	MeO	H	Me	Moz
11-9	H	H	MeO	H	Et	Moz
11-10	H	H	MeO	H	Pr	Moz
11-11	H	H	MeO	H	iPr	Moz
11-12	H	H	MeO	H	iBu	Moz
11-13	H	H	EtO	H	Me	Moz
11-14	H	H	PrO	H	Me	Moz
11-15	H	H	iPrO	H	Me	Moz
11-16	H	H	BuO	H	Me	Moz
11-17	H	H	iBuO	H	Me	Moz
11-18	H	H	sBuO	H	Me	Moz
11-19	H	H	tBuO	H	Me	Moz
11-20	H	H	BuO	H	Pr	Moz
11-21	H	H	BzO	H	Me	Moz
11-22	H	MeO	Me	H	Me	Moz
11-23	H	MeO	Br	H	Me	Moz
11-24	H	EtO	F	H	Me	Moz
11-25	H	F	H	F	Me	Moz
11-26	H	H	F	H	Me	Moz
11-27	H	Cl	Me	H	Me	Moz
11-28	H	Cl	Et	H	Et	Moz
11-29	H	Et	H	H	Me	Moz

11-30	H	H	Br	H	Me	Moz
11-31	H	CF ₃	H	Br	Me	Moz
11-32	H	CF ₃	H	Cl	Me	Moz
11-33	H	H	H	CF ₃	Me	Moz
11-34	H	H	CF ₃	H	Me	Moz
11-35	H	Br	Me	Me	Me	Moz
11-36	H	F	Cl	H	Me	Moz
11-37	H	Br	H	Me	Me	Moz
11-38	H	H	tBu	H	Me	Moz
11-39	H	OH	H	H	Me	Moz
11-40	H	H	H	Me	Me	Moz
11-41	H	H	Cl	Cl	Me	Moz
11-42	H	F	F	F	Me	Moz
11-43	H	Br	BzO	H	Me	Moz
11-44	H	H	H	Cl	Me	Moz
11-45	H	Me	OH	Me	Me	Moz
11-46	H	MeO	H	H	Me	Moz
11-47	H	MeO	H	H	Et	Moz
11-48	H	MeO	H	H	Pr	Moz
11-49	H	MeO	H	H	iPr	Moz
11-50	H	MeO	H	H	iBu	Moz
11-51	H	EtO	H	H	Me	Moz
11-52	H	PrO	H	H	Me	Moz
11-53	H	iPrO	H	H	Me	Moz
11-54	H	BuO	H	H	Me	Moz
11-55	H	iBuO	H	H	Me	Moz
11-56	H	sBuO	H	H	Me	Moz
11-57	H	tBuO	H	H	Me	Moz
11-58	H	BuO	H	H	Pr	Moz
11-59	H	BzO	H	H	Me	Moz
11-60	H	Me	MeO	H	Me	Moz
11-61	H	Br	MeO	H	Me	Moz

11-62	H	F	EtO	H	Me	Moz
11-63	F	H	F	H	Me	Moz
11-64	H	F	H	H	Me	Moz
11-65	H	Me	Cl	H	Me	Moz
11-66	H	Et	Cl	H	Et	Moz
11-67	H	H	Et	H	Me	Moz
11-68	H	Br	H	H	Me	Moz
11-69	Br	H	CF ₃	H	Me	Moz
11-70	Cl	H	CF ₃	H	Me	Moz
11-71	CF ₃	H	H	H	Me	Moz
11-72	H	CF ₃	H	H	Me	Moz
11-73	Me	Me	Br	H	Me	Moz
11-74	H	Cl	F	H	Me	Moz
11-75	H	Br	H	Me	Me	Moz
11-76	H	tBu	H	H	Me	Moz
11-77	H	H	OH	H	Me	Moz
11-78	Me	H	H	H	Me	Moz
11-79	Cl	Cl	H	H	Me	Moz
11-80	F	F	F	H	Me	Moz
11-81	H	BzO	Br	H	Me	Moz
11-82	Cl	H	H	H	Me	Moz
11-83	Me	OH	Me	H	Me	Moz
11-84	Me	OH	Me	Me	Me	Moz
11-85	Me	OH	Me	Me	Et	Moz
11-86	Me	AcO	Me	Me	Me	Moz

Tabulka 12

slouč. př. č.	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3c}	R ^{4c}	R ^{7c}	R ^{8c}
12-1	H	H	H	H	H	4BrZ
12-2	H	H	H	H	Me	4BrZ
12-3	H	H	H	H	Et	4BrZ
12-4	H	H	H	H	Pr	4BrZ
12-5	H	H	H	H	iPr	4BrZ
12-6	H	H	H	H	Bu	4BrZ
12-7	H	H	MeO	H	H	4BrZ
12-8	H	H	MeO	H	Me	4BrZ
12-9	H	H	MeO	H	Et	4BrZ
12-10	H	H	MeO	H	Pr	4BrZ
12-11	H	H	MeO	H	iPr	4BrZ
12-12	H	H	MeO	H	iBu	4BrZ
12-13	H	H	EtO	H	Me	4BrZ
12-14	H	H	PrO	H	Me	4BrZ
12-15	H	H	iPrO	H	Me	4BrZ
12-16	H	H	BuO	H	Me	4BrZ
12-17	H	H	iBuO	H	Me	4BrZ
12-18	H	H	sBuO	H	Me	4BrZ
12-19	H	H	tBuO	H	Me	4BrZ
12-20	H	H	BuO	H	Pr	4BrZ
12-21	H	H	BzO	H	Me	4BrZ
12-22	H	MeO	Me	H	Me	4BrZ
12-23	H	MeO	Br	H	Me	4BrZ
12-24	H	EtO	F	H	Me	4BrZ
12-25	H	F	H	F	Me	4BrZ
12-26	H	H	F	H	Me	4BrZ
12-27	H	Cl	Me	H	Me	4BrZ
12-28	H	Cl	Et	H	Et	4BrZ
12-29	H	Et	H	H	Me	4BrZ

12-30	H	H	Br	H	Me	4BrZ
12-31	H	CF ₃	H	Br	Me	4BrZ
12-32	H	CF ₃	H	Cl	Me	4BrZ
12-33	H	H	H	CF ₃	Me	4BrZ
12-34	H	H	CF ₃	H	Me	4BrZ
12-35	H	Br	Me	Me	Me	4BrZ
12-36	H	F	Cl	H	Me	4BrZ
12-37	H	Br	H	Me	Me	4BrZ
12-38	H	H	tBu	H	Me	4BrZ
12-39	H	OH	H	H	Me	4BrZ
12-40	H	H	H	Me	Me	4BrZ
12-41	H	H	Cl	Cl	Me	4BrZ
12-42	H	F	F	F	Me	4BrZ
12-43	H	Br	BzO	H	Me	4BrZ
12-44	H	H	H	Cl	Me	4BrZ
12-45	H	Me	OH	Me	Me	4BrZ
12-46	H	MeO	H	H	Me	4BrZ
12-47	H	MeO	H	H	Et	4BrZ
12-48	H	MeO	H	H	Pr	4BrZ
12-49	H	MeO	H	H	iPr	4BrZ
12-50	H	MeO	H	H	iBu	4BrZ
12-51	H	EtO	H	H	Me	4BrZ
12-52	H	PrO	H	H	Me	4BrZ
12-53	H	iPrO	H	H	Me	4BrZ
12-54	H	BuO	H	H	Me	4BrZ
12-55	H	iBuO	H	H	Me	4BrZ
12-56	H	sBuO	H	H	Me	4BrZ
12-57	H	tBuO	H	H	Me	4BrZ
12-58	H	BuO	H	H	Pr	4BrZ
12-59	H	BzO	H	H	Me	4BrZ
12-60	H	Me	MeO	H	Me	4BrZ
12-61	H	Br	MeO	H	Me	4BrZ

12-62	H	F	EtO	H	Me	4BrZ
12-63	F	H	F	H	Me	4BrZ
12-64	H	F	H	H	Me	4BrZ
12-65	H	Me	Cl	H	Me	4BrZ
12-66	H	Et	Cl	H	Et	4BrZ
12-67	H	H	Et	H	Me	4BrZ
12-68	H	Br	H	H	Me	4BrZ
12-69	Br	H	CF ₃	H	Me	4BrZ
12-70	Cl	H	CF ₃	H	Me	4BrZ
12-71	CF ₃	H	H	H	Me	4BrZ
12-72	H	CF ₃	H	H	Me	4BrZ
12-73	Me	Me	Br	H	Me	4BrZ
12-74	H	Cl	F	H	Me	4BrZ
12-75	H	Br	H	Me	Me	4BrZ
12-76	H	tBu	H	H	Me	4BrZ
12-77	H	H	OH	H	Me	4BrZ
12-78	Me	H	H	H	Me	4BrZ
12-79	Cl	Cl	H	H	Me	4BrZ
12-80	F	F	F	H	Me	4BrZ
12-81	H	BzO	Br	H	Me	4BrZ
12-82	Cl	H	H	H	Me	4BrZ
12-83	Me	OH	Me	H	Me	4BrZ
12-84	Me	OH	Me	Me	Me	4BrZ
12-85	Me	OH	Me	Me	Et	4BrZ
12-86	Me	AcO	Me	Me	Me	4BrZ

Tabulka 13

slouč. př. č.	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3c}	R ^{4c}	R ^{7c}	R ^{8c}
13-1	H	H	H	H	H	H
13-2	H	H	H	H	Me	H
13-3	H	H	H	H	Et	H
13-4	H	H	H	H	Pr	H
13-5	H	H	H	H	iPr	H
13-6	H	H	H	H	Bu	H
13-7	H	H	MeO	H	H	H
13-8	H	H	MeO	H	Me	H
13-9	H	H	MeO	H	Et	H
13-10	H	H	MeO	H	Pr	H
13-11	H	H	MeO	H	iPr	H
13-12	H	H	MeO	H	iBu	H
13-13	H	H	EtO	H	Me	H
13-14	H	H	PrO	H	Me	H
13-15	H	H	iPrO	H	Me	H
13-16	H	H	BuO	H	Me	H
13-17	H	H	iBuO	H	Me	H
13-18	H	H	sBuO	H	Me	H
13-19	H	H	tBuO	H	Me	H
13-20	H	H	BuO	H	Pr	H
13-21	H	H	BzO	H	Me	H
13-22	H	MeO	Me	H	Me	H
13-23	H	MeO	Br	H	Me	H
13-24	H	EtO	F	H	Me	H
13-25	H	F	H	F	Me	H
13-26	H	H	F	H	Me	H
13-27	H	Cl	Me	H	Me	H
13-28	H	Cl	Et	H	Et	H
13-29	H	Et	H	H	Me	H

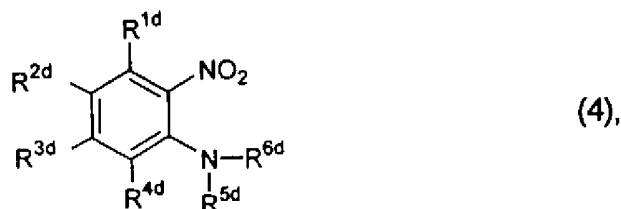
13-30	H	H	Br	H	Me	H
13-31	H	CF ₃	H	Br	Me	H
13-32	H	CF ₃	H	Cl	Me	H
13-33	H	H	H	CF ₃	Me	H
13-34	H	H	CF ₃	H	Me	H
13-35	H	Br	Me	Me	Me	H
13-36	H	F	Cl	H	Me	H
13-37	H	Br	H	Me	Me	H
13-38	H	H	tBu	H	Me	H
13-39	H	OH	H	H	Me	H
13-40	H	H	H	Me	Me	H
13-41	H	H	Cl	Cl	Me	H
13-42	H	F	F	F	Me	H
13-43	H	Br	BzO	H	Me	H
13-44	H	H	H	Cl	Me	H
13-45	H	Me	OH	Me	Me	H
13-46	H	MeO	H	H	Me	H
13-47	H	MeO	H	H	Et	H
13-48	H	MeO	H	H	Pr	H
13-49	H	MeO	H	H	iPr	H
13-50	H	MeO	H	H	iBu	H
13-51	H	EtO	H	H	Me	H
13-52	H	PrO	H	H	Me	H
13-53	H	iPrO	H	H	Me	H
13-54	H	BuO	H	H	Me	H
13-55	H	iBuO	H	H	Me	H
13-56	H	sBuO	H	H	Me	H
13-57	H	tBuO	H	H	Me	H
13-58	H	BuO	H	H	Pr	H
13-59	H	BzO	H	H	Me	H
13-60	H	Me	MeO	H	Me	H
13-61	H	Br	MeO	H	Me	H

13-62	H	F	EtO	H	Me	H
13-63	F	H	F	H	Me	H
13-64	H	F	H	H	Me	H
13-65	H	Me	Cl	H	Me	H
13-66	H	Et	Cl	H	Et	H
13-67	H	H	Et	H	Me	H
13-68	H	Br	H	H	Me	H
13-69	Br	H	CF ₃	H	Me	H
13-70	Cl	H	CF ₃	H	Me	H
13-71	CF ₃	H	H	H	Me	H
13-72	H	CF ₃	H	H	Me	H
13-73	Me	Me	Br	H	Me	H
13-74	H	Cl	F	H	Me	H
13-75	H	Br	H	Me	Me	H
13-76	H	tBu	H	H	Me	H
13-77	H	H	OH	H	Me	H
13-78	Me	H	H	H	Me	H
13-79	Cl	Cl	H	H	Me	H
13-80	F	F	F	H	Me	H
13-81	H	BzO	Br	H	Me	H
13-82	Cl	H	H	H	Me	H
13-83	Me	OH	Me	H	Me	H
13-84	Me	OH	Me	Me	Me	H
13-85	Me	OH	Me	Me	Et	H
13-86	Me	AcO	Me	Me	Me	H

Výhodnými příklady sloučenin v tabulkách jsou sloučeniny z příkladů číslo 9-2, 9-3, 9-4, 9-5, 9-6, 9-7, 9-8, 9-9, 9-10, 9-11, 9-12, 9-13, 9-14, 9-15, 9-16, 9-17, 9-18, 9-19, 9-20, 9-46, 9-47, 9-48, 9-49, 9-50, 9-51, 9-52, 9-53, 9-54, 9-55, 9-56, 9-57, 9-58, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-12, 10-13, 10-14, 10-15, 10-16, 10-17, 10-18, 10-19, 10-20, 10-46, 10-47, 10-48, 10-49, 10-50,

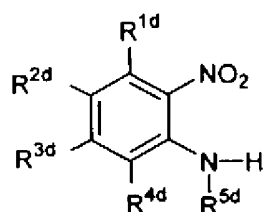
10-51, 10-52, 10-53, 10-54, 10-55, 10-56, 10-57, 10-58, 11-2, 11-3, 11-4, 11-5, 11-6, 11-7, 11-8, 11-9, 11-10, 11-11, 11-12, 11-13, 11-14, 11-15, 11-16, 11-17, 11-18, 11-19, 11-20, 11-46, 11-47, 11-48, 11-49, 11-50, 11-51, 11-52, 11-53, 11-54, 11-55, 11-56, 11-57, 11-58, 12-2, 12-3, 12-4, 12-5, 12-6, 12-7, 12-8, 12-9, 12-10, 12-11, 12-12, 12-13, 12-14, 12-15, 12-16, 12-17, 12-18, 12-19, 12-20, 12-46, 12-47, 12-48, 12-49, 12-50, 12-51, 12-52, 12-53, 12-54, 12-55, 12-56, 12-57, 12-58, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-12, 13-13, 13-14, 13-15, 13-16, 13-17, 13-18, 13-19, 13-20, 13-46, 13-47, 13-48, 13-49, 13-50, 13-51, 13-52, 13-53, 13-54, 13-55, 13-56, 13-57 a 13-58, výhodněji 9-8, 9-9, 9-46, 9-47, 13-8, 13-9, 13-46 nebo 13-47, nejvýhodněji 9-8, kterou je *tert*-butylester N-[2-[4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl)fenoxyacetylamino]-5methoxyfenyl]-N-methylkarbamové kyseliny..

4) Způsob výroby anilinové sloučeniny obecného vzorce 5 (která je zde dále označována jako sloučenina obecného vzorce 5) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, podle kterého se sloučenina obecného vzorce 4 (která je zde dále označována jako sloučenina obecného vzorce 4)



v němž R^{1d} , R^{2d} , R^{3d} a R^{4d} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, hydroxyl, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyloxy skupinu, acetoxy skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo atom halogenu a R^{5d} i R^{6d} znamená chránící skupinu aminové skupiny,

nechá zreagovat s alkoxidem alkalického kovu, takže se získá anilinový derivát obecného vzorce 5 nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl



(5),

kde R^{1d}, R^{2d}, R^{3d}, R^{4d} a R^{5d} znamenají jak shora uvedeno.

Ve shora popsaném způsobu výroby výhodnými způsoby jsou:

4-1] způsob výroby anilinové sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle bodu ad 4], v němž R^{5d} i R^{6d} znamená *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl,

4-2] způsob výroby anilinové sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle bodu ad 4], v němž R^{5d} i R^{6d} znamená *tert*-butoxykarbonyl,

4-3] způsob výroby anilinové sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z bodů ad 4], 4-1] nebo 4-2], v nichž R^{1d}, R^{2d}, R^{3d} a R^{4d} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

4-4] způsob výroby anilinové sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z bodů ad 4], 4-1] nebo 4-2], v nichž R^{1d}, R^{2d}, R^{3d} a R^{4d} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo methoxy skupinu, a

4-5] způsob výroby anilinové sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle bodu ad 4], v němž R^{1d}, R^{2d} i R^{4d} znamená atom vodíku, R^{3d} znamená methoxy skupinu a R^{5d} i R^{6d} znamená *tert*-butoxykarbonyl.

Alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku sloučenin obecného vzorce 4 a 5 znamená tak, jak je definována v bodu ad 1], alkylová skupina s výhodou znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methyl nebo ethyl a nejvýhodněji methyl.

Alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku sloučenin obecného vzorce 4 a 5 znamená jak shora uvedeno pod ad 1], s výhodou znamená alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methoxy skupinu nebo ethoxy skupinu a nejvýhodněji methoxy skupinu.

Atom halogenu sloučenin obecného vzorce 4 a 5 znamená jak shora uvedeno pod ad 1], s výhodou atom fluoru, chloru nebo bromu.

Chránicí skupina aminové skupiny sloučeniny obecného vzorce 4 a 5 znamená jak shora uvedeno pod ad 1], s výhodou *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl, 4-brombenzyloxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl, výhodněji *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl, nejvýhodněji *tert*-butoxykarbonyl.

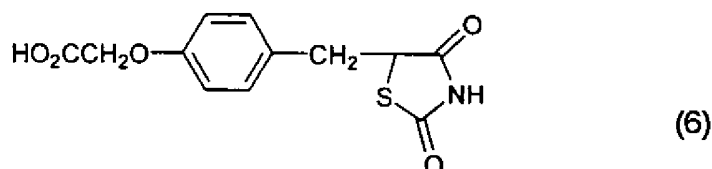
Ve sloučeninách obecného vzorce 4 a 5 s výhodou R^{1d} , R^{2d} , R^{3d} a R^{4d} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji R^{1d} , R^{2d} , R^{3d} a R^{4d} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo methoxy skupinu, nejvýhodněji R^{1d} , R^{2d} i R^{4d} znamená atom vodíku a R^{3d} nejvýhodněji znamená methoxy skupinu.

Ve sloučenině obecného vzorce 4 R^{5d} a R^{6d} nezávisle na sobě znamenají s výhodou *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl, výhodněji R^{5d} i R^{6d} znamená *tert*-butoxykarbonyl.

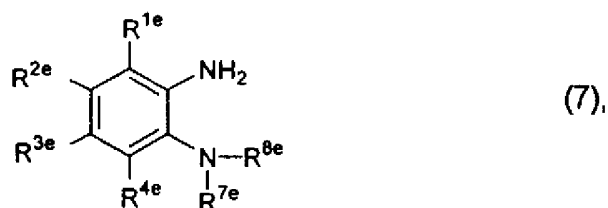
Ve sloučenině obecného vzorce 5 R^{5d} znamená s výhodou *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl, výhodněji R^{5d} znamená *tert*-butoxykarbonyl.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučeniny obecného vzorce 5 znamenají tak, jak je definováno pod bodem ad 1].

5] Způsob výroby benzimidazolového derivátu obecného vzorce 9 (který je zde dále označován jako sloučenina obecného vzorce 9) nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, podle kterého se zkondenzuje sloučenina vzorce 6 (která je zde dále označován jako sloučenina vzorce 6)

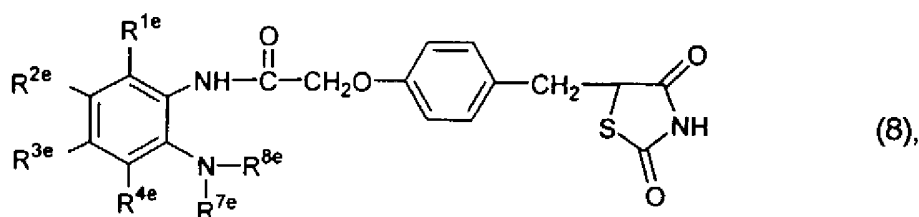


s anilínovou sloučeninou obecného vzorce 7 (která je zde dále označována jako sloučenina obecného vzorce 7)

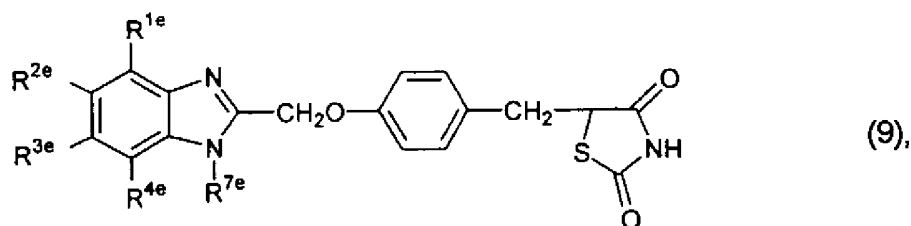


v nichž R^{1e} , R^{2e} , R^{3e} a R^{4e} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, hydroxyl, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyloxykupinu, acetoxykupinu, trifluormethylovou skupinu nebo atom halogenu, R^{7e} znamená alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a R^{8e} znamená atom vodíku nebo chránící skupinu aminové skupiny,

v přítomnosti kondenzačního činidla, takže se získá anilínová sloučenina obecného vzorce 8 (která je zde dále označována jako sloučenina obecného vzorce 8)



v němž R^{1e} , R^{2e} , R^{3e} , R^{4e} , R^{7e} a R^{8e} znamenají jak shora uvedeno, načež následuje, jestliže je to nutné, odstranění chránicí skupiny aminové skupiny ze sloučeniny obecného vzorce 8 a potom se sloučenina obecného vzorce 8 v přítomnosti kyseliny cyklizuje na sloučeninu obecného vzorce 9



v němž R^{1e} , R^{2e} , R^{3e} , R^{4e} a R^{7e} znamenají jak shora uvedeno.

Ve shora popsáném způsobu výroby jsou výhodnými následující způsoby:

- 5-1] způsob výroby benzimidazolového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle bodu ad 5], v němž R^{8e} znamená atom vodíku, *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl,
- 5-2] způsob výroby benzimidazolového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle bodu 5], v němž R^{8e} znamená atom vodíku nebo *tert*-butoxykarbonyl,
- 5-3] způsob výroby benzimidazolového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle bodu 5], v němž R^{8e} znamená *tert*-butoxykarbonyl,
- 5-4] způsob výroby benzimidazolového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z bodů ad 5], 5-1], 5-2] nebo 5-3], v nichž R^{7e} znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,

5-5] způsob výroby benzimidazolového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z bodů ad 5], 5-1], 5-2] nebo 5-3], v nichž R^{7e} znamená alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku,

5-6] způsob výroby benzimidazolového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z bodů ad 5], 5-1], 5-2] nebo 5-3], v nichž R^{7e} znamená methyl,

5-7] způsob výroby benzimidazolového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z bodů ad 5], 5-1], 5-2], 5-3], 5-4], 5-5] nebo 5-6], v nichž R^{1e} , R^{2e} , R^{3e} a R^{4e} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

5-8] způsob výroby benzimidazolového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z bodů ad 5], 5-1], 5-2], 5-3], 5-4], 5-5] nebo 5-6], v nichž R^{1e} , R^{2e} , R^{3e} a R^{4e} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo methoxy skupinu, a

5-9] způsob výroby benzimidazolového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle bodu 5], v němž R^{1e} , R^{2e} i R^{4e} znamená atom vodíku, R^{3e} znamená methoxy skupinu a R^{7e} znamená methyl.

Alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku sloučenin obecného vzorce 7, 8 a 9 znamená tak, jak je definováno v bodu ad 1], s výhodou znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methyl nebo ethyl a nejvýhodněji alkylová skupina znamená methyl.

Alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku sloučenin obecného vzorce 7, 8 a 9 znamená jak je uvedeno pod ad 1], s výhodou znamená alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji alkoxy skupina znamená methoxy skupinu nebo ethoxy skupinu a nejvýhodněji alkoxy skupina znamená methoxy skupinu.

Atom halogenu sloučenin obecného vzorce 7, 8 a 9 znamená jak uvedeno pod ad 1], s výhodou atom halogenu znamená atom fluoru, chloru nebo bromu.

Chránicí skupina aminové skupiny v definici sloučenin obecného vzorce 7 a 8 znamená jak uvedeno pod ad 1], s výhodou chránicí skupina znamená *tert*-buto-

xykarbonyl, benzyl, 4-methoxybenzyl, 4-brombenzyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl, výhodněji znamená *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl, nejvýhodněji znamená *tert*-butoxykarbonyl.

Ve sloučeninách obecného vzorce 7, 8 a 9 s výhodou R^{1e} , R^{2e} , R^{3e} a R^{4e} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji R^{1e} , R^{2e} , R^{3e} a R^{4e} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo methoxyskupinu, nejvýhodněji R^{1e} , R^{2e} i R^{4e} znamená atom vodíku, R^{3e} nejvýhodněji znamená methoxyskupinu, a R^{7e} s výhodou znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji R^{7e} znamená alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku a nejvýhodněji R^{7e} znamená methyl.

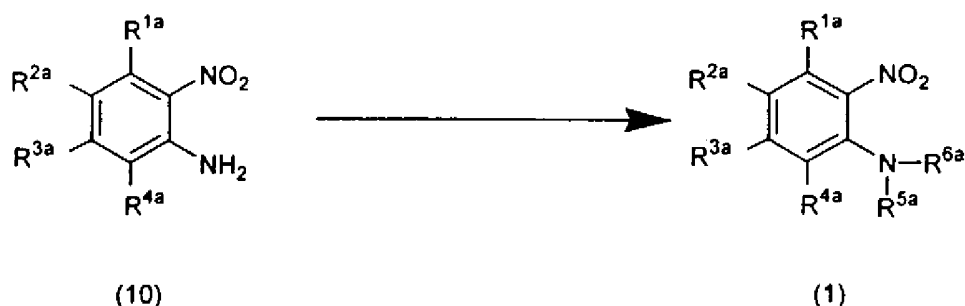
Ve sloučeninách obecného vzorce 7 a 8 R^{8e} znamená atom vodíku, *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl, výhodněji R^{8e} znamená atom vodíku nebo *tert*-butoxykarbonyl, nejvýhodněji R^{8e} znamená *tert*-butoxykarbonyl.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučeniny obecného vzorce 9 znamenají tak, jak je definováno pod bodem ad 1).

V následující části popisu je popsán způsob provedení tohoto vynálezu.

Níže jsou podrobně popsány způsoby přípravy meziproduktů obecných vzorců 1, 2 a 3 podle tohoto vynálezu a způsoby ad 4] a ad 5] podle tohoto vynálezu.

1] Sloučenina obecného vzorce 1 se může vyrábět podle následujícího schématu



kde R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} a R^{6a} znamenají jak shora uvedeno.

V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 1 získává reakcí sloučeniny obecného vzorce 10 s takovým reakčním činidlem, které zavádí chránicí skupinu aminové skupiny v přítomnosti báze v inertním rozpouštědle.

Mezi vhodné příklady reakčního činidla pro zavedení chránicí skupiny aminové skupiny patří halogenidové deriváty nebo anhydridy kyselin, které mají částice chránicí aminovou skupinu, například *tert*-butoxykarbonylhalogenidy, jako je *tert*-butoxykarbonylchlorid a *tert*-butoxykarbonylbromid, di-*tert*-butoxykarbonyldikarbonát, tritylhalogenidy, jako je tritylchlorid a tritylbromid, aryl(se 6 až 10 atomů uhlíku)methylhalogenidy, které jsou popřípadě substituovány alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo atomem halogenu, jako je benzylchlorid, benzylbromid, methylbenzylchlorid, methoxybenzylchlorid, methoxybenzylbromid, brombenzylchlorid a naftylmethylchlorid, a aryl(se 6 až 10 atomů uhlíku)methoxykarbonylhalogenidy, které jsou popřípadě substituovány alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo atomem halogenu, jako je benzyloxykarbonylchlorid, benzyloxykarbonylbromid, methylbenzyloxykarbonylchlorid, methoxybenzyloxykarbonylbromid, brombenzyloxykarbonylchlorid a naftylmethoxykarbonylchlorid. Z těchto činidel jsou výhodné *tert*-butoxykarbonylhalogenidy, di-*tert*-butoxykarbonyldikarbonát a benzyloxykarbonylhalogenidy, které jsou popřípadě substituovány methoxy skupinou nebo atomem bromu. Výhodnější je *tert*-butoxy-

karbonylchlorid, *tert*-butoxykarbonylbromid a di-*tert*-butoxykarbonyldikarbonát, nejvýhodnější je di-*tert*-butoxykarbonyldikarbonát.

Mezi příklady báze použité v tomto stupni patří hydroxidy alkalických kovů, jako je hydroxid lithný, hydroxid sodný a hydroxid draselný, hydroxidy kovů alkalických zemin, jako je hydroxid vápenatý, hydroxid barmatý a hydroxid hořečnatý, alkoxydy alkalických kovů, jako je ethoxid lithný, methoxid sodný, ethoxid sodný a *tert*-butoxid draselný, hydridy alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, jako je hydrid lithný, hydrid sodný, hydrid draselný a hydrid vápenatý, alifatické aminy, jako je triethylamin, diisopropylethylamin a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU), a aromatické aminy, jako je pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, anilin a N,N-dimethylanilin. Výhodné jsou alifatické aminy, aromatické aminy, alkoxydy alkalického kovu a hydridy alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin. Výhodnější je triethylamin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, *tert*-butoxid draselný a hydrid sodný. Nejvýhodnější je 4-(N,N-dimethylamino)pyridin.

Množství báze, která se používá, je mezi 0,01 a 2 ekvivalenty, s výhodou mezi 0,02 a 0,1 ekvivalentu.

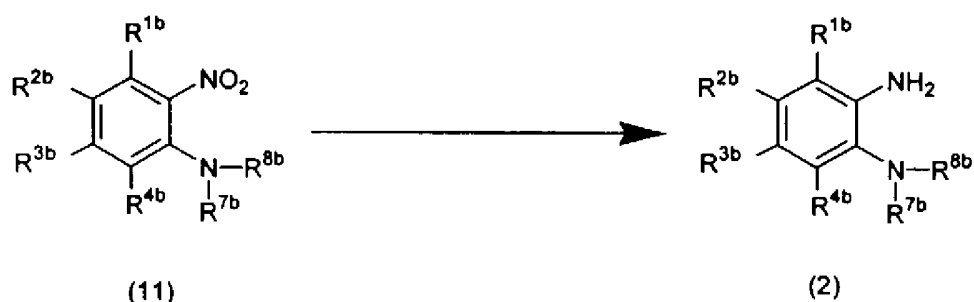
Rozpouštědlo, které se v tomto stupni používá, není zvlášť omezeno z předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci a že alespoň v jistém rozsahu rozpouští výchozí materiály. Mezi vhodná rozpouštědla patří alifatické uhlovodíky, jako je hexan, heptan a petrolether, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen, xylén a mesitylén, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan a dichlorethan, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan a 1,2-dimethoxyethan, estery, jako je methylacetát, ethylacetát, methylpropionát a ethylpropionát, nitrily, jako je acetonitril, amidy, jako je N,N-dimethylformamid a N,N-dimethylacetamid, sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid, a jejich směsi. Výhodné jsou aromatické uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery, estery, amidy a nitrily. Výhodnější jsou halogenované uhlovodíky, ethery, estery, amidy a nitrily a nejvýhodnější je methylenchlorid a ethylacetát.

Reakční teplota používaná v tomto stupni závisí na různých faktorech, jako je povaha výchozích materiálů a rozpouštědlo. Obvykle je však mezi $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, s výhodou je mezi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Reakční doba použitá v tomto stupni závisí na reakční teplotě a podobně. Typicky je od 10 minut do 10 hodin, s výhodou od 30 minut do 5 hodin.

Žádaná sloučenina v tomto stupni se může izolovat z reakční směsi konvenčním způsobem, například jestliže v reakční směsi existuje nerozpustný materiál, reakční směs se zfiltruje, filtrát, jestliže je to nutné, se zneutralizuje a ochladí, takže poskytne žádané krystaly, které se izolují odfiltrováním nebo se rozpouštědlo z filtrátu odpaří a zbytek se roztřepe mezi vodu a organické rozpouštědlo nemísitelné s vodou, organická vrstva se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěním poskytne žádaný produkt. Takto izolovaný žádaný produkt může být dále, jestliže je to nutné, vyčištěn konvenčním způsobem, jako je rekrystalizace a chromatografie.

2] Sloučenina obecného vzorce 2 se může vyrobit podle následujícího schématu



kde R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , R^{4b} , R^{7b} a R^{8b} znamenají jak shora uvedeno.

V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 2 získá reakcí anilinové sloučeniny obecného vzorce 11 (zde dále označovaná jako sloučenina obecného

vzorce 11) s redukčním reakčním činidlem, které je schopno zredukovat nitroskupinu na aminovou skupinu, v inertním rozpouštědle.

Redukční činidlo používané v tomto stupni není nijak zvlášť omezeno za předpokladu, že může zredukovat nitroskupinu na aminovou skupinu. Vhodným příkladem redukčního činidla je kombinace vodíku a katalyzátoru, který se obvykle používá v katalytických redukcích. Mezi příklady katalyzátorů katalytických redukcí patří paladium na uhlí, paladiová čemň, Raneyův nikl, oxid platičitý, platinová čemň, rhodium na oxidu hlinitém, trifenyfosfin-rhodium-chlorid a paladium na síranu bamatém. Výhodné je paladium na uhlí.

Tlak vodíku, který se v tomto stupni používá, není nijak zvlášť omezen, obvykle je však mezi 0,1 MPa a 1 MPa, s výhodou mezi 0,1 a 0,3 MPa.

Rozpouštědlo, které se v tomto stupni používá, není nijak zvlášť omezeno za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci a že rozpouští výchozí materiály alespoň do jistého stupně. Mezi vhodná rozpouštědla patří alifatické uhlovodíky, jako je hexan, heptan a petrolether, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen, xylen a mesitylen, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan a dichlorethan, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan a 1,2-dimethoxyethan, alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol a butanol, estery, jako je methylacetát, ethylacetát, methylpropionát a ethylpropionát, amidy, jako je N,N-dimethylformamid a N,N-dimethylacetamid, sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid, a jejich směsi. Výhodné jsou aromatické uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery, alkoholy, alkoholy obsahující vodu a amidy. Zvláště výhodný je toluen a methanol.

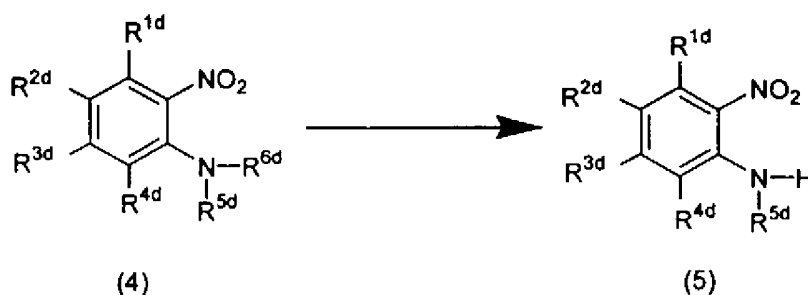
Reakční teplota používaná v tomto stupni závisí na různých faktorech, jako je povaha výchozích materiálů, katalyzátor a rozpouštědlo. Obvykle je však mezi 0 °C a 100 °C, s výhodou je mezi 10 °C a 60 °C.

Reakční doba použitá v tomto stupni závisí na reakční teplotě a podobně. Typicky je od 5 minut do 24 hodin, s výhodou od 10 minut do 10 hodin.

Žádaná sloučenina v tomto stupni se může izolovat z reakční směsi konvenčním způsobem, například jestliže v reakční směsi existuje nerozpustný materiál, reakční směs se zfiltruje, filtrát, jestliže je to nutné, se zneutralizuje a ochladí, takže poskytne žádané krystaly, které se isolují odfitrováním nebo se rozpouštědlo z filtrátu odpaří a zbytek se roztřepe mezi vodu a organické rozpouštědlo nemísitelné s vodou, organická vrstva se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěním poskytne žádaný produkt. Takto izolovaný žádaný produkt může být dále, jestliže je to nutné, vyčištěn konvenčním způsobem, jako je rekrytalizace a chromatografie.

3] Sloučenina obecného vzorce 3 se může vyrobit podle stupně 1 a stupně 2 popsaných ve schematu 5].

4] Sloučenina obecného vzorce 5 se může vyrobit podle následujícího schematu tak, že se jako výchozí sloučenina použije sloučenina obecného vzorce 4



kde R^{1d} , R^{2d} , R^{3d} , R^{4d} , R^{5d} a R^{6d} znamenají jak shora uvedeno.

V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 5 získá reakcí sloučeniny obecného vzorce 4 s alkoxidem alkalického kovu v inertním rozpouštědle.

Rozpouštědlo, které se v tomto stupni používá, není nijak zvlášť omezeno za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci a že rozpouští výchozí materiály alespoň do jistého stupně. Mezi vhodná rozpouštědla patří alifatické uhlovodíky, jako je hexan, heptan a petrolether, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen, xylen a mesitylen, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan a dichlorethan, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan a 1,2-dimethoxyethan, alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol a butanol, estery, jako je methylacetát, ethylacetát, methylpropionát a ethylpropionát, nitrily, jako je acetonitril, amidy, jako je N,N-dimethylformamid a N,N-dimethylacetamid, sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid, a jejich směsi. Výhodné jsou aromatické uhlovodíky, ethery, alkoholy, amidy, nitrily a jejich směsi. Výhodnější jsou aromatické uhlovodíky, alkoholy a jejich směsi. Zvláště výhodný je toluen a methanol.

Mezi příklady alkoxidu alkalického kovu použitého v tomto stupni patří ethoxid lithný, methoxid sodný, ethoxid sodný, *terc*-butoxid sodný a *terc*-butoxid draselný. Výhodný je methoxid sodný.

Množství alkoxidu alkalického kovu je mezi 0,1 a 10 ekvivalenty, s výhodou mezi 0,5 a 1 ekvivalentem.

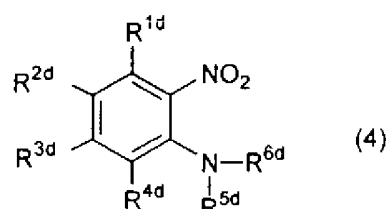
Reakční teplota používaná v tomto stupni je mezi -10 °C a 100 °C, s výhodou je mezi 0 °C a 50 °C.

Reakční doba použitá v tomto stupni závisí na reakční teplotě a podobně. Typicky je obvykle od 10 minut do 10 hodin, s výhodou od 30 minut do 5 hodin.

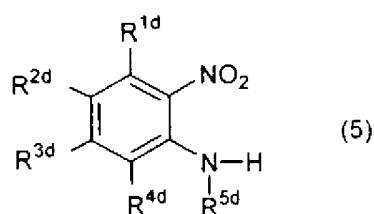
Žádaná sloučenina obecného vzorce 5 v tomto stupni se může izolovat z reakční směsi konvenčním způsobem, například jestliže v reakční směsi existuje nerozpustný materiál, reakční směs se zfiltruje, filtrát, jestliže je to nutné, se zneutrazuje a ochladí, takže poskytne žádané krystaly, které se izolují odfiltrováním nebo

se rozpouštědlo z filtrátu odpaří a zbytek se roztřepe mezi vodu a organické rozpouštědlo nemísitelné s vodou, organická vrstva se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěním poskytne žádaný produkt. Takto izolovaný žádaný produkt může být dále, jestliže je to nutné, vyčištěn konvenčním způsobem, jako je rekrytalizace a chromatografie.

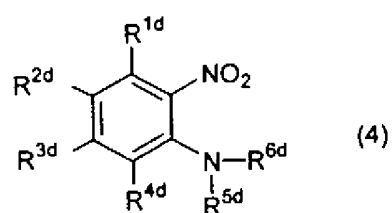
Ze shora popsaných způsobů výroby sloučeniny obecného vzorce 5 výhodný způsob zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce 4



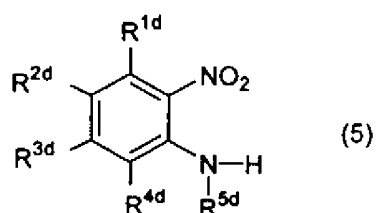
s ethoxidem lithným, methoxidem sodným, ethoxidem sodným nebo *tert*-butoxidem draselným v rozpouštědle, jako je aromatický uhlovodík, alkohol nebo jejich směs, čímž se získá sloučenina obecného vzorce 5.



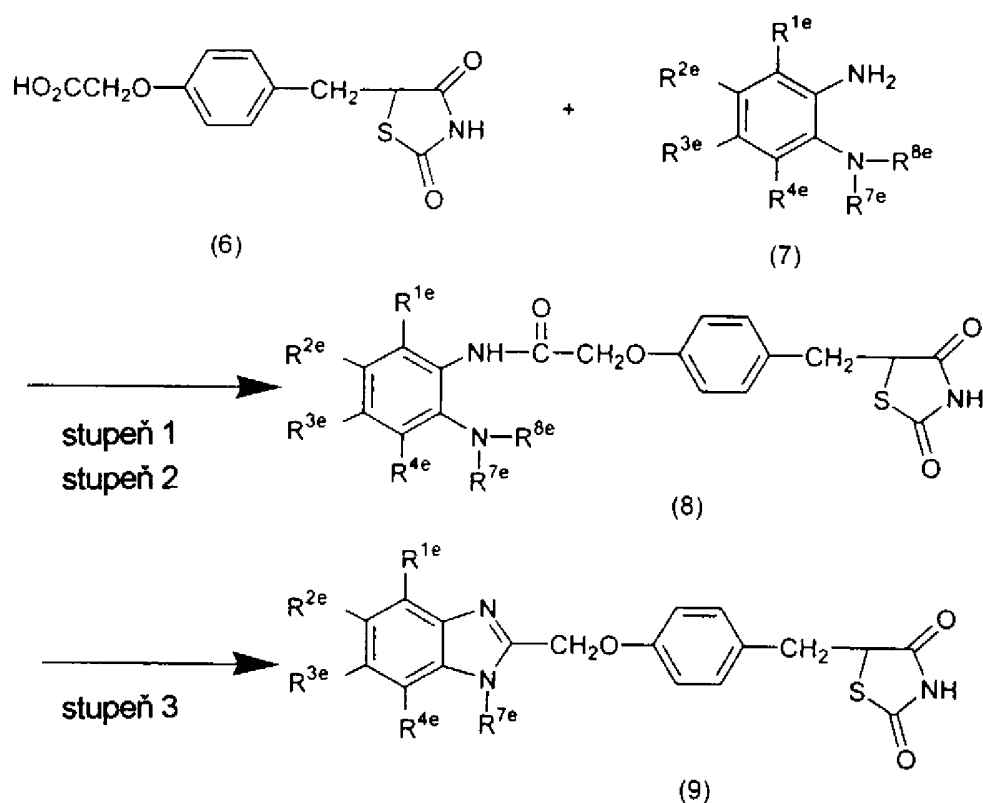
Výhodněji tento způsob zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce 4



s methoxidem sodným ve směsi toluenu s methanolem, čímž se získá sloučenina obecného vzorce 5.



5] Sloučenina obecného vzorce 9 se může vyrobit tak, že se jako výchozí materiály použije sloučenina vzorce 6 a sloučenina obecného vzorce 7, a to třístupňovou reakcí podle následujícího schématu:



kde R^{1e} , R^{2e} , R^{3e} , R^{4e} , R^{7e} a R^{8e} znamenají jak shora uvedeno.

V tomto schematu se sloučenina obecného vzorce 9 získá kondenzací sloučeniny vzorce 6 se sloučeninou obecného vzorce 7 v přítomnosti kondenzačního reakčního činidla, takže se získá sloučenina obecného vzorce 8 (stupeň 1), jestliže je to nutné, odstraní se chránící skupina aminové skupiny (stupeň 2) a následuje cyklizace sloučeniny obecného vzorce 8 v přítomnosti kyseliny (stupeň 3). Postupy každého stupně jsou zde dále popsány podrobně.

Stupeň 1: V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 8 získá kondenzací sloučeniny vzorce 6 se sloučeninou obecného vzorce 7 v přítomnosti kondenzačního reakčního činidla a báze v inertním rozpouštědle.

Kondenzační činidlo použité ve stupni 1 není nijak zvlášť omezeno za předpokladu, že může kondenzovat karboxylovou kyselinu s aminem, čímž se získá amid. Mezi příklady takového kondenzačního činidla patří cyklické anhydridy alkylfosfonové

kyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku, jako jsou cyklické anhydridy methylofosfonové kyseliny, ethylofosfonové kyseliny, propylofosfonové kyseliny a butylofosfonové kyseliny, alkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)fosforylkyanidy, jako je dimethylofosforylkyanid, diethylofosforylkyanid a dibutylofosforylkyanid, a arylofosforylazidy se 6 až 10 atomy uhlíku, jako je difenylfosforylazid, ditolylofosforylazid a dinaftylfosforylazid. Výhodné jsou cyklické anhydridy alkylfosfonových kyselin se 2 až 3 atomy uhlíku, kyanid diethylsfofosfonové kyseliny a difenylfosforylazid. Zvláště výhodný je cyklický anhydrid propylofosfonové kyseliny.

Mezi příklady báze použité ve stupni 1 patří hydroxidy alkalického kovu, jako je hydroxid lithný, hydroxid sodný a hydroxid draselný, hydroxidy kovů alkalických zemin, jako je hydroxid vápenatý, hydroxid barmatý a hydroxid hořečnatý, alkoxid alkalického kovu, jako je ethoxid lithný, methoxid sodný, ethoxid sodný a *tert*-butoxid draselný, hydridy alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, jako je hydrid lithný, hydrid sodný, hydrid draselný a hydrid vápenatý, alifatické aminy, jako je triethylamin, diisopropylethylamin a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU), aromatické aminy, jako je pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, anilin a N,N-dimethylanilin. Výhodné jsou alifatické aminy a aromatické aminy. Výhodnější je triethylamin a diisopropylamin.

Množství použité báze je mezi 1 a 3 ekvivalenty, s výhodou mezi 1,2 a 2 ekvivalenty.

Rozpouštědlo, které se ve stupni 1 používá, není nijak zvlášť omezeno za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci a že rozpouští výchozí materiály alespoň do jistého stupně. Mezi vhodná rozpouštědla patří alifatické uhlovodíky, jako je hexan, heptan a petrolether, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen, xylén a mesitylén, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan a dichlorethan, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan a 1,2-dimethoxyethan, estery, jako je methylacetát, ethylacetát, methylpropionát a ethylpropionát, nitrily, jako je acetonitril, amidy, jako je N,N-dimethylformamid a N,N-dimethylacetamid, sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid, a jejich směsi. Vý-

hodné jsou halogenované uhlovodíky, ethery, amidy a nitrily. Výhodnější jsou halogenované uhlovodíky a nitrily, nejvýhodnější je methylenchlorid a acetonitril.

Reakční teplota používaná ve stupni 1 je obvykle mezi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, s výhodou je mezi $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Reakční doba použitá ve stupni 1 závisí na reakční teplotě a podobně. Typicky je od 15 minut do 10 hodin, s výhodou od 30 minut do 5 hodin.

Žádaná sloučenina ve stupni 1 se může izolovat z reakční směsi konvenčním způsobem, například reakční směs se příslušně zneutralizuje a zahustí a zbytek se roztřepe mezi vodou a organické rozpouštědlo nemísitelné s vodou, organická vrstva se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěním poskytne žádaný produkt. Takto izolovaný žádaný produkt může být dále, jestliže je to nutné, vyčištěn konvenčními způsoby, jako je rekrystalizace a chromatografie.

Stupeň 2: Ve stupni 2 se chránicí skupina aminové skupiny ve sloučenině obecného vzorce 8, jestliže je to nutné, odstraní konvenčními způsoby známými zručným odborníkům z oblasti techniky, například použitím kyseliny, báze nebo redukčního činidla podle typu chránicí skupiny aminové skupiny.

Jestliže chránicí skupina aminové skupiny znamená *tert*-butoxykarbonylovou nebo tritylovou skupinu, uvedená chránicí skupina se může odstranit zregováním s kyselinou v inertním rozpouštědle.

Mezi příklady kyseliny použité pro odstranění chránicí skupiny aminové skupiny patří anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina dusičná, kyselina sírová a kyselina fosforečná, organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina methansulfonová a kyselina 4-toluensulfonová, Lewisovy kyseliny, jako je fluordiboritý, kyselé katexy, jako je Dowex 50W (obchodní značka). Z těchto kyselin jsou výhodnými anorganické kyseliny a organické kyseliny.

Výhodnější je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina trifluoroctová, nejvýhodnější je kyselina chlorovodíková.

Rozpouštědlo, které se ve stupni 2 používá, není nijak zvlášť omezeno za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci a že rozpouští výchozí materiály alespoň do jistého stupně. Mezi vhodná rozpouštědla patří alifatické uhlovodíky, jako je hexan, heptan a petrolether, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen, xylen a mesitylen, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan a dichlorethan, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan a 1,2-dimethoxyethan, alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol a butanol, estery, jako je methylacetát, ethylacetát, methylpropionát a ethylpropionát, nitrily, jako je acetonitril, amidy, jako je N,N-dimethylformamid a N,N-dimethylacetamid, sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid, a jejich směsi. Výhodné jsou aromatické uhlovodíky, alkoholy a estery. Výhodnější jsou alkoholy a estery a zvláště výhodný je methanol, ethanol a ethylacetát.

Reakční teplota používaná ve stupni 2 závisí na různých faktorech, jako je povaha výchozích materiálů, rozpouštědel a kyselin. Obvykle je však mezi 0 °C a 150 °C, s výhodou je mezi 10 °C a 100 °C.

Reakční doba použitá ve stupni 2 závisí na reakční teplotě a podobně. Typicky je od 5 minut do 24 hodin, s výhodou od 10 minut do 10 hodin.

Jestliže chránicí skupina aminové skupiny sloučeniny obecného vzorce 8 znamená aryl(se 6 až 10 atomů uhlíku)methyl nebo aryl(se 6 až 10 atomů uhlíku)methoxykarbonyl, které obě mohou být popřípadě substituovány, uvedená chránicí skupina se může odstranit zreagováním s redukčním činidlem v inertním rozpouštědle (s výhodou zreagováním s vodíkem v přítomnosti katalytického redukčního katalyzátoru).

Katalyzátor katalytické redukce používaný ve stupni 2 není nijak zvlášť omezen za předpokladu, že se obvykle může používat v katalytické redukci. Mezi příklady těchto katalyzátorů patří paladium na uhlí, paladiová čerň, Raneyův nikl, oxid platičitý, platinová čerň, rhodium na oxidu hlinitém, trifenyfosfin-rhodium-chlorid a paladium na síranu bamatém. Výhodné je paladium na uhlí.

Rozpouštědlo, které se ve stupni 2 používá, není nijak zvlášť omezeno za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci a že rozpouští výchozí materiály alespoň do jistého stupně. Mezi vhodná rozpouštědla patří alifatické uhlovodíky, jako je hexan, heptan a petrolether, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen, xylen a mesitylen, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan a dichlorethan, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan a 1,2-dimethoxyethan, alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol a butanol, estery, jako je methylacetát, ethylacetát, methylpropionát a ethylpropionát, amidy, jako je N,N-dimethylformamid a N,N-dimethylacetamid, sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid, a jejich směsi. Výhodné jsou aromatické uhlovodíky, ethery, alkoholy, alkoholy obsahující vodu a amidy. Zvláště výhodný je toluen a methanol.

Tlak vodíku použitý ve stupni 2 není nijak zvlášť omezen, je ovšem obvykle mezi 0,1 a 1 MPa, s výhodou mezi 0,1 a 0,3 MPa.

Reakční teplota používaná ve stupni 2 závisí na různých faktorech, jako je povaha výchozích materiálů, katalyzátoru a rozpouštědla. Obvykle je však mezi 0 °C a 100 °C, s výhodou je mezi 10 °C a 60 °C.

Reakční doba použitá ve stupni 2 závisí na reakční teplotě a podobně. Typicky je od 5 minut do 24 hodin, s výhodou od 10 minut do 10 hodin.

Žádaná sloučenina v tomto stupni se může izolovat z reakční směsi konvenčním způsobem, například jestliže v reakční směsi existuje nerozpustný materiál,

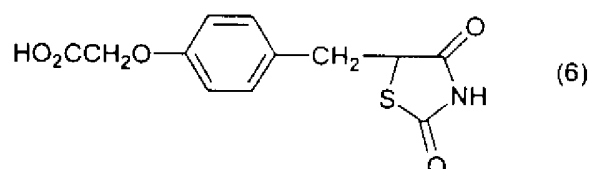
reakční směs se zfiltruje, filtrát, jestliže je to nutné, se zneutralizuje a ochladí, takže poskytne žádané krystaly, které se izolují odfiltrováním nebo se rozpouštědlo z filtrátu odpaří a zbytek se roztřepe mezi vodu a organické rozpouštědlo nemísitelné s vodou, organická vrstva se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěním poskytne žádaný produkt. Takto izolovaný žádaný produkt může být dále, jestliže je to nutné, vyčištěn konvenčními způsoby, jako je rekrystalizace a chromatografie.

Stupeň 3: V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 9 získává cyklizací sloučeniny obecného vzorce 8 (jestliže je to nutné, sloučeniny, z níž byla odstraněna chránicí skupina aminové skupiny) v přítomnosti kyseliny v inertním rozpouštědle.

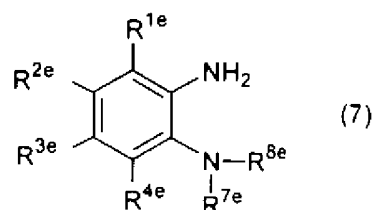
Tento stupeň se může provádět podobným postupem jako je popsáno ve stupni 2, když se odstraňuje taková chránicí skupina aminové skupiny, jako je *tert*-butoxykarbonyl nebo trityl.

Jestliže se sloučenina obecného vzorce 8, která má chránicí skupinu aminové skupiny, jako je *tert*-butoxykarbonyl nebo trityl, zpracuje s kyselinou ve stupni 2, dochází k odstranění uvedené chránicí skupiny aminové skupiny a k cyklizaci ve stejnou dobu, takže se získá adiční sůl sloučeniny obecného vzorce 9 s kyselinou.

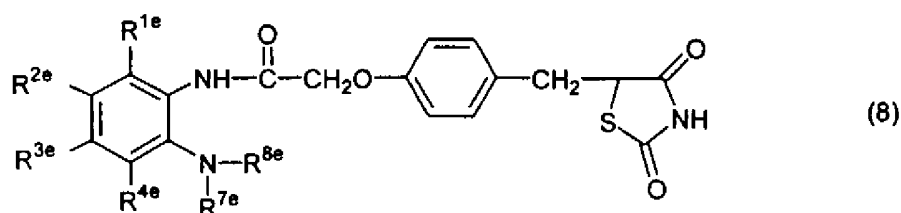
Ze shora popsaných způsobů výroby sloučeniny obecného vzorce 9 výhodný způsob obsahuje kondenzaci sloučeniny vzorce 6



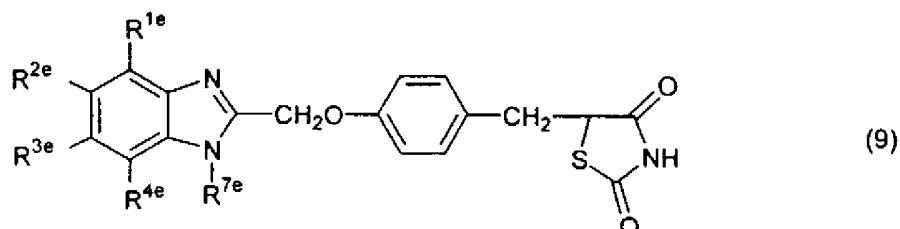
se sloučeninou obecného vzorce 7



v přítomnosti kondenzačního činidla, jako je cyklický anhydrid alkylfosfonové kyseliny se 2 až 3 atomy uhlíku, diethylfosforylkyanid nebo difenylfosforylazid, a báze, jako je alifatický amin nebo aromatický amin, v takovém rozpouštědle, jako je halogenovaný uhlovodík nebo nitril. Získá se tak sloučenina obecného vzorce 8.



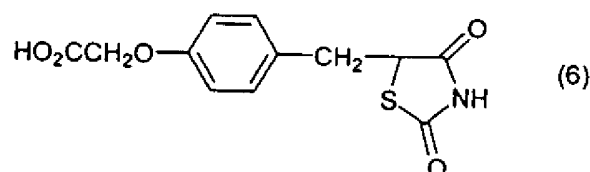
Následuje odstranění chránící skupiny aminové skupiny a cyklizace sloučeniny obecného vzorce 8 v přítomnosti takové kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná nebo kyselina trifluoroctová. Získá se tak benzimidazolová sloučenina obecného vzorce 9



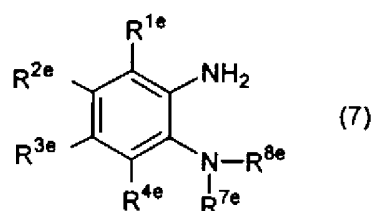
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo následuje odstranění chránící skupiny aminové skupiny sloučeniny obecného vzorce 8 katalytickou hydrogenací v při-

tomnosti katalyzátoru, jako je paladium na uhlí, paladiová čern, Raneyův nikl, oxid platičitý, trifenyfosfin-rhodium-chlorid nebo paladium na síranu bamatém v takovém rozpouštědle, jako je aromatický uhlovodík, ether, alkohol nebo alkohol obsahující vodu, a cyklizace sloučeniny obecného vzorce 8 bez chránící skupiny v přítomnosti kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná nebo kyselina trifluoroctová, v takovém rozpouštědle, jako je alkohol nebo ester. Získá se tak benzimidazolová sloučenina obecného vzorce 9 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

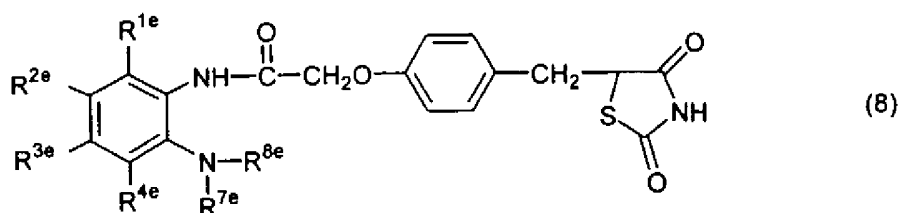
Výhodnější způsob obsahuje kondenzaci sloučeniny vzorce 6



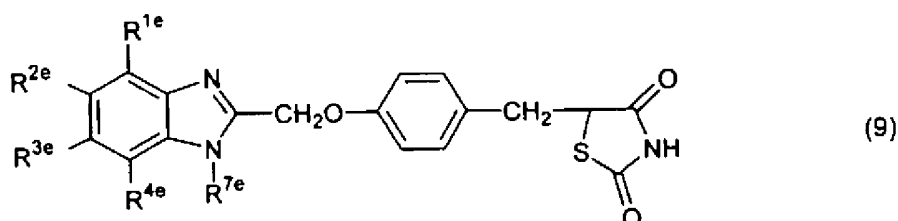
se sloučeninou obecného vzorce 7



v přítomnosti cyklického anhydridu propylfosfonové kyseliny a báze, jako je triethylamin nebo diisopropylethylamin, v takovém rozpouštědle, jako je methylenchlorid nebo acetonitril. Získá se tak sloučenina obecného vzorce 8



Následuje odstranění chránicí skupiny aminové skupiny a cyklizace sloučeniny obecného vzorce 8 v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové. Získá se tak benzimidazolová sloučenina obecného vzorce 9



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo následuje odstranění chránicí skupiny aminové skupiny sloučeniny obecného vzorce 8 katalytickou hydrogenací v přítomnosti paladia na uhlí v takovém rozpouštědle, jako je toluen nebo methanol, a cyklizace sloučeniny obecného vzorce 8 bez chránicí skupiny v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové v takovém rozpouštědle, jako je methanol, ethanol nebo ethylacetát. Získá se tak benzimidazolová sloučenina obecného vzorce 9 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Shora popsané výchozí materiály podle ad 1] až ad 5] se vyrábějí následujícím způsobem.

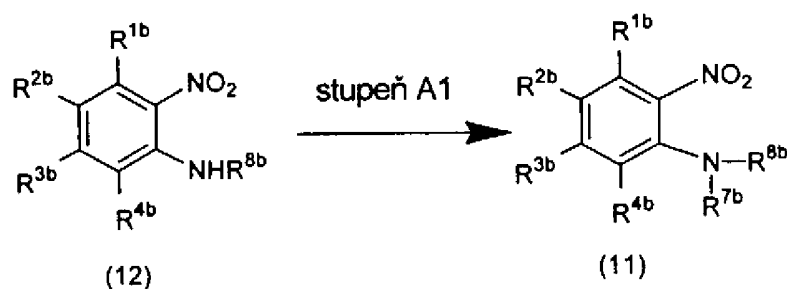
Výchozí materiály obecného vzorce 10 popsané v ad 1] jsou známé sloučeniny nebo se mohou připravit způsoby, které jsou známy zručným odborníkům z oblasti techniky (například spis japonské patentové přihlášky Hei 9-295970).

Výchozí materiály obecného vzorce 11 popsané v ad 2] se mohou připravovat níže popsaným způsobem A použitím sloučenin získaných v ad 4] jako výchozích materiálů.

Výchozí materiály obecného vzorce 4 popsané v ad 4] se mohou připravit způsoby popsanými v ad 1].

Výchozí materiály vzorce 6 popsané v ad 5] se mohou připravit níže popsaným způsobem B. Výchozí materiály obecného vzorce 7, v němž R^{8c} znamená ochrannou skupinu aminové skupiny, se mohou připravovat způsoby popsanými v ad 2] a výchozí materiály obecného vzorce 7, v němž R^{8c} znamená atom vodíku, se mohou připravovat níže popsaným způsobem C.

Způsob A: Sloučeniny obecného vzorce 11 se připravují podle způsobu A



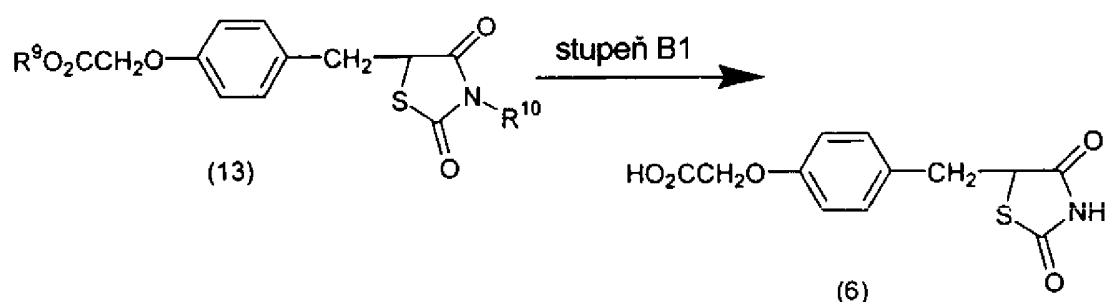
kde R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , R^{4b} , R^{7b} a R^{8b} znamenají jak shora uvedeno.

Způsob A zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce 12 s alkylačním činidlem v přítomnosti báze v inertním rozpouštědle.

Mezi příklady alkylačních činidel používaných ve způsobu A patří alkylhalogenidy s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methyljodid, ethyljodid, propyljodid, butylbromid, butyljodid, pentylchlorid, pentyljodid a hexylbromid, nebo dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfáty, jako je dimethylsulfát, diethylsulfát, dipropylsulfát, dibutylsulfát a dihexylsulfát. Z těchto alkylačních činidel jsou výhodné alkylhalogenidy s 1 až 2 atomy uhlíku a dialkyl(s 1 až 2 atomy uhlíku)sulfáty, zvláště výhodný je dimethylsulfát.

Reakční doba použitá ve způsobu A závisí na reakční teplotě a podobně. Typicky je však od 10 minut do 10 hodin, s výhodou od 15 minut do 3 hodin.

Způsob B: Sloučeniny vzorce 6 se připravují způsobem B



kde R^9 znamená alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a R^{10} znamená atom vodíku nebo aminovou chránicí skupinu.

Způsob B zahrnuje, jestliže je to nutné, odstranění chránicí skupiny aminové skupiny ze sloučeniny obecného vzorce 13, po které následuje hydrolýza produktu nebo sloučeniny obecného vzorce 13.

Odstranění chránicí skupiny aminové skupiny se může provádět použitím podobných postupů jako jsou ty, které jsou popsány ve stupni 2.

Hydrolýza se může provádět konvenčními způsoby známými zručným odborníkům z oblasti organické syntézy použitím kyseliny nebo báze v inertním rozpouštědle, které obsahuje vodu.

Mezi příklady kyselin používaných ve způsobu B patří stejné kyseliny jako jsou ty, které jsou popsány ve stupni 2, způsobu, který znamená odstraňování chránicí skupiny aminové skupiny. Mezi příklady bází používaných ve způsobu B patří hydro-

xidy alkalických kovů, jako je hydroxid lithný, hydroxid sodný a hydroxid draselný, a uhličitnny alkalických kovů, jako je uhličitan sodný a uhličitan draselný. Z těchto bází je výhodný hydroxid sodný a hydroxid draselný.

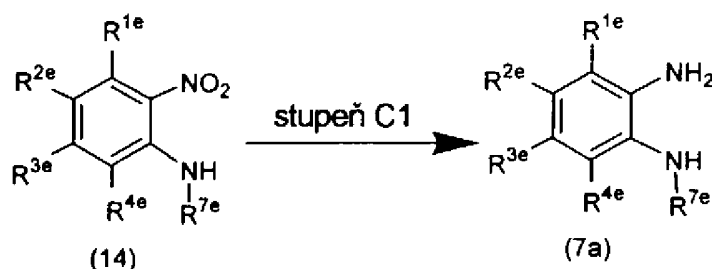
Inertní rozpouštědlo, které obsahuje vodu, které se používá ve způsobu B, není zvlášť omezeno za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci. Mezi vhodná inertní rozpouštědla patří alifatické uhlovodíky, jako je hexan a cyklohexan, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen a xylén, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran a 1,4-dioxan, alkoholy, jako je methanol, ethanol a isopropanol, a karboxylové kyseliny, jako je kyselina octová. Z těchto rozpouštědel, jestliže se ve způsobu B používá kyselina, jsou výhodné alkoholy a karboxylové kyseliny, zvláště výhodný je methanol a kyselina octová, a jestliže se ve způsobu B používá báze, výhodné jsou alkoholy, zvláště výhodný je methanol.

Reakční teplota používaná ve způsobu B závisí na různých faktorech, jako je povaha výchozích materiálů a rozpouštědlo. Obvykle je však mezi $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, s výhodou je mezi $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Reakční doba používaná ve způsobu B závisí na reakční teplotě a podobně. Obvykle je však od 5 minut do 24 hodin, s výhodou od 10 minut do 10 hodin.

Jestliže R^9 znamená *terc*-butyl, chránicí skupina R^9 může být odstraněna použitím kyseliny stejným způsobem, jako je popsáno ve stupni 2.

Způsob C: Sloučeniny obecného vzorce 7a, v nichž R^{8a} znamená atom vodíku, se vyrábějí podle způsobu C, kde



kde R^{1e} , R^{2e} , R^{3e} , R^{4e} a R^{7e} znamenají jak shora uvedeno.

Způsob C zahrnuje redukci nitroskupiny sloučeniny obecného vzorce 14 (tato sloučenina je zde dále označována jako sloučenina obecného vzorce 14). Způsob C se může provádět podobným způsobem jako katalytická hydrogenace popsaná ve stupni 2, způsobu, který znamená odstranění chránicí skupiny aminové skupiny.

Žádané sloučeniny ve způsobu A, B a C se mohou izolovat z reakční směsi konvenčním způsobem, například jestliže v reakční směsi existuje nerozpustný materiál, reakční směs se zfiltruje, filtrát, jestliže je to nutné, se zneutralizuje a ochladí, takže poskytne žádané krystaly, které se izolují odfiltrováním nebo se rozpouštědlo z filtrátu odpaří a zbytek se roztřepe mezi vodu a organické rozpouštědlo nemísitelné s vodou, organická vrstva se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěním poskytne žádaný produkt. Takto izolovaný žádaný produkt může být dále, jestliže je to nutné, vyčištěn konvenčními způsoby, jako je rekrystalizace a chromatografie.

Sloučeniny obecného vzorce 13, které jsou výchozími materiály ve způsobu B, a sloučeniny obecného vzorce 14, které jsou výchozími materiály ve způsobu C, jsou známé sloučeniny nebo se mohou vyrábět podle způsobu známého zručným odborníkům z oblasti techniky (například spis japonské patentové přihlášky Hei 9-295970).

V další části spisu je popsán nejlepší způsob provedení tohoto vynálezu.

Následující příklady a referenční příklady jsou zamýšleny tak, že dále ilustrují předložený vynález a nejsou zamýšleny jako jakékoliv omezení rozsahu tohoto vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

tert-Butylester N-(5-methoxy-2-nitrofenyl)-N-*tert*-butoxykarbonylkarbamové kyseliny (sloučenina z příkladu číslo 1-2)

K roztoku 5-methoxy-2-nitroanilinu (4,8 g) v ethylacetátu (70 ml) se přidá dimethylaminopyridin (177 mg) a di-*tert*-butyl-dikarbonát (13,9 g). Směs se míchá 3 hodiny při 25 °C. Na konci této doby se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a zahustí se ve vakuu. Získá se tak titulní sloučenina (10,6 g, výtěžek 101 % hmotn.). IČ spektrum (KBr, η , cm^{-1}): 2980, 1801, 1738, 1601, 1292, 1149 a 843. ^1H -NMR spektrum (CDCl_3 , 400 MHz, δ , ppm): 1,38 (18 H, s), 3,87 (3 H, s), 6,75 (1 H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,91 (1 H, dd, $J = 9,2$ Hz a 2,7 Hz), 8,12 (1 H, d, $J = 9,2$ Hz).

Příklad 2

tert-Butylester N-(2-amino-5-methoxyfenyl)-N-methylkarbamové kyseliny (sloučenina z příkladu číslo 5-8)

K suspenzi *tert*-butylesteru N-(5-methoxy-2-nitrofenyl)-N-methylkarbamové kyseliny (5,8 g) v toluenu (55 ml) se přidá 7,5% (hmotn.) paladium na uhlí (1,2 g, které obsahuje 50 % hmotn. vody) a vzduch v reakční nádobě se nahradí dusíkem. Směs se míchá 3 hodiny pod atmosférou vodíku při 40 °C. Po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti se vodík v reakční nádobě nahradí dusíkem. Paladium na uhlí se odstraní odfiltrváním a filtrát se odpaří ve vakuu na 22 ml. K tomuto roztoku se pomalu přidá methylcyklohexan (44 ml) a vysrážené krystaly se odfiltrují. Získá se tak

titulní sloučenina (4,4 g, výtěžek 85 % hmotn.). IČ spektrum (KBr, η , cm^{-1}): 3369, 1685, 1673, 1513, 1379, 1227, 1168, 1042 a 816. ^1H -NMR spektrum (CDCl_3 , 400 MHz, δ , ppm): 1,38 (9 H, široký s), 3,13 (3 H, s), 3,53 (2 H, široký s), 3,72 (3 H, s), 6,59 až 6,70 (3 H, m).

Příklad 3

tert-Butylester N-[2-[4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl)fenoxyacetylamin]-5-methoxyfenyl]-N-methylkarbamové kyseliny (sloučenina z příkladu číslo 9-8)

K suspenzi *tert*-butylesteru N-(2-amino-5-methoxyfenyl)-N-methylkarbamové kyseliny (4,2 g) a 4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl)fenoxyoctové kyseliny (5,2 g) v methylenchloridu (30 ml) se při 0 °C přidá triethylamin (5,1 ml) a 50% cyklický anhydrid kyseliny propylfosfonové v ethylacetátu (12,7 g). Směs se míchá 2 hodiny za stejné teploty. Na konci této doby se k reakční směsi přidá 5% vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahuje methylenchloridem. Tento extrakt se promyje vodou a zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a zahustí se ve vakuu. Ke zbytku se přidá methanol (40 ml) a vysrážené krystaly se odfiltrují. Získá se tak titulní sloučenina (7,3 g, výtěžek 85 % hmotn.). IČ spektrum (KBr, η , cm^{-1}): 3323, 1751, 1697, 1534, 1510, 1232 a 1153. ^1H -NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz, δ , ppm): 1,28 (9 H, široký s), 3,02 (3 H, s), 3,07 (1 H, dd, $J = 14,0$ a 9,1 Hz), 3,31 (1 H, dd, $J = 14,0$ a 4,3 Hz), 3,74 (3 H, s), 4,65 (2 H, s), 4,87 (1 H, dd, $J = 9,1$ a 4,3 Hz), 6,80 až 6,95 (2 H, m), 6,92 (2 H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,19 (2 H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,69 (1 H, široký s), 8,95 (1 H, široký s), 12,00 (1 H, široký s).

Příklad 4

tert-Butylester N-(5-methoxy-2-nitrofenyl)karbamové kyseliny

K roztoku *tert*-butylesteru N-(5-methoxy-2-nitrofenyl)-N-*tert*-butoxykarbonylkarbamové kyseliny (10,6 g) v toluenu (5 ml) a methanolu (30 ml) se přidá 24%

methoxid sodný v methanolu (3,1 ml) a směs se míchá 3 hodiny při 25 °C. Na konci této doby se reakční směs ochladí na 0 °C a vysrážené krystaly se odfiltrují. Získá se tak titulní sloučenina (5,8 g, výtěžek 75 % hmotn.). IČ spektrum (KBr, η , cm^{-1}): 1737, 1615, 1592, 1338, 1279, 1252 a 1147. ^1H -NMR spektrum (CDCl_3 , 400 MHz, δ , ppm): 1,54 (9 H, s), 3,91 (3 H, s), 6,57 (1 H, dd, $J = 9,5$ a 2,8 Hz), 8,16 (1 H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,18 (1 H, d, $J = 9,5$ Hz).

Příklad 5

Monohydrochlorid 5-[4-(6-methoxy-1-methylbenzimidazol-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dionu

K suspenzi *terc*-butylesteru N-[2-[4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl)fenoxyacetylamin]-5-methoxyfenyl]-N-methylkarbamové kyseliny (7,2 g) v methanolu (82 ml) se přidá chlorovodík-methanol (2 moly/l; 26 ml) a směs se zahřívá 4 hodiny pod zpětným chladičem. Tato reakční směs se ochladí na 40 °C, míchá se za této teploty 1 hodinu a ochladí se na 25 °C. Potom se vysrážené krystaly zfiltrují, takže se získá titulní sloučenina (5,4 g, výtěžek 89 % hmotn.), teplota tání: 267 až 271 °C. IČ spektrum (KBr, η , cm^{-1}): 1754, 1699, 1502, 1252, 1225, 1150 a 823. ^1H -NMR spektrum (DMF-d_7 , 400 MHz, δ , ppm): 3,11 (1 H, dd, $J = 14,0$ a 9,0 Hz), 3,34 (1 H, dd, $J = 14,0$ a 4,0 Hz), 3,89 (3 H, s), 3,98 (3 H, s), 4,91 (1 H, dd, $J = 9,0$ a 4,0 Hz), 5,64 (2 H, s), 7,14 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,15 (1 H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,25 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,50 (1 H, s), 7,70 (1 H, d, $J = 9,0$ Hz), 12,04 (1 H, s).

Příklad 6

2-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylmethyl)fenoxy]-N-(4-methoxy-2-methylaminofenyl)acetamid

K suspenzi hydrochloridu 4-methoxy- N^2 -methyl-1,2-fenylendiaminu (5,5 g) a 4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl)fenoxyoctové kyseliny (7,6 g) v methylenchloridu

(55 ml se přidá triethylamin (14,3 ml) a 50% cyklický anhydrid kyseliny propylsulfonové v ethylacetátu (18,7 g). Směs se míchá 2,5 hodiny při 0 °C. Na konci této doby se k reakční směsi přidá 5% (hmotn.) vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a zahustí se ve vakuu. Získá se tak surový produkt (10,6 g). Suspenze surového produktu (6,0 g) v methylenchloridu (12,3 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem. K tomuto roztoku se přidá ethanol (18,5 ml) a směs se ochladí na 25 °C. Po 1 hodině se roztok míchá 30 minut při 0 °C. Vysrážené krystaly se odfiltrují. Získá se tak titulní sloučenina (3,4 g, výtěžek 63 % hmotn.). IČ spektrum (KBr, η , cm^{-1}): 3383, 1753, 1696, 1528, 1512, 1216 a 830. ^1H -NMR spektrum (DMSO-d_6 , 400 MHz, δ , ppm): 2,67 (3 H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,07 (1 H, dd, $J = 14,0$ Hz a 9,1 Hz), 3,31 (1 H, dd, $J = 14,0$ a 4,1 Hz), 3,70 (3 H, s), 4,62 (2 H, s), 4,87 (1 H, dd, $J = 9,1$ a 4,1 Hz), 5,08 (1 H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,09 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,13 (2 H, dd, $J = 8,4$ a 2,7 Hz), 6,90 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,95 (2 H, d, $J = 8,7$ Hz), 9,06 (1 H, s), 11,99 (1 H, široký s).

Příklad 7

Monohydrochlorid 5-[4-(6-methoxy-1-methylbenzimidazol-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolidin-2,4-dionu

K suspenzi 2-[4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl)fenoxy]-N-(4-methoxy-2-methylamino-fenyl)acetamidu (3,0 g) v methanolu (46 ml) se přidá 14 ml chlorovodíku v methanolu (2 moly/l) a směs se zahřívá 4 hodiny pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na 40 °C a míchá se 1 hodinu za stejné teploty. Na konci této doby se reakční směs ochladí na 25 °C a vysrážené krystaly se odfiltrují. Získá se tak titulní sloučenina (2,9 g, výtěžek 92 % hmotn.). Teplota tání, IČ spektrum a NMR spektrum této sloučeniny byly v podstatě identické s hodnotami sloučeniny získané v příkladu 5.

Srovnávací příklad 1

N-*tert*-Butoxykarbonyl-5-methoxy-2-nitroanilin (způsob přípravy sloučeniny získané v referenčním příkladu 6 popsany ve spisu japonské patentové přihlášky Hei-9-295970)

K roztoku 5-methoxy-2-nitroanilinu (16 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (500 ml) se přidá di-*tert*-butyl-dikarbonát (25 g), pyridin (15 ml) a 4-(dimethylamino)pyridin (0,6 g) za teploty místnosti a směs se míchá 2 hodiny. Reakční směs se zahustí a zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a zahustí se. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem v poměru 1:10. Získá se tak žádaná sloučenina (12,5 g, výtěžek 49 % hmotn., teplota tání 112 až 114 °C).

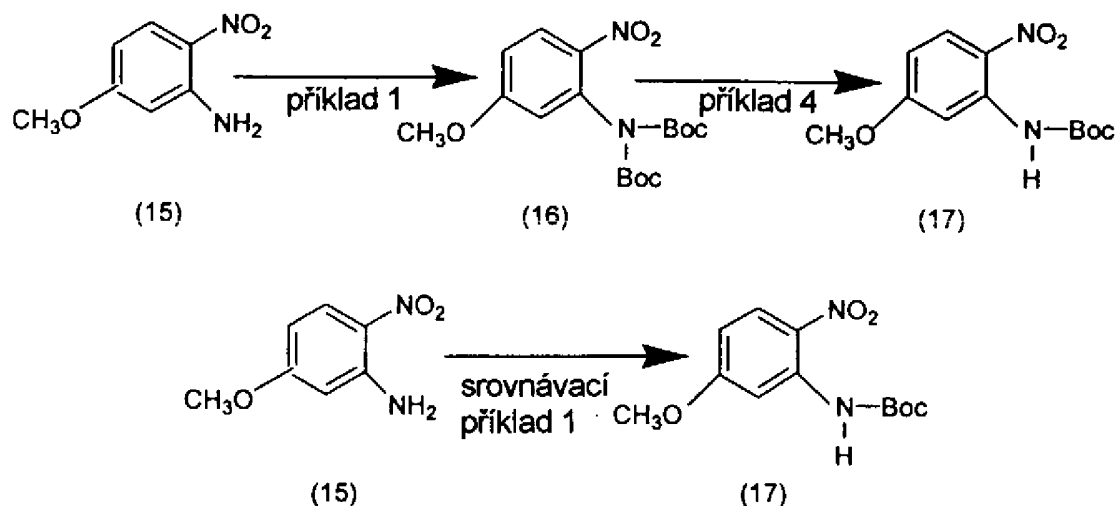
Srovnávací příklad 2

5-{4-(6-Methoxy-1-methylbenzimidazol-2-ylmethoxy)benzyl}thiazolidin-2,4-dion (způsob přípravy sloučeniny získané v příkladu 2 popsany ve spisu japonské patentové přihlášky Hei-9-295970)

Směs 5-methoxy-N-methyl-1,2-fenylendiaminu (21,8 g), 5-(4-methoxykarbonylmethoxybenzyl)thiazolidin-2,4-dionu (63,4 g), 1,4-dioxanu (250 mg) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (750 ml) se zahřívá 60 hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na ledové lázni a vysrážené krystaly se odfiltrují. Ke krystalům se přidá 5% (hmotn.) vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (800 ml) a směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Tato směs se zfiltruje a nerozpustný materiál se izoluje odfiltrováním. Rozpustí se ve směsi N,N-dimethylformamidu (1000 ml) a methanolu (200 ml) a odbarví se aktivním uhlím. Aktivní uhlí se odstraní odfiltrováním a filtrát se zahustí na 50 ml. K tomuto roztoku se přidá diethylether (750 ml) a nechá se stát 2 dny za teploty místnosti. Vysrážené krystaly se odfiltrují. Získá se tak žádaný produkt (20,1 g, výtěžek 35 % hmotn., teplota tání 267 až 271 °C, R_f =

0,68; chromatografie na tenké vrstvě silikagelu, eluce 5 % ethanolu v methylenchloridu).

Jak ukazuje následující schema



existují dva způsoby přípravy sloučeniny vzorce 17 z výchozí sloučeniny vzorce 15, jeden je dvoustupňová reakce zahrnující příklady 1 a 4 a druhý je jednostupňová reakce srovnávacího příkladu 1. Celkový výtěžek sloučeniny vzorce 17 ve dvoustupňové reakci (příklady 1 a 4) je 75 % hmotn., zatímco výtěžek sloučeniny vzorce 17 v jednostupňové reakci (srovnávací příklad 1) je 49 % hmotn. Výtěžek sloučeniny vzorce 17 ve dvoustupňové reakci (příklady 1 a 4) je mimořádně zlepšen při srovnání s výtěžkem ve srovnávacím příkladu 1. Způsob podle tohoto vynálezu je užitečný způsob pro syntézu sloučeniny vzorce 17, která je důležitým meziproduktem pro přípravu benzimidazolových derivátů popsaných ve spisu japonské patentové přihlášky Hei-9-295970.

Sloučenina obecného vzorce 1, která zahrnuje sloučeninu vzorce 16, což je meziprodukt způsobu popsaného shora v příkladech, je užitečným meziproduktem pro přípravu benzimidazolových derivátů popsaných ve spisu japonské patentové přihlášky Hei-9-295970.

Množství alkylačního činidla použitého ve způsobu A je mezi 1 a 3 ekvivalenty, s výhodou mezi 1,2 a 2 ekvivalenty.

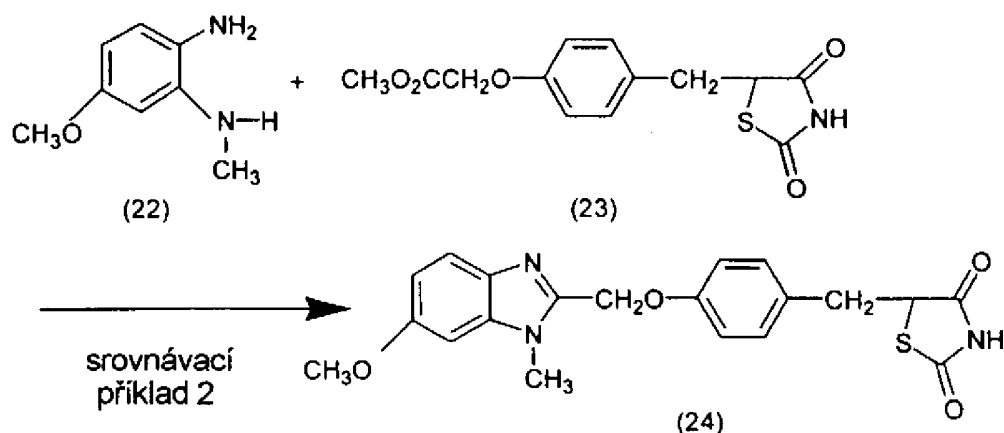
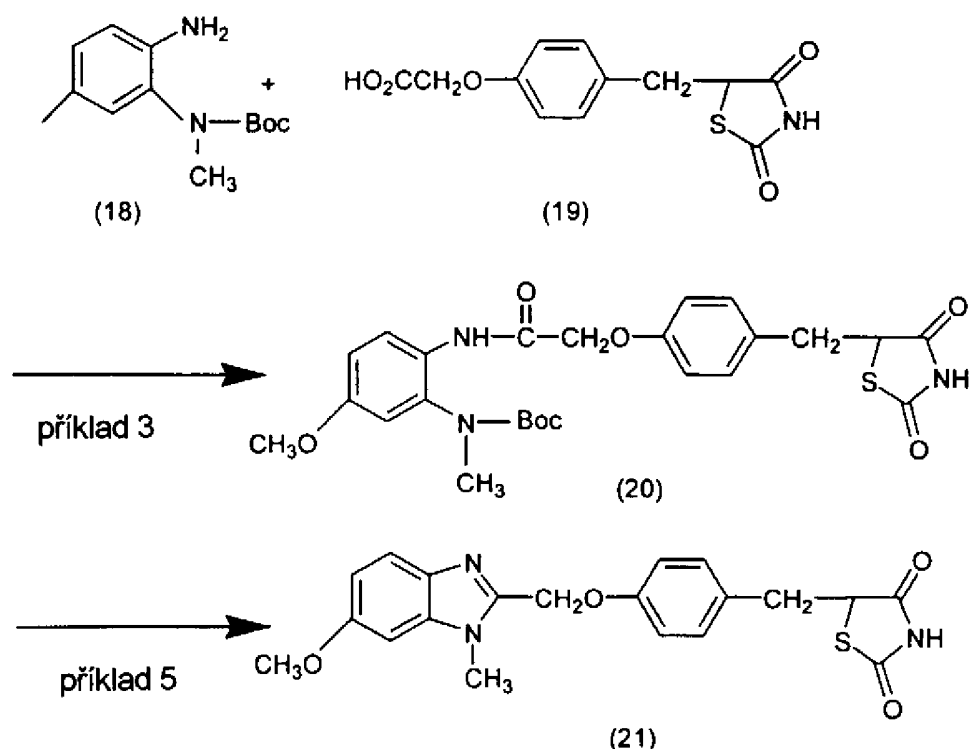
Mezi příklady báze použité ve způsobu A patří hydroxidy alkalických kovů, jako je hydroxid lithný, hydroxid sodný a hydroxid draselný, hydroxidy kovů alkalických zemin, jako je hydroxid vápenatý, hydroxid barnatý a hydroxid hořečnatý, alkoxidy alkalických kovů, jako je ethoxid lithný, methoxid sodný, ethoxid sodný a *tert*-butoxid draselný, hydridy alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, jako je hydrid lithný, hydrid sodný, hydrid draselný a hydrid vápenatý, alifatické aminy, jako je triethylamin, diisopropylethylamin a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU), a aromatické aminy, jako je pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, anilin a N,N-dimethylanilin. Z těchto bází jsou výhodné alkoxidy alkalického kovu a hydridy alkalického kovu. Zvláště výhodný je *tert*-butoxid draselný a hydrid sodný.

Množství báze, která se používá ve způsobu A, je mezi 1 a 10 ekvivalenty, s výhodou mezi 1,2 a 2 ekvivalenty.

Rozpouštědlo, které se používá ve způsobu A, není zvláště omezeno za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci a že alespoň v jistém rozsahu rozpouští výchozí materiály. Mezi vhodná rozpouštědla patří alifatické uhlovodíky, jako je hexan, heptan a petrolether, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen, xylén a mesitylen, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan a 1,2-dimethoxyethan, amidy, jako je N,N-dimethylformamid a N,N-dimethylacetamid, a jejich směsi. Z těchto rozpouštědel jsou výhodné ethery a amidy. Zvláště výhodný je tetrahydrofuran a N,N-dimethylformamid.

Reakční teplota používaná ve stupni A závisí na různých faktorech, jako je povaha výchozích materiálů a rozpouštědlo. Obvykle je však mezi -20 °C a 100 °C, s výhodou je mezi -10 °C a 40 °C.

Dále, jak ukazuje následující schema



existují dva způsoby přípravy benzimidazolových derivátů reakcí aminového derivátu s thiazolidindionovým derivátem. Jedním způsobem je dvoustupňová reakce, to znamená příklady 3 a 5, druhým je jednostupňová reakce, to znamená srovnávací příklad 2. Celkový výtěžek dvoustupňové reakce (příklady 3 a 5) je 76 % hmotn., zatímco výtěžek jednostupňové reakce (srovnávací příklad 2) je 35 % hmotn. Celkový výtěžek ve dvoustupňové reakci (příklady 3 a 5) je mimořádně zlepšen při srovnání s výtěžkem v jednostupňové reakci (srovnávací příklad 2). Způsob podle tohoto vynálezu

je užitečný způsob pro syntézu benzimidazolových derivátů popsaných ve spisu japonské patentové přihlášky Hei-9-295970.

Ve způsobu přípravy v příkladech 3 a 5 sloučenina obecného vzorce 2, která zahrnuje sloučeninu vzorce 18, což je výchozí sloučenina, a sloučenina obecného vzorce 3, která zahrnuje sloučeninu vzorce 20, což je meziprodukt, jsou užitečnými meziprodukty při přípravě benzimidazolových derivátů popsaných ve spisu japonské patentové přihlášky Hei-9-295970.

Referenční příklad 1

5-Methoxy-2-nitroanilin

K roztoku 5-chlor-2-nitroanilinu (5,0 g) v dimethylformamidu (25 ml) se přidá 24% (hmotn.) methoxid sodný v methanolu (11 ml) a směs se zahřívá 4 hodiny na 80 °C. Na konci této doby se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a roztřepe se mezi ethylacetát a vodu. Extrakt se promyje 20% (hmotn.) vodným roztokem chloridu sodného a nerozpustný materiál se odfiltruje. Filtrát se zahustí ve vakuu. Získá se tak žádaná sloučenina (4,8 g, výtěžek 99 % hmotn.). IČ spektrum (KBr, η , cm^{-1}): 3477, 3362, 1626, 1412, 1245, 1108 a 830. $^1\text{H-NMR}$ spektrum (CDCl_3 , 400 MHz, δ , ppm): 3,82 (3 H, s), 6,15 (1 H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,21 (2 H, široký s), 6,28 (1 H, dd, $J = 9,5$ a 2,7 Hz), 8,06 (1 H, d, $J = 9,5$ Hz).

Referenční příklad 2

tert-Butylester N-(5-methoxy-2-nitrofenyl)-N-methylkarbamové kyseliny

K roztoku *tert*-butylesteru N-(5-methoxy-2-nitrofenyl)karbamové kyseliny (5,5 g) v dimethylformamidu (35 ml) se přidá hydrid sodný (0,9 g, 60% (hmotn.) disperze v minerálním oleji) a tato směs se míchá 1 hodinu při 0 °C. Při 0 °C se pomalu přikape roztok dimethylsulfátu (2,2 ml) v dimethylformamidu (5,5 ml) a tato směs se míchá 0,5

hodiny za stejné teploty. Na konci této doby se k reakční směsi pomalu přidá voda (55 ml) a směs se extrahuje toluenem (66 ml). Extrakt se promyje vodou a zahustí se ve vakuu. Získá se tak žádaná sloučenina (5,8 g, výtěžek 100 % hmotn.). IČ spektrum (KBr, η , cm^{-1}): 1709, 1605, 1591, 1341, 1240 a 1153. $^1\text{H-NMR}$ spektrum (CDCl_3 , 400 MHz, δ , ppm): 1,30 (9 H, s), 3,28 (3 H, s), 3,89 (3 H, s), 6,77 (1 H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,82 (1 H, dd, $J = 9,0$ a $2,7$ Hz), 7,97 (1 H, d, $J = 9,0$ Hz).

Referenční příklad 3

5-Methoxy-N-methyl-2-nitroanilin

K roztoku 5-chlor-2-nitroanilinu (100 g) v dimethylformamidu (1,0 l) se při 0°C přidá *tert*-butoxid draselný (70,3 g). Směs se míchá 1 hodinu při 0°C . K reakční směsi se přikape roztok dimethylsulfátu (62 ml) v dimethylformamidu (100 ml) a výsledná směs se míchá 1,5 hodiny při 25°C . Získá se tak roztok 5-chlor-N-methyl-2-nitroanilinu v dimethylformamidu. K této výsledné směsi se přidá 24% (hmotn.) methoxid sodný v methanolu (230 ml) a reakční směs se zahřívá dvě hodiny na 55°C za míchání. Na konci této doby se reakční směs ochladí na 25°C a přidá se voda (1,5 l). Vysrážené krystaly se odfiltrují a promyjí vodou a methanolem. Získá se tak žádaná sloučenina (94,5 g, výtěžek 90 % hmotn.). IČ spektrum (KBr, η , cm^{-1}): 3381, 1631, 1584, 1237, 1047 a 819. $^1\text{H-NMR}$ spektrum (CDCl_3 , 400 MHz, δ , ppm): 2,98 (3 H, d, $J = 5,1$ Hz), 3,86 (3 H, s), 6,10 (1 H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,21 (1 H, dd, $J = 9,5$ a $2,7$ Hz), 8,11 (1 H, d, $J = 9,5$ Hz), 8,26 (1 H, široký s).

Referenční příklad 4

Dihydrochlorid 4-methoxy- N^2 -methyl-1,2-fenylendiaminu

K roztoku 5-methoxy-N-methyl-2-nitroanilinu (50 g) v ethylacetátu (500 ml) se přidá 7,5% (hmotn.) paladium na uhlí (5,0 g, obsahující 50 % hmotn. vody). Vzduch v reakční nádobě se zamění za dusík. Potom se směs nechá absorbovat vodík při 20°C , teplota se zvýší na 50°C a tato směs se míchá 2 hodiny za stejné teploty. Směs

se ochladí na 25 °C a vodík v nádobě se zamění za dusík. Paladium na uhlí se odstraní odfiltrováním a filtrát se zahustí ve vakuu na 300 ml. K tomuto zbytku se přidá methanol (150 ml) a 200 ml chlorovodíku v methanolu (4 moly/l). Směs se míchá 30 minut při 25 °C. Vysrážené krystaly se odfiltrují. Získá se tak žádaná sloučenina (60,3 g, výtěžek 98 % hmotn.). IČ spektrum (KBr, η , cm^{-1}): 3346, 2842, 1625, 1522, 1301, 1222, 1105 a 822. $^1\text{H-NMR}$ spektrum (DMSO-d_6 , 400 MHz, δ , ppm): 2,71 (3 H, s), 3,71 (3 H, s), 6,24 až 6,32 (2 H, m), 7,15 až 7,22 (1 H, m), 9,37 (5 H, široký s).

Referenční příklad 5

tert-Butylester 4-(2,4-dioxo-3-tritylthiazolidin-5-ylmethyl)fenoxyoctové kyseliny

K roztoku 5-(4-hydroxybenzyl)-3-tritylthiazolidin-2,4-dionu (20,0 g) v acetonitrilu (200 ml) se přidá uhličitán cesný (21,0) g, následuje přidání *tert*-butylesteru kyseliny bromoctové (7,4 ml) a směs se míchá 3 hodiny při 25 °C. K reakční směsi se přidá voda, organická vrstva se oddělí a ve vakuu se zahustí. Zbytek se extrahuje toluenem a extrakt se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou. Zahuštěním ve vakuu se získá žádaná sloučenina (24,9 g). IČ spektrum (KBr, η , cm^{-1}): 1754, 1691, 1512, 1300, 1218, 1155 a 740. $^1\text{H-NMR}$ spektrum (CDCl_3 , 400 MHz, δ , ppm): 1,48 (9 H, s), 3,04 (1 H, dd, $J = 14,2$ a $9,0$ Hz), 3,43 (1 H, dd, $J = 14,2$ a $3,9$ Hz), 4,36 (1 H, dd, $J = 9,0$ a $3,9$ Hz), 6,83 (2 H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,11 (2 H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,15 až 7,35 (15 H, m).

Referenční příklad 6

4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylmethyl)fenoxyoctová kyselina

K roztoku *tert*-butylesteru 4-(2,4-dioxo-3-tritylthiazolidin-5-ylmethyl)fenoxyoctové kyseliny (6,2 g) v toluenu (25 ml) se přidá monohydrát 4-toluensulfonové kyseliny (204 mg) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem 3 hodiny. Za zvýšené teploty se přidá ethylacetát (10 ml) a směs se míchá 1,5 hodiny při 25 °C. Vysrážené krystaly se

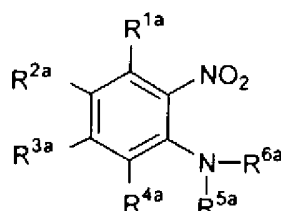
odfiltrují. Získá se žádaná sloučenina (2,5 g). IČ spektrum (KBr, η , cm^{-1}): 3435, 3011, 1753, 1693, 1513, 1244 a 1203. ^1H -NMR spektrum (DMSO-d_6 , 400 MHz, δ , ppm): 3,04 (1 H, dd, $J = 14,2$ a $9,0$ Hz), 3,40 (1 H, dd, $J = 14,2$ a $3,9$ Hz), 4,63 (2 H, s), 4,86 (1 H, dd, $J = 9,0$ a $4,3$ Hz), 6,84 (2 H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,15 (2 H, d, $J = 8,7$ Hz), 11,20 (1 H, s), 12,94 (1 H, široký s).

Možnost průmyslového využití

Tento vynález poskytuje způsob výroby známých benzimidazolových derivátů nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí (viz například spis japonské patentové přihlášky Hei-9-295970), které vykazují vynikající hypoglykemickou aktivitu; uvedený způsob je užitečný při výrobě benzimidazolových derivátů ve velkém měřítku. Při výrobě ve velkém měřítku podle tohoto způsobu lze snadno získat žádané sloučeniny v dobrém výtěžku a přiměřené čistotě použitím levných reakčních činidel jednoduchými způsoby.

PATENTOVÉ NÁROKY

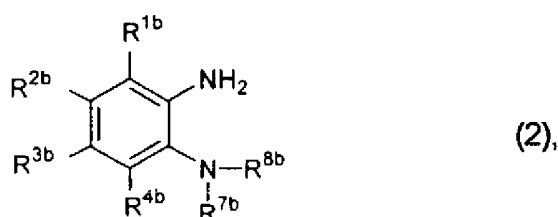
1. Anilinový derivát obecného vzorce 1 nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl



(1),

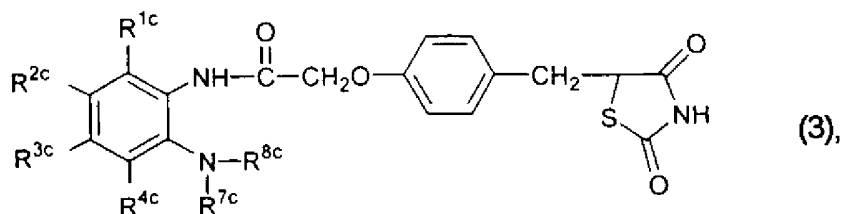
- v němž R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} a R^{4a} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, hydroxyl, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyloxykupinu, acetoxykupinu, trifluormethylovou skupinu nebo atom halogenu a R^{5a} a R^{6a} nezávisle na sobě znamenají ochrannou skupinu aminové skupiny.
2. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1, v němž R^{5a} a R^{6a} nezávisle znamenají *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl.
3. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1, v němž R^{5a} i R^{6a} znamená *tert*-butoxykarbonyl.
4. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v němž R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} a R^{4a} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.
5. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v němž R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} a R^{4a} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo methoxykupinu.

6. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1, v němž R^{1a} , R^{2a} i R^{4a} znamená atom vodíku, R^{3a} znamená methoxyskupinu a R^{5a} i R^{6a} znamená *tert*-butoxykarbonyl.
7. Anilinový derivát obecného vzorce 2 nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl



- v němž R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} a R^{4b} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, hydroxyl, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyloxykupinu, acetoxykupinu, trifluormethylovou skupinu nebo atom halogenu, R^{7b} znamená alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a R^{8b} znamená chránicí skupinu aminové skupiny.
8. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 7, v němž R^{8b} znamená *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl.
 9. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 7, v němž R^{8b} znamená *tert*-butoxykarbonyl.
 10. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 7 až 9, v nichž R^{7b} znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku.
 11. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 7 až 9, v nichž R^{7b} znamená alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku.

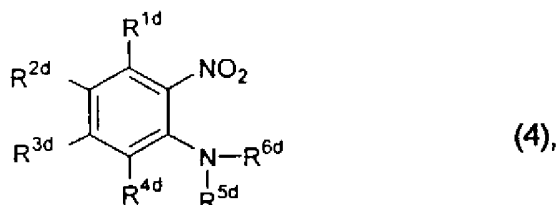
12. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 7 až 9, v nichž R^{7b} znamená methyl.
13. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 7 až 12, v nichž R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} a R^{4b} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.
14. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 7 až 12, v nichž R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} a R^{4b} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo methoxyskupinu.
15. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 7, v němž R^{1b} , R^{2b} i R^{4b} znamená atom vodíku, R^{3b} znamená methoxyskupinu a R^{7b} i R^{8b} znamená *tert*-butoxykarbonyl.
16. Anilinový derivát obecného vzorce 3 nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl



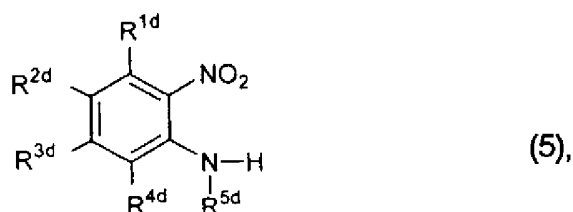
v němž R^{1c} , R^{2c} , R^{3c} a R^{4c} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, hydroxyl, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyl-oxyskupinu, acetoxyskupinu, trifluormethylovou skupinu nebo atom halogenu, R^{7c} znamená alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a R^{8c} znamená atom vodíku nebo chránící skupinu aminové skupiny.

17. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 16, v němž R^{8c} znamená atom vodíku, *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl.
18. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 16, v němž R^{8c} znamená atom vodíku nebo *tert*-butoxykarbonyl.
19. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 16, v němž R^{8c} znamená *tert*-butoxykarbonyl.
20. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 16 až 19, v nichž R^{7c} znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku.
21. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 16 až 19, v nichž R^{7c} znamená alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku.
22. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 16 až 19, v nichž R^{7c} znamená methyl.
23. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 16 až 22, v nichž R^{1c} , R^{2c} , R^{3c} a R^{4c} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.
24. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 16 až 22, v nichž R^{1c} , R^{2c} , R^{3c} a R^{4c} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo methoxyskupinu.
25. Anilinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 16, v němž R^{1c} , R^{2c} i R^{4c} znamená atom vodíku, R^{3c} znamená methoxyskupinu, R^{7c} znamená methyl a R^{8c} znamená *tert*-butoxykarbonyl.

26. Způsob výroby anilinového derivátu obecného vzorce 5 nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce 4



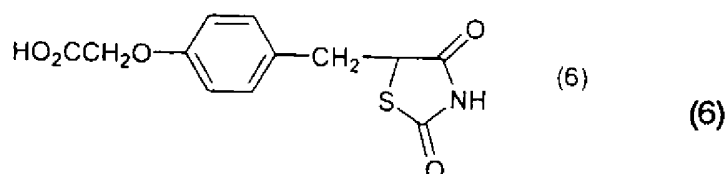
v němž R^{1d} , R^{2d} , R^{3d} a R^{4d} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, hydroxyl, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyl-oxyskupinu, acetoxykupinu, trifluormethylovou skupinu nebo atom halogenu a R^{5d} a R^{6d} nezávisle na sobě znamenají chránící skupinu aminové skupiny, nechá zreagovat s alkoxidem alkalického kovu, takže se získá anilinový derivát obecného vzorce 5 nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl



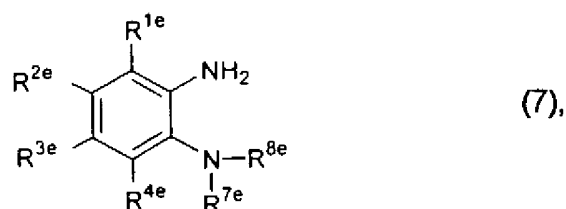
v němž R^{1d} , R^{2d} , R^{3d} , R^{4d} a R^{5d} znamenají jak shora uvedeno.

27. Způsob výroby anilinového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 26, vyznačující se tím, že R^{5d} i R^{6d} znamená *tert*-butoxy-karbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl.

28. Způsob výroby anilinového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 26, vyznačující se tím, že R^{5d} i R^{6d} znamená *tert*-butoxykarbonyl.
29. Způsob výroby anilinového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 26 až 28, vyznačující se tím, že R^{1d} , R^{2d} , R^{3d} a R^{4d} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.
30. Způsob výroby anilinového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 26 až 28, vyznačující se tím, že R^{1d} , R^{2d} , R^{3d} a R^{4d} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo methoxyskupinu.
31. Způsob výroby anilinového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 26, vyznačující se tím, že R^{1d} , R^{2d} i R^{4d} znamená atom vodíku, R^{3d} znamená methoxyskupinu a R^{5d} i R^{6d} znamená *tert*-butoxykarbonyl.
32. Způsob výroby benzimidazolového derivátu obecného vzorce 9 nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, vyznačující se tím, že se zkondenzuje substituovaná thiazolidinonová sloučenina vzorce 6

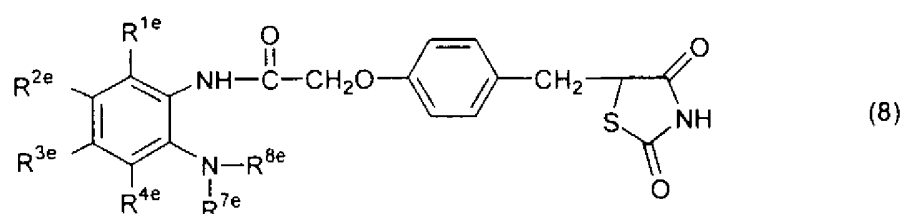


se sloučeninou obecného vzorce 7

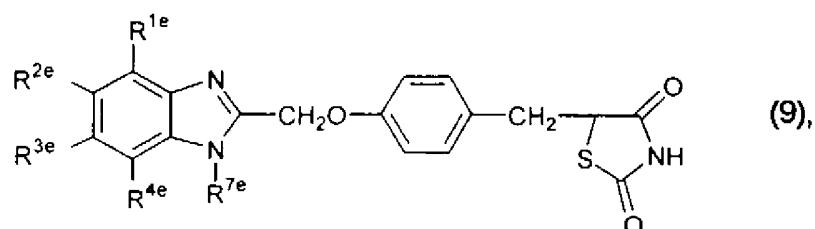


v němž R^{1e} , R^{2e} , R^{3e} a R^{4e} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, hydroxyl, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyl-oxyskupinu, acetoxyskupinu, trifluormethylovou skupinu nebo atom halogenu, R^{7e} znamená alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a R^{8e} znamená atom vodíku nebo chránící skupinu aminové skupiny,

v přítomnosti kondenzačního činidla, takže se získá sloučenina obecného vzorce 8



v němž R^{1e} , R^{2e} , R^{3e} , R^{4e} , R^{7e} a R^{8e} znamenají jak shora uvedeno, načež následuje, jestliže je to nutné, odstranění chránící skupiny aminové skupiny ze sloučeniny obecného vzorce 8 a potom se sloučenina obecného vzorce 8 v přítomnosti kyseliny cyklizuje na sloučeninu obecného vzorce 9



v němž R^{1e} , R^{2e} , R^{3e} , R^{4e} a R^{7e} znamenají jak shora uvedeno.

33. Způsob výroby benzimidazolového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 32, vyznačující se tím, že R^{8e} znamená atom vodíku, *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl nebo 4-brombenzyloxykarbonyl.
34. Způsob výroby benzimidazolového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 32, vyznačující se tím, že R^{8e} znamená atom vodíku nebo *tert*-butoxykarbonyl.
35. Způsob výroby benzimidazolového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 32, vyznačující se tím, že R^{8e} znamená *tert*-butoxykarbonyl.
36. Způsob výroby benzimidazolového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 32 až 35, vyznačující se tím, že R^{7e} znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku.
37. Způsob výroby benzimidazolového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 32 až 35, vyznačující se tím, že R^{7e} znamená alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku.

38. Způsob výroby benzimidazolového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 32 až 35, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^{7e} znamená methyl.
39. Způsob výroby benzimidazolového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 32 až 38, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^{1e} , R^{2e} , R^{3e} a R^{4e} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.
40. Způsob výroby benzimidazolového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 32 až 38, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^{1e} , R^{2e} , R^{3e} a R^{8e} nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo methoxyskupinu.
41. Způsob výroby benzimidazolového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 32, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^{1e} , R^{2e} i R^{4e} znamená atom vodíku, R^{3e} znamená methoxyskupinu, R^{7e} znamená methyl a R^{8e} znamená *tert*-butoxykarbonyl.

Zastupuje: